



(10) 授权公告号 CN 110290757 B

(45) 授权公告日 2022.09.23

(21) 申请号 201780086350.6

安德鲁·马克·墨菲

(22) 申请日 2017.12.14

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110290757 A

专利代理师 王瑞朋 张云肖

(43) 申请公布日 2019.09.27

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

62/435,431 2016.12.16 US

A61B 18/00 (2006.01)

A61B 18/18 (2006.01)

A61B 18/20 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.08.13

A61B 18/22 (2006.01)

A61B 18/24 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/066522 2017.12.14

(56) 对比文件

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/112261 EN 2018.06.21

US 6039728 A, 2000.03.21

US 6039728 A, 2000.03.21

CN 105682589 A, 2016.06.15

US 2015094698 A1, 2015.04.02

(73) 专利权人 纳米光谱生物科学股份有限公司
地址 美国德克萨斯州

审查员 张枫

(72) 发明人 格伦·帕特里克·古德里奇
乔·亚历山大·施瓦兹

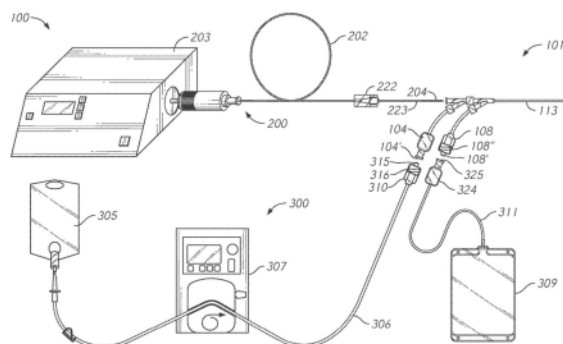
权利要求书4页 说明书32页 附图41页

(54) 发明名称

用于消融治疗的装置及其使用方法

(57) 摘要

公开了用于治疗组织消融的各种方法、系统和装置。本文公开的一些实施例涉及治疗肿瘤的方法、用于用电磁辐射辐照组织和肿瘤的系统、该系统的部件和装置、以及用于提供用电磁辐射辐照组织和肿瘤的系统的套件。在一些实施例中,所述系统提供被纳米颗粒吸收的亚消融性红外辐射。在一些实施例中,纳米颗粒吸收辐射,将其转化为热能。在一些实施例中,尽管红外辐射本身可以是亚消融性的,但由纳米颗粒产生的热能足以引起热凝固、过热和/或组织消融。



1. 一种激光照射系统,包括:

激光照射器组件,其包括具有圆顶形的透射密封端部的细长导引器探针;

光纤,其具有漫射器端头和光纤连接器,所述漫射器端头包括沿着所述光纤的一部分的鼓励辐射以不同方向从所述漫射器端头散射和离开的散射特征,所述光纤连接器构造成与所述激光照射器组件接合,其中当所述光纤连接器与所述激光照射器组件接合时,所述光纤的漫射器端头定位所述激光照射器组件内;

激光源,其构造成与所述光纤光学通信并且构造成将辐射通过所述光纤传输到所述激光照射器组件;

其中,在激活时,所述激光源通过所述光纤且通过所述圆顶形的透射密封端部传输电磁辐射,并且

其中,所述激光照射器组件被构造为通过用从所述漫射器端头发射的电磁辐射照射纳米颗粒来加热纳米颗粒;

冷却剂贮存器,其构造成与所述激光照射器组件流体连通;

冷却剂入口管,其构造成将冷却剂从所述冷却剂贮存器传送到所述激光照射器组件;

泵,其构造成将冷却剂从所述冷却剂贮存器经由所述冷却剂入口管传送到所述激光照射器组件,以冷却所述光纤;

冷却剂回收袋,其与所述激光照射器组件流体连通,并构造成从所述激光照射器组件接收冷却剂;以及

冷却剂出口管,其构造成将冷却剂从所述激光照射器组件传送到所述冷却剂回收袋;

其中,所述细长导引器探针的圆顶形端部被构造成经由所述冷却剂入口管接收和冷却,并减少由来自所述漫射器端头的电磁辐射引起的热量,以防止所述细长导引器探针在使用期间熔化。

2. 根据权利要求1所述的系统,进一步包括致动器,其构造成激活和停用所述激光源。

3. 根据权利要求2所述的系统,其中,所述致动器是脚踏板。

4. 根据权利要求2所述的系统,其中,所述致动器还控制所述泵。

5. 根据权利要求4所述的系统,其中,所述激光源和所述泵基本上同时被所述致动器激活,并且其中所述激光源和所述泵基本上同时被所述致动器停用。

6. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述冷却剂入口管为聚乙烯。

7. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述冷却剂入口管在长度上约为4米。

8. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述冷却剂入口管构造成允许冷却剂以低速率流动。

9. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述冷却剂入口管构造成允许冷却剂以约8ml/min的速率流动。

10. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述激光源提供为近红外辐射的辐射。

11. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述激光源提供具有范围为约805nm至约810nm的波长的辐射。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的系统,其中,所述光纤包括漫射部分,所述漫射部分构造成将来自所述光纤的辐射分布到所述激光照射器组件之外。

13. 根据权利要求12所述的系统,其中,所述光纤的漫射部分的长度范围从约1.0cm到

约1.8cm。

14. 一种激光照射器装置,包括:

导引器探针,其包括终止于构造成允许激光透射的密封的圆顶形端部的第一管腔,其中,所述导引器探针和密封的圆顶形端部允许电磁辐射穿过它们,而基本上不吸收辐射;

内管,其位于所述导引器探针的第一管腔内,所述内管包括第二管腔;

光纤,其具有漫射器端头,所述漫射器端头包括沿着所述光纤的一部分的散射特征;

冷却剂入口,其构造成接收冷却剂;

冷却剂出口,其构造成从所述激光照射器装置传送冷却剂;

其中,所述光纤定位在所述第二管腔内;

其中,所述光纤能够通过所述导引器探针的圆顶形端部传输激光辐射;

其中,所述第一管腔与所述第二管腔流体连通;

其中,所述导引器探针的圆顶形端部被构造成经由所述冷却剂入口接收和冷却,并减少由来自所述漫射器端头的电磁辐射引起的热量,以防止所述导引器探针熔化;并且

其中,所述激光照射器装置被构造为通过用穿过所述导引器探针发射的电磁辐射照射纳米颗粒而允许加热纳米颗粒。

15. 根据权利要求14所述的装置,其中,所述冷却剂出口与所述第一管腔流体连通,并且所述冷却剂入口与所述第二管腔流体连通,其中所述激光照射器装置构造成允许冷却剂从所述冷却剂入口穿过所述第二管腔进入所述第一管腔并从所述冷却剂出口排出。

16. 根据权利要求15所述的装置,其中,所述冷却剂入口和所述冷却剂出口构造成与不同的连接器相互作用,以防止冷却剂不正确地路由穿过所述激光照射器装置。

17. 根据权利要求15所述的装置,其中,所述冷却剂入口和所述冷却剂出口具有不同的性别。

18. 根据权利要求17所述的装置,其中,所述冷却剂入口包括阳连接器,并且所述冷却剂出口包括阴连接器。

19. 根据权利要求15所述的装置,其中,所述光纤包括漫射部分,所述漫射部分构造成将来自所述光纤的辐射分布到所述激光照射器装置之外。

20. 根据权利要求19所述的装置,其中,所述光纤的漫射部分的长度范围从约1.0cm到约1.8cm。

21. 根据权利要求14至20中任一项所述的装置,其中,所述导引器探针的外部带有刻度。

22. 根据权利要求21所述的装置,其中,所述刻度相距约4mm。

23. 一种激光照射系统,包括:

激光照射器组件,其包括具有圆顶形的透射密封端部的细长导引器探针、构造成将冷却剂接收到所述激光照射器组件中的冷却剂入口连接器、以及构造成从所述激光照射器组件传送冷却剂的冷却剂出口连接器,其中,所述细长导引器探针和圆顶形的透射密封端部允许辐射穿过它们,而基本上不吸收辐射;

光纤,其具有漫射器端头和光纤连接器,所述漫射器端头包括沿着所述光纤的一部分的鼓励辐射以不同方向从所述漫射器端头散射和离开的散射特征,所述光纤连接器构造成与所述激光照射器组件接合,其中当所述光纤连接器与所述激光照射器组件接合时,所述

光纤的漫射器端头定位所述激光照射器组件内；

激光源，其构造成与所述光纤光学通信并且构造成将辐射通过所述光纤传输到所述激光照射器组件；

其中，在激活时，所述激光源通过所述光纤且通过所述激光照射器组件的圆顶形的透射密封端部传输电磁辐射；

其中，所述激光照射器组件被构造为通过用来自所述漫射器端头的电磁辐射照射纳米颗粒来加热纳米颗粒；并且

其中，所述细长导引器探针的圆顶形端部被构造成经由所述冷却剂入口连接器接收和冷却，并减少由来自所述漫射器端头的电磁辐射引起的热量，以防止所述细长导引器探针在使用期间熔化。

24. 根据权利要求23所述的系统，进一步包括致动器，其构造成激活和停用所述激光源。

25. 根据权利要求24所述的系统，其中，所述致动器是脚踏板。

26. 根据权利要求24所述的系统，进一步包括：

冷却剂贮存器，其构造成与所述激光照射器组件流体连通；

冷却剂入口管，其构造成将冷却剂从所述冷却剂贮存器传送到所述激光照射器组件；

泵，其构造成将冷却剂从所述冷却剂贮存器经由所述冷却剂入口管传送到所述激光照射器组件，以冷却所述光纤；以及

冷却剂出口管，其构造成从所述激光照射器组件传送冷却剂。

27. 根据权利要求26所述的系统，其中，所述致动器进一步构造成控制所述泵。

28. 根据权利要求27所述的系统，其中，所述激光源和所述泵被构造成基本上同时被所述致动器激活，并且其中所述激光源和所述泵被构造成基本上同时被所述致动器停用。

29. 根据权利要求23至28中任一项所述的系统，其中，所述光纤包括漫射部分，所述漫射部分构造成将来自所述光纤的辐射分布到所述激光照射器组件之外。

30. 根据权利要求29所述的系统，其中，所述光纤的漫射部分的长度范围从约1.0cm到约1.8cm。

31. 一种激光导管装置，包括：

导引器探针，其包括第一管腔，所述第一管腔终止于被构造成允许激光透射的密封的圆顶形端部，其中，所述导引器探针和密封的圆顶形端部允许辐射穿过它们，而基本上不吸收辐射；

内管，其位于所述导引器探针的第一管腔内，所述内管包括第二管腔；

冷却剂入口，其构造成接收冷却剂；

冷却剂出口，其构造成从所述激光导管装置传送冷却剂；

其中，所述导引器探针被构造成接收光纤，

其中，当所述光纤被接收时，所述光纤定位在所述第二管腔内，并且构造成通过所述导引器探针的圆顶形端部传输激光辐射；

其中，所述第一管腔与所述第二管腔流体连通；

其中，所述导引器探针的圆顶形端头被构造成经由所述冷却剂入口接收和冷却，并减少由来自激光源的漫射器端头的电磁辐射引起的热量，以防止所述导引器探针熔化；并且

其中,所述激光导管装置被构造为通过用穿过所述导引器探针发射的电磁辐射照射纳米颗粒而允许加热纳米颗粒。

32. 根据权利要求31所述的装置,其中,所述冷却剂入口与所述第二管腔流体连通,并且所述冷却剂出口与所述第一管腔流体连通,其中所述激光导管装置构造成允许冷却剂从所述冷却剂入口穿过所述第二管腔进入所述第一管腔并从所述冷却剂出口排出。

33. 根据权利要求32所述的装置,其中,所述冷却剂入口和所述冷却剂出口构造成与不同的连接器相互作用,以防止冷却剂不正确地路由穿过所述激光导管装置。

34. 根据权利要求33所述的装置,其中,所述冷却剂入口和所述冷却剂出口具有不同的性别。

35. 根据权利要求31所述的装置,其中,所述激光导管装置包括所述光纤,并且所述光纤包括漫射部分,所述漫射部分构造成将来自所述光纤的辐射分布到所述激光导管装置之外。

36. 根据权利要求31至35中任一项所述的装置,其中,所述探针的外部带有刻度。

用于消融治疗的装置及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2016年12月16日提交的美国临时专利申请No.62/435,431的优先权权益,其全部内容用于所有目的通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 公开了用于治疗性治疗消融的纳米颗粒辐照的方法、系统、套件和装置。

背景技术

[0004] 热和辐射消融可以用于烧伤和/或消融组织以用于治疗方法。这些技术可以用于消融癌组织和肿瘤。

发明内容

[0005] 本文公开的一些实施例涉及用于组织的治疗性治疗和/或消融治疗的方法、系统、套件和装置。一些实施例涉及激光照射系统。上文描述的或本文其它地方描述的任何实施例可以包括一个或更多个下列特征。

[0006] 在一些实施例中,激光照射系统包括激光照射器组件。在一些实施例中,激光照射器组件包括具有圆顶形的透射密封端部的细长导引器探针。

[0007] 在一些实施例中,激光照射系统包括具有漫射器端头和光纤连接器的光纤。在一些实施例中,光纤连接器构造成接合激光照射器组件。在一些实施例中,当光纤连接器与激光照射器组件接合时,光纤的漫射器端头定位在激光照射器组件内。

[0008] 在一些实施例中,激光照射系统包括构造成与光纤光学通信的激光源。在一些实施例中,激光源构造成将辐射通过光纤传输到激光照射器组件。在一些实施例中,在激活时,激光源通过光纤且通过密封端部传输电磁辐射。

[0009] 在一些实施例中,激光照射系统包括冷却剂贮存器。在一些实施例中,冷却剂贮存器与激光照射器组件流体连通。在一些实施例中,激光照射器组件包括冷却剂入口管,其构造成将冷却剂从冷却剂贮存器传送到激光照射器组件。

[0010] 在一些实施例中,激光照射系统包括泵,该泵构造成将冷却剂从冷却剂贮存器经由冷却剂入口管传送到激光照射器组件,以冷却光纤。在一些实施例中,激光照射系统包括冷却剂回收袋,其与激光照射器组件流体连通,并构造成从激光照射器组件接收冷却剂。在一些实施例中,激光照射器组件包括冷却剂出口管,其构造成将冷却剂从激光照射器组件传送到冷却剂回收袋。

[0011] 在一些实施例中,激光照射系统包括致动器,该致动器构造成激活和停用激光源。在一些实施例中,致动器是脚踏板。在一些实施例中,致动器还控制泵。在一些实施例中,激光器和泵基本上同时被致动器激活。在一些实施例中,激光器和泵基本上同时被致动器停用。

[0012] 在一些实施例中,冷却剂入口管是聚乙烯(tygon)材料。在一些实施例中,冷却剂

入口管在长度上约为4米。在一些实施例中,冷却剂入口管构造允许冷却剂以低速率流动。在一些实施例中,冷却剂入口管构造允许冷却剂以约8ml/min的速率流动。

[0013] 在一些实施例中,激光源提供具有的波长为近红外波长的辐射。在一些实施例中,激光源提供具有范围为约805nm至约810nm的波长的辐射。

[0014] 在一些实施例中,光纤包括漫射部分,该漫射部分构造成将来自光纤的辐射分布到激光照射器组件之外。

[0015] 在一些实施例中,光纤的漫射部分的长度范围从约1.0cm到约1.8cm。在一些实施例中,光纤的漫射部分的长度可以等于或小于约:50mm、30mm、18mm、10mm、上述值之间的值、或者包括和/或跨越这些值的范围。

[0016] 本文公开的一些实施例涉及治疗前列腺肿瘤的方法。上文描述的或本文其它地方描述的任何实施例可以包括一个或更多个下列特征。

[0017] 在一些实施例中,该方法包括将纳米颗粒系统性地注入和/或输注到患者体内。在一些实施例中,纳米颗粒适于将红外光转换成热能。在一些实施例中,该方法包括允许纳米颗粒优先积聚在前列腺肿瘤中。在一些实施例中,该方法包括在第一插入点处将套管针组件插入患者体内,所述套管针组件包括套管针以及套在套管针周围的导管。在一些实施例中,该方法包括通过使套管针组件穿过前列腺肿瘤而将套管针组件定位在患者体内,使得套管针组件穿过肿瘤的近侧面并终止于肿瘤的远侧,从而在肿瘤内形成第一路径。在一些实施例中,该方法包括从患者体内移除套管针,并且将导管在患者体内留在第一路径内。在一些实施例中,该方法包括将激光照射器组件的导引器探针插入导管中。在一些实施例中,激光照射器组件包括导引器探针,导引器探针是细长的并且包括第一管腔且终止于构造成允许激光透射的密封的圆顶形端部。在一些实施例中,激光照射器组件包括内管,其位于导引器探针的第一管腔内,内管包括第二管腔。在一些实施例中,激光照射器组件包括光纤,其构造成从激光源接收光子,其中光纤定位在导引器探针的第二管腔内,并且构造成通过导引器探针的圆顶形端部传输激光辐射。在一些实施例中,第一管腔与第二管腔流体连通。

[0018] 在一些实施例中,该方法包括将导引器探针引导至肿瘤中的第一路径内的第一位置,其中第一位置位于肿瘤的远侧处或附近。在一些实施例中,该方法包括当导引器探针位于第一路径内的第一位置时激活激光源,以在第一位置处产生非消融性红外辐射持续第一时间段,其中红外辐射导致纳米颗粒加热至消融温度。在一些实施例中,该方法包括将导管和导引器探针撤回到肿瘤中的第一路径内的第二位置,第二位置相对于第一位置位于近侧。在一些实施例中,该方法包括当导引器探针处于第二位置时激活激光源,以产生非消融性红外辐射持续第二时间段,其中红外辐射导致纳米颗粒加热至消融温度。

[0019] 在一些实施例中,该方法包括从第一路径移除导管和激光照射器。在一些实施例中,该方法包括在第二插入点处将套管针组件插入患者体内,第二插入点相对第一插入点横向地设置在肿瘤的近侧。在一些实施例中,该方法包括通过使套管针组件穿过前列腺肿瘤而将套管针组件定位在患者体内,使得套管针组件穿过肿瘤的近侧面并终止于肿瘤的远侧处并且形成穿过肿瘤的第二路径。在一些实施例中,该方法包括将导引器探针插入导管中。在一些实施例中,该方法包括将导引器探针引导至肿瘤中的第二路径内的第一位置,其中第一位置位于肿瘤的远侧附近。在一些实施例中,该方法包括当导引器探针处于第二路径内的第一位置时激活激光源,以在第二路径的第一位置处产生非消融性红外辐射持续第

三时间段,其中红外辐射导致纳米颗粒加热至消融温度。在一些实施例中,该方法包括将导管和导引器探针撤回到肿瘤中的第二路径内的第二位置,第二位置相对于第二路径中的第一位置位于近侧。在一些实施例中,该方法包括当导引器探针处于第二路径的第二位置时激活激光源,以产生非消融性红外辐射持续第四时间段,其中红外辐射导致纳米颗粒加热至消融温度。

[0020] 在一些实施例中,第一路径的第一位置和第二位置相距约8mm。在一些实施例中,第二路径的第一位置和第二位置相距约8mm。在一些实施例中,使用模板网格将套管针组件定位在第一插入点和第二插入点处。

[0021] 在一些实施例中,该方法包括在附加插入点处将套管针组件插入患者体内,附加插入点相对第一插入点和第二插入点横向地设置在肿瘤的近侧上。

[0022] 在一些实施例中,模板网格用于将套管针组件定位在附加插入点处。

[0023] 在一些实施例中,激光照射器组件包括与第一管腔流体连通的冷却剂出口以及第二管腔流体连通的冷却剂入口,其中激光照射器组件构造成允许冷却剂从冷却剂入口穿过第二管腔进入第一管腔中并从冷却剂出口排出。

[0024] 在一些实施例中,激光照射器由用户控制的致动器激活。在一些实施例中,用户利用致动器激活激光照射器,冷却剂流入激光照射器组件的第一入口中,并且其中当激光照射器未激活时,冷却剂不流入激光照射器组件。在一些实施例中,致动器是脚踏板。

[0025] 在一些实施例中,激光照射器发射具有近红外波长的辐射。在一些实施例中,激光照射器发射具有范围为约805nm至约810nm的近红外波长的辐射。在一些实施例中,激光照射器发射功率和/或强度不足以诱导组织的光热凝固的辐射。在一些实施例中,光纤包括漫射器端头,其将非消融性红外辐射分布在肿瘤内。在一些实施例中,辐射从漫射器端头横向地或侧向地分布。在一些实施例中,辐射不通过光纤和/或漫射器端头的端头和/或末端传输。在一些实施例中,辐射通过光纤和/或漫射器端头的端头和/或末端并通过密封的圆顶形端部传输。在一些实施例中,激光照射器在约3.5W/cm至约4.5W/cm的漫射器端头之间发射辐射。

[0026] 一些实施例涉及包括导引器探针的激光照射器装置。上文描述的或本文其它地方描述的任何实施例可以包括一个或更多个下列特征。

[0027] 在一些实施例中,导引器探针包括终止于密封的圆顶形端部的第一管腔,该圆顶形端部构造成允许激光透射。在一些实施例中,导引器探针包括内管,其位于导引器探针的第一管腔内,内管包括第二管腔。在一些实施例中,导引器探针包括光纤。在一些实施例中,光纤定位在第二管腔内。在一些实施例中,光纤能够通过导引器探针的圆顶形端部传输激光辐射。在一些实施例中,第一管腔与第二管腔流体连通。

[0028] 在一些实施例中,该装置包括与第一管腔流体连通的冷却剂出口以及第二管腔流体连通的冷却剂入口。在一些实施例中,该装置包括激光照射器组件,其构造成允许冷却剂从冷却剂入口通过第二管腔进入第一管腔并从冷却剂出口排出。在一些实施例中,流体入口和流体出口构造成与不同的连接器相互作用,以防止冷却剂不正确地路由穿过激光照射器装置。在一些实施例中,流体入口和流体出口具有不同的性别。在一些实施例中,流体入口包括阳连接器,并且流体出口包括阴连接器。

[0029] 在一些实施例中,光纤包括漫射部分,该漫射部分构造成将来自光纤的辐射分布

到激光照射器组件之外。在一些实施例中,光纤的漫射部分的长度范围从约1.0cm到约1.8cm。在一些实施例中,光纤的漫射部分的长度可以等于或小于约:50mm、30mm、18mm、10mm、上述值之间的值、或者包括和/或跨越这些值的范围。

[0030] 在一些实施例中,探针的外部带有刻度。在一些实施例中,刻度相距约4mm。

[0031] 一些实施例涉及治疗肿瘤的方法。上文描述的或本文其它地方描述的任何实施例可以包括一个或更多个下列特征。

[0032] 在一些实施例中,该方法包括将纳米颗粒系统性地注入患者体内,其中纳米颗粒适于将红外光转换成热能。

[0033] 在一些实施例中,该方法包括允许纳米颗粒优先积聚在肿瘤中。

[0034] 在一些实施例中,该方法包括在第一插入点处将套管针组件插入患者体内,套管针组件包括套管针以及套在套管针周围的导管。

[0035] 在一些实施例中,该方法包括通过使套管针组件穿过肿瘤而将套管针组件定位在患者体内,使得套管针组件穿过肿瘤的近侧面并终止于肿瘤的远侧并且在肿瘤内形成第一路径。

[0036] 在一些实施例中,该方法包括从患者体内移除套管针,并且将导管在患者体内留在第一路径内。

[0037] 在一些实施例中,该方法包括将激光照射器组件的导引器探针插入导管中,其中激光照射器组件包括导引器探针。在一些实施例中,导引器探针包括第一管腔并终止于构造成允许激光透射的密封的圆顶形端部。在一些实施例中,导引器探针包括位于导引器探针的第一管腔内的内管,内管包括第二管腔。在一些实施例中,该方法包括导引器探针,包括构造成从激光源接收光子的光纤。在一些实施例中,光纤定位在第二管腔内并构造成通过导引器探针的圆顶形端部传输激光辐射。在一些实施例中,第一管腔与第二管腔流体连通。

[0038] 在一些实施例中,该方法包括将导引器探针引导至肿瘤中的第一路径内的第一位置,其中第一位置位于肿瘤的远侧附近。

[0039] 在一些实施例中,该方法包括当导引器探针处于第一路径内的第一位置时激活激光源,以在第一位置产生亚消融性红外辐射持续第一时间段,从而将纳米颗粒加热至消融温度。

[0040] 在一些实施例中,该方法包括将导管和导引器探针撤回到肿瘤中的第一路径内的第二位置,第二位置相对于第一位置位于近侧。

[0041] 在一些实施例中,该方法包括当导引器探针处于第二位置时激活激光源,以产生亚消融性红外辐射持续第二时间段,从而将纳米颗粒加热至消融温度。

[0042] 一些实施例涉及治疗肿瘤的方法。上文描述的或本文其它地方描述的任何实施例可以包括一个或更多个下列特征。在一些实施例中,该方法包括获得包括导引器探针的激光照射器。在一些实施例中,导引器探针包括圆顶形端部和光纤,光纤与激光源光学通信。在一些实施例中,该方法包括通过使导引器探针穿过组织的近侧面到组织的远侧到达第一位置而将导引器探针定位在包括肿瘤的组织中。在一些实施例中,该方法包括在导引器探针处于第一位置时激活激光源,以将亚消融性红外辐射传输到组织持续第一时间段。在一些实施例中,该方法包括将导引器探针撤回到组织中的第二位置,第二位置相对于第一位

置位于近侧。在一些实施例中,该方法包括当导引器探针处于第二位置时激活激光源,以将亚消融性红外辐射传输到组织持续第二时间段。

附图说明

- [0043] 图1示出了激光照射系统的实施例。
- [0044] 图2A示出了激光导管组件的实施例。
- [0045] 图2A-1和2A-2示出了图2A中所示的激光导管组件的放大图。
- [0046] 图2B是图2A中所示的激光导管组件的视图。
- [0047] 图3A示出了可插入图2A的激光导管组件中的光纤的实施例。
- [0048] 图3B是图3A中所示的光纤的视图。
- [0049] 图4是冷却剂入口管道的实施例的视图。
- [0050] 图5A示出了冷却剂回收袋的实施例。
- [0051] 图5B是图5A中所示的冷却剂回收袋的视图。
- [0052] 图6A-6B-4示出了套管针护套组件的视图。
- [0053] 图7A-7J示出了利用本文描述的激光导管组件的实施例对试验组织的插入和照射。
- [0054] 图8A示出了用于激光探针放置的六边形网格模板的实施例。
- [0055] 图8B示出了方形网格模板的实施例。
- [0056] 图8C示出了使用六边形网格模板的激光暴露区域的实施例,所述六边形网格模板在网格孔口之间具有7mm的间距。
- [0057] 图8D示出了使用方形网格模板的激光暴露区域的实施例,所述方形网格模板在网格孔口之间具有3mm的间距。
- [0058] 图8E示出了拆卸后的三部分式方形网格的视图。
- [0059] 图8F是一体式六边形网格的实施例的视图。
- [0060] 图8G是三部分式方形网格的实施例的视图。
- [0061] 图9A-9G示出了激光照射系统套件的实施例的各部件。
- [0062] 图10A-10B是用于测试具有圆锥形端头的激光导管和具有透射端头的激光导管组件的实验布置的照片。
- [0063] 图11A-11B是示出具有圆锥形端头的激光导管(11A)和具有圆形透射端头的激光导管组件(11B)的加热的曲线图。
- [0064] 图12A-12B示出了具有圆锥形端头的激光导管的远侧端部在6.0W辐照之后的热图像。
- [0065] 图12C-12D示出了具有圆顶形端头的激光导管的远侧端部在6.0W辐照之后的热图像。
- [0066] 图13示出了当使用具有18mm漫射器的光纤时圆锥形端头激光导管的加热。
- [0067] 图14A-14I是患者前列腺的9个整装切片的照片(比例尺=1cm)。
- [0068] 图15是示出来自两名患者的样品肿瘤组织与健康组织中的纳米颗粒的相对积聚的曲线图。

具体实施方式

[0069] 公开了用于治疗肿瘤的各种方法、系统和装置。本文公开的一些实施例涉及治疗肿瘤的方法、用于用电磁辐射辐照组织和肿瘤的系统、该系统的部件和装置、以及用于提供用于用电磁辐射辐照组织和肿瘤的系统套件。在一些实施例中，该系统提供了由纳米颗粒吸收的非消融性红外辐射（例如，强度不足以通过其本身消融组织的辐射和/或亚消融辐射）。在一些实施例中，纳米颗粒吸收辐射将其转化为热能。在一些实施例中，尽管红外辐射本身可以是亚消融的，但是由纳米颗粒产生的热能足以引起热凝固、过热和/或组织消融。下面描述了用于治疗肿瘤和消融组织的各种方法、装置、系统和套件，以示出可以被用来实现一种或更多种期望改进的各种示例。这些示例仅是例示性的，并且不旨在以任何方式限制所呈现的一般发明及这些发明的各个方面和特征。更进一步，本文所使用的措辞和术语是出于说明的目的，并且不应该被认为是限制性的。本文公开的特征、结构或步骤不是必需的或必不可少的。本文公开的任何系统或方法可以排除本文描述的一个或更多个步骤或特征。

[0070] 光学性质决定光学波长光子如何与生物组织相互作用。这些是光学散射和光学吸收。当光子比如在细胞膜处遇到折射率变化时，会产生散射。散射的光子将继续行进穿过组织，但是以改变的方向行进穿过组织。吸收导致光子能量沉积到吸收它的任何物质中，比如血红蛋白分子或细胞器。被吸收的光子的能量通常转化成热量，热量从吸收部位辐射出去。

[0071] 光子能量的吸收可以引起光凝固，这导致蛋白质的散开，从而导致光学散射的急剧增加和光穿透组织的能力的降低。当在煎锅中加热时，蛋白从透明变为不透明是这种现象的一个众所周知的示例。作为治疗方法的光热凝固可以利用激光能量传输通过光纤以便将特定量的能量填隙地输送到组织中的能力。激光间质热治疗 (LITT) 是输送足够的光学功率以在组织中直接产生热凝固的技术。本质上，光学能量以高于身体移除所产生的热量的能力的速率输送到组织中。这种热量可以导致过热和组织消融。

[0072] 然而，LITT和其它基于光子的治疗的有效治疗深度可能受到组织中的光散射和吸收（包括由热凝固引起的）的阻碍。这种散射和吸收可能导致随着从光源到组织的距离增加而指数地减小的光强度。再一限制是当由一维源（例如，用于将激光填隙地输送到组织中的光纤漫射器）输送时光强度或辐照度（以 W/cm^2 测量）也在径向方向上下降和/或减小。最终结果是，光学辐照度紧邻输送其的光源更高，而光学辐照度恰好在光源的紧邻区域（例如，漫射器）外部的区域中低得多。基于光子的光疗过程也是非特定的；凝固区域的形状根据能量源的形状而变，并且凝固区域的体积取决于沉积的总能量。例如，用于基于光子的过程的当前激光导管使用光纤漫射器和12-15W的功率来在漫射器周围产生椭圆形凝固区。因此，治疗靶组织的选择性很低。

[0073] 此外，因为当前系统需要高功率辐照度，所以会出现可能破坏和/或使激光输送导管变形的高激光温度。使用主动冷却来防止紧邻激光输送导管周围的组织碳化和/或防止器械损坏。然而，这些系统不会主动调节用于冷却这些激光导管的冷却剂，并且通常允许在围绕光纤漫射器的薄夹套中的室温盐水 $\sim 15-20 mL/min$ 的流量，以防止激光导管上的组织碳化。不受控制的冷却剂流可能导致在激光应用之间暴露于冷却源的组织的冷却。

[0074] 本文公开的一些实施例涉及使用非消融辐射来产生颗粒定向的光热凝固（例如，使用纳米颗粒或其它试剂）的方法、装置、系统和套件。在一些实施例中，所公开的技术和装

置允许改善靶向组织和有效治疗组织的选择性。本文公开的一些实施例涉及用于在需要光热凝固、过热和/或组织消融的部位产生辐射的系统和装置。

[0075] 在一些实施例中,所述方法和装置涉及用于治疗肿瘤的颗粒定向的(例如,用纳米颗粒)光热凝固。在一些实施例中,所述方法涉及将纳米颗粒注入到患有肿瘤(或待靶向的另一组织)的患者体内。在一些实施例中,允许纳米颗粒在限定的时间段内在肿瘤中积聚。在一些实施例中,一旦纳米颗粒积聚在感兴趣的部位,就将激光导管组件的激光探针定位(例如,插入、放置等)到感兴趣的部位中或附近(例如,肿瘤中或附近)。在一些实施例中,激活激光导管组件以向纳米颗粒输送电磁辐射(例如,紫外光、可见光、近红外光、远红外光、微波等)。在一些实施例中,辐射是红外辐射。在一些实施例中,激光导管组件输送强度不足以通过本身(例如,在没有纳米颗粒的情况下)引起光热凝固(例如,为非消融辐射和/或亚消融的辐射)、过热和/或组织消融的辐射。在一些实施例中,辐射强度通过纳米颗粒转换成热能。在一些实施例中,通过纳米颗粒转换的热量足以引起消融性过热、组织凝固和/或组织消融。

[0076] 在一些实施例中,在所公开的方法中使用的纳米颗粒被设计为吸收红外辐射并将其转化为热能。在一些实施例中,金纳米壳(例如,AuroShells等)用作将亚消融性红外辐射转换为消融温度的纳米颗粒。虽然金纳米壳(例如,AuroShells等)作用于例示的代表性纳米颗粒,但应该指出的是,可设想吸收红外光子并将那些光子转换成热能的任何纳米颗粒(或微粒)。不受任何特定理论的束缚,据信纳米壳吸收光子有效地歼灭光子并导致其能量转换成被发射到周围组织中的热量。当光子被颗粒散射(例如,未被吸收)时,散射的光子可用于其它地方的吸收(例如,通过组织、另一纳米壳等)。转换纳米颗粒尤其包括:纳米壳(包括金壳二氧化硅核心纳米壳(比如Auroshells)、金-金硫化物纳米壳和其它变体)、固体纳米球(金、银等)、金属纳米棒(金、银等)、纳米星型体、中空纳米颗粒、纳米笼、椭圆形“纳米”碳颗粒、富勒烯、碳富勒烯、金属纳米颗粒、金属胶体、碳颗粒、碳纳米管、巴克球以及其任何组合。

[0077] 在一些实施例中,本文公开的方法用于治疗靶组织。在一些实施例中,靶组织是肿瘤组织。在一些实施例中,肿瘤靶区包括由癌症引起的肿瘤。在一些实施例中,肿瘤是由结肠直肠癌、脑癌、肺癌、乳腺癌、头颈癌、胰腺癌、卵巢癌、黑素瘤癌、前列腺癌和其它形式的癌症引起的肿瘤。在一些实施例中,本文公开的技术适合于治疗组织中的肿瘤和/或用于在破坏下面的肿瘤组织的同时保持健康组织的功能。例如,在一些实施例中,本文公开的技术和装置可以用于特定的靶肿瘤组织或功能障碍组织。特定健康组织的功能丧失可能对患者的生活质量具有严重影响。例如,从喉咙移除癌症肿瘤组织的手术操作可能导致言语丧失。从前列腺移除癌症肿瘤组织的手术操作可能导致性功能丧失。在目前的消融方法中,基于加热的器械在肿瘤中的放置来加热组织。加热元件被激活,从而杀死围绕其的组织,包括健康组织。在一些实施例中,本文公开的治疗可以部分、大部分和/或完全保留未患病的下层健康组织的结构和/或功能,以促进或大部分保留那些下层组织的正常功能。

[0078] 在一些实施例中,所述方法涉及将纳米颗粒系统性地注入(例如,输注)到患者体内。系统性引入可以涉及将纳米颗粒导引到循环系统和/或身体内部但离开或远离靶部位的部位处。在一些实施例中,可以将纳米颗粒经由肠胃外给药途径(例如,经由静脉内、肌肉内、皮下、病灶内、腹膜内等注入)导引至患者。这些部位可以位于患者身体的不位于治疗部

位近侧的区域中(例如,在肿瘤部位以外的身体部位处)。例如,纳米颗粒优先在肿瘤内积聚,主要是由于其尺寸以及从肿瘤的渗漏、混乱和未成熟脉管系统的被动外渗的结果;这种现象称为“高通透性和滞留”(EPR)效应。在一些实施例中,这种被动积聚允许辐射换能器的靶向沉积,并提供肿瘤特异性的光热凝固治疗。

[0079] 在一些实施例中,在被引导到身体之后,允许纳米颗粒被动地积聚在肿瘤处。在一些实施例中,通过限定时间段的流逝来实现这种被动积聚。在一些实施例中,在输注和/或注入之后,允许纳米颗粒在肿瘤中积聚一段时间,该时间范围在等于或至少约12小时和/或小于或等于约36小时之间。在一些实施例中,允许纳米颗粒在肿瘤部位积聚至少以下时间段:约12小时、24小时、约36小时、或者包括和/或跨越上述值的范围。

[0080] 在一些实施例中,纳米颗粒积聚在肿瘤新血管系统的血管周隙中并且用作激光能量的焦点。在一些实施例中,在感兴趣的部位处积聚之后,使用激光和/或电磁能量来加热纳米颗粒。在一些实施例中,这种激光能量(例如,电磁能)将纳米颗粒加热至足以引起靶组织的热凝固、过热和/或消融的温度。

[0081] 在一些实施例中,利用图1中所示的激光照射系统100在靶部位处产生激光能量以进行治疗。在一些实施例中,如图1中所示,激光照射系统100包括激光导管组件101(例如,激光照射器)。在一些实施例中,激光照射系统进一步包括照射系统200和冷却系统300中的一个或多个。在一些实施例中,照射系统200包括光纤202和激光源203。在一些实施例中,光纤202构造成连接至激光源203,与激光源光学通信和/或从激光源203接收激光能量。在一些实施例中,如本文其它地方所公开的,激光源、光纤和/或激光导管进行光学通信。在一些实施例中,冷却系统包括冷却剂贮存器305、冷却剂泵307和/或冷却剂回收袋309中的一个或多个。在一些实施例中,如本文其它地方所公开的,冷却剂贮存器、激光导管组件和/或冷却剂回收袋构造成彼此流体连通。在一些实施例中,激光照射系统包括激光导管组件但缺乏一个或多个其它特征,比如照射系统和/或冷却剂输送系统及其部件。

[0082] 在一些实施例中,如图1中所示,激光导管组件101构造成经由冷却剂入口连接器104接收冷却剂。在一些实施例中,激光照射系统100包括冷却剂贮存器305(例如,袋、瓶子等)。在一些实施例中,冷却剂贮存器305经由冷却剂入口管道306与冷却剂入口连接器104流体连通。在一些实施例中,利用冷却剂泵307将来自冷却剂贮存器305的冷却剂经由冷却剂入口连接器104传送到激光导管组件101中。在一些实施例中,冷却剂入口管道306具有入口管道连接器310,其构造成与冷却剂入口连接器104相互作用。

[0083] 在一些实施例中,激光导管组件101构造成经由冷却剂出口连接器108排出冷却剂。在一些实施例中,激光照射系统100包括冷却剂回收袋309(例如,袋、瓶子等)。在一些实施例中,冷却剂回收袋309经由冷却剂出口管道311与冷却剂出口连接器108流体连通。在一些实施例中,来自激光导管组件101的冷却剂经由冷却剂出口连接器108被传送到冷却剂回收袋309中。在一些实施例中,冷却剂出口管道311具有出口管道连接器312,其构造成与冷却剂出口连接器108相互作用。

[0084] 在一些实施例中,如图2A中所示,激光导管组件101的入口连接器和出口连接器具有不同的性别。在一些实施例中,这种构造可以防止激光导管组件101的入口连接器和出口连接器与冷却剂供应附件和回收附件的不正确连接和/或不匹配(例如,防止反向连接)。例如,如图1中所示,冷却剂入口连接器104可以是具有阴接收部分104'的阴连接器,并

且冷却剂供应入口310可以具有带有阳突起315和可选的护罩316(例如,帽罩、螺纹护罩等)的阳连接,而冷却剂出口连接器108可以是具有阳突起108'和可选的护罩108''(例如,帽罩、螺纹护罩等)的阳连接器,并且冷却剂出口管道连接器324可以具有带有阴接收部分325的阴连接。在一些实施例中,冷却剂入口连接器104可以是阳连接器,而冷却剂出口连接器108可以是阴连接器(未示出)。在一些实施例中,代替或除了具有不同性别之外,入口连接器104和出口连接器108可以是颜色编码的,以匹配入口管道连接器310和出口管道连接器324上的颜色(未示出)。例如,在一些实施例中,入口连接器104和入口管道连接器310可以是一种颜色(例如,红色、橙色、黄色、绿色、青色、蓝色、靛青、紫罗兰色、紫色、品红色、粉红色、棕色、白色、灰色、黑色),并且出口连接器108和出口管道连接器324可以是另一种不同的颜色(例如,红色、橙色、黄色、绿色、青色、蓝色、靛青、紫罗兰色、紫色、品红色、粉红色、棕色、白色、灰色、黑色)。在一些实施例中,阳连接器和阴连接器可以是鲁尔连接器(在一些实施例中,其可以包括符合ISO 594的鲁尔接头)。在一些实施例中,入口连接器和出口连接器不具有不同的性别。

[0085] 如图2A和图2B中所示,在一些实施例中,激光导管组件101包括导引器探针113。在一些实施例中,如图2A中所示,激光导管组件101包括出口臂单元125、出口臂126和入口臂单元130以及入口臂131中的一个或多个。在一些实施例中,导引器探针113是细长管,其从近侧导引器探针连接器密封件135(例如,密封件、护套等)延伸到导引器探针113的密封端部115。

[0086] 在一些实施例中,导引器探针113包括外管状部分114。在一些实施例中,如图2A和图2B中所示,外管状部分114是连续材料(例如,由单一材料模制而成的单个制件、一体式结构等)。在一些实施例中,外管状部分114对于某些波长的电磁辐射是透明的或基本上透明的,例如,紫外光、可见光、近红外光、远红外光和/或微波辐射中的一种或更多种。

[0087] 在一些实施例中,外管状部分114包括密封端部115。在一些实施例中,密封端部115是透亮的,光学和/或红外透明的,和/或基本上光学和/或红外透明的。在一些实施例中,密封端部115对于某些波长的电磁辐射是透明的或基本上透明的,例如,紫外光、可见光、近红外光、远红外光和/或微波辐射中的一种或更多种。在一些实施例中,密封端部115是透射的。在一些实施例中,密封端部115允许来自激光源203的电磁辐射通过其传输(例如,经由如本文其它地方所公开的漫射器端头204)。在一些实施例中,如图2A-2中所示,密封端部115成形为将来自光纤202的光分布为与导引器探针113对齐,为从密封端部115向外和向远侧扩展的锥形分布140、或者为从密封端部115向外和向远侧扩展的半球形分布141。在一些实施例中,光的分布(锥形或半球形)被漫射,使得在分布范围内,给定距离处的辐射量(例如,在点140A和140B处和/或在点141C和141D处)基本上或大约具有相同的强度。在一些实施例中,端部115构造成允许辐射和/或光穿过其,而基本上不吸收辐射和/或光。

[0088] 在一些实施例中,光纤端头204构造成阻止辐射通过端头和/或光纤端头204基本上阻挡辐射。在一些实施例中,漫射器端头223构造成发射经由辐射源横向地(例如,从漫射器端头侧向地)而不是沿着光纤202的路径(例如,通过光纤端头204)接收的大部分和/或基本上全部和/或全部辐射。在一些实施例中,横向地(例如,向侧面)发射辐射的漫射端头有利地允许治疗邻近漫射器端头223的组织。在一些实施例中,这种构造防止和/或降低恰好在光纤端头204前面的组织的加热和/或辐照量。

[0089] 在一些实施例中,如本文其它地方所述,漫射器端头223构造成使电磁辐射从导引器探针横向地分布。在一些实施例中,来自漫射器的电磁辐射的强度在距漫射器端头223的相等距离处大约或基本上相等。在一些实施例中,从导引器探针113发射的光被分布和/或不聚焦。在一些实施例中,从导引器探针113发射的光基本上均匀地分布。在一些实施例中,因为光从漫射器沿着漫射器的表面分布,所以发出的辐射不会引起阴影(例如,辐射被激光导管的部件阻挡的位置等)。在一些实施例中,激光导管组件和/或漫射器端头缺乏聚焦透镜并且不包括镜子。

[0090] 在一些实施例中,密封端部是圆顶形的(例如,半球形、具有半球形的形状、类似球形、圆顶形等)。在一些实施例中,如本文其它地方所述,密封端部是透射的。在一些实施例中,透射器件允许来自漫射器端头223的全部、基本上全部或部分电磁辐射通过。在一些实施例中,外管状部分114与密封端部115是连续的(例如,密封端部和外管状部分是由单一材料模制而成的单个制件、一体式结构等)。在一些实施例中,透射的密封端部115具有减少热量在探针端头中积聚的益处。该特征有助于避免探针熔化,并且还允许激光沿着探针的方向分布到组织中。在一些实施例中,密封端部不是锥形的和/或不是磨削材料的(例如,散射材料、不透明或基本上不透明的材料等)。在一些实施例中,已经发现,圆形和/或锥形构造不允许辐射穿过导引器探针。在一些实施例中,已经发现,磨削和/或锥形构造可以集中辐射,从而引起可能导致探针的翘曲和/或烧焦和/或探针周围的组织的燃烧的热点和加热。

[0091] 在一些实施例中,利用射频制备圆顶形端头。在一些实施例中,圆顶形端头由尼龙挤出件形成,其放置在心轴上,然后插入不锈钢模具中。在一些实施例中,利用射频能量加热模具,而使用气动致动夹具将挤出件同时推入腔体中,这使得挤出件的端头在心轴的一端上回流/再成形。在一些实施例中,射频机器设定有特定于挤出的温度、压力和时间设定,因此它可以制作非常可重复的端头。在一些实施例中,端头不是半球形的,而是允许辐射通过而没有热量的显著积聚或辐射集中的另一种形状(例如,圆形立方体端部形状、立方体端部形状、圆形柱体端部形状、柱体端部形状等)。

[0092] 在一些实施例中,如图2A-1中所示,外管状部分114包括管腔116(例如,第一管腔)。在一些实施例中,内管117位于第一管腔116内。在一些实施例中,内管117包括第二管腔118。

[0093] 在一些实施例中,如图2A和图2B中所示,激光导管组件101构造成经由冷却剂入口连接器104接收冷却剂,通过导管入口管道132,通过入口臂单元131,并进入入口臂单元130的本体内。冷却剂然后经由内管117行进到开放池119,通过第一管腔116,通过出口臂单元125,通过出口臂,进入导管出口管道中,并经由冷却剂出口连接器108流出。换言之,在一些实施例中,冷却剂入口连接器104、导管入口管道132、入口臂单元131、入口臂单元130、内管117、开放池119、第一管腔116、出口臂单元125、出口臂、导管出口管道和/或冷却剂出口连接器108中的一个或更多个是流体连通的。

[0094] 在一些实施例中,导引器探针113从近侧端部延伸到远侧端部,外管状部分114的密封的圆顶形端部115位于远侧端部处。在一些实施例中,内管117终止于远离密封的圆顶形端部115一定距离处,从而在导引器探针113的远侧端部处留下开放池119。在一些实施例中,当光纤定位在导引器探针113中时,漫射器端头223的末端终止于或基本上终止内管117的远侧端部处。在一些实施例中,漫射器端头223的一部分在开放池119中从内管117突出。

在一些实施例中,这种突出允许更集中量的电磁辐射穿透导引器探针113的密封端部115。在一些实施例中,开放池提供冷却剂可围绕其流动的区域,而基本上不受光纤端头204的限制(例如,阻塞和/或限制冷却剂在管腔内的流动)。

[0095] 在一些实施例中,激光导管组件101构造成将光纤202经由端部孔口120接收到导引器探针113中。在一些实施例中,内管117构造成在第二管腔118内接收光纤202。在一些实施例中,光纤连接器222与端部孔口120上的特征联接以提供不漏流体的密封。在一些实施例中,联接将漫射器端头223固定在导引器探针113内的位置。在一些实施例中,激光导管组件101仅接收一个光纤202,并且导引器探针113和内管117设定尺寸和/或构造成仅接收单个光纤端头204和/或漫射器端头223。

[0096] 在一些实施例中,如本文其它地方所述,第二管腔118与冷却剂入口连接器104流体连通。在一些实施例中,如本文其它地方所述,第一管腔116与冷却剂出口连接器108流体连通。在一些实施例中,当光纤202定位在第二管腔118内时,激光导管组件构造成允许冷却剂从冷却剂入口连接器104通过第二管腔118进入第一管腔116并从冷却剂出口连接器312排出。

[0097] 在一些实施例中,激光导管组件101的管腔和导引器探针113可以由比如尼龙、PA12尼龙或类似材料之类的材料形成。在一些实施例中,与比如聚碳酸酯之类的材料相比,PA12尼龙有利地使导引器探针113平滑通过导引器和组织。

[0098] 在一些实施例中,如图2A中所示,导引器探针113包括印刷的“散列”标记121。在一些实施例中,导引器探针113是带刻度的。在一些实施例中,散列标记和/或刻度可以清楚地标记探针穿透组织的深度(和/或探针从组织中撤回的距离)。在一些实施例中,散列标记以等于或小于以下距离隔开:约4mm间隔、约8mm间隔、约12mm间隔、上述值之间的值、或者跨越和/或包括这些值的范围。在一些实施例中,间隔一定距离交替的散列标记和点允许激光导管组件101通过组织拉回,以用各种光学漫射器(例如,1cm漫射器、1.8cm漫射器等)进行多次治疗,如本文其它地方所讨论的。在一些实施例中,这些刻度和/或散列标记允许用户直接可视化探针深度。在一些实施例中,这些刻度和/或散列标记允许精细控制探针的位置,从而允许组织的有效和/或受控消融。在一些实施例中,导引器探针的长度等于或小于约:50cm、30cm、20cm、10cm、上述值之间的值、或者包括和/或跨越这些值的范围。

[0099] 在一些实施例中,光纤202包括漫射器端头。在一些实施例中,漫射器端头223是光纤202的一部分,其具有鼓励和/或允许辐射(例如,激光、光子、辐射)以不同方向(例如,散射、漫射等)离开光学端头的辐射散射特征(例如,形貌、凸起、粗糙、凹坑等)。在一些实施例中,这些特征作为沿着漫射器的梯度提供,并且在靠近激光源203处较不致密并且激光源203越远越致密。在一些实施例中,密度梯度鼓励辐射沿着整个漫射器端头的大致均匀分布。在一些实施例中,光纤202的漫射部分223可以具有不同的长度。在一些实施例中,光纤的漫射部分的长度可以等于或小于约:50mm、30mm、18mm、10mm、上述值之间的值、或者包括和/或跨越这些值的范围。在一些实施例中,较长的漫射器允许通过使用较高的激光功率并使其沿着较长的漫射器分布而在相同的时间量内治疗较大的肿瘤体积。在一些实施例中,使用较小的漫射端头允许使用较小的激光功率并且允许以更大的特异性治疗较小尺寸的肿瘤。在一些实施例中,单次治疗可以使用各种尺寸的漫射器来定制对身体的特定区域和针对特定肿瘤尺寸的治疗。在一些实施例中,如图3B中所示,光纤是柔软的和/或柔性的,并

且构造成在导引器探针内移动,而不会扭结或断裂。在一些实施例中,光纤具有足以允许激光光源被放置在操作期间不碍事的位置的长度。在一些实施例中,光纤的长度等于或小于:1m、2m、3m、5m、或者包括和/或跨越上述值的范围。

[0100] 为了说明利用所公开的激光导管组件的设计特征实现的一个或更多个改进,提供了以下示例性说明。在一些实施例中,沿着导引器探针定位的散列标记使得用户能够确定激光导管漫射器端头的位置以及对靶向肿瘤的治疗程度。在一些实施例中,可以利用计算机断层扫描来确定导引器探针的初始定位(例如,沿着z轴线插入体内的深度以及沿着x和y轴线的横向定位)。一旦达到初始位置,就可以使用散列标记来找准治疗位置。探针可以从一个位置撤回由探针上的刻度确定的设定间距处的下一位置。激光导管组件上的印刷为用户提供了“深度计”,以便知道激光导管组件已经穿透到组织中多远或者探针从起始位置撤回了多远。在一些实施例中,例如,散列标记之间的8mm间距和散列标记中间的“点”之间的8mm间距提供4mm间隔的“标尺”,以允许准确的“拉回”。在一些实施例中,如本文其它地方所述,使用网格来协助激光导管组件的漫射器端头在组织内横向地适当定位。在一些实施例中,如本文其它地方所公开的,使用针对10mm网格容许的8mm拉回。这些标记为用户提供了一种直接方式,以便知道激光导管位于靶肿瘤或组织中的深度,并提供一种逐渐拉回导管的直接方法,以便沿着导管轨迹产生连续的消融区。

[0101] 在一些实施例中,如图3A和图3B中所示,光纤可以包括光纤连接器122(例如,鲁尔连接器,其在一些实施例中可以包括符合ISO 594的鲁尔接头)。在一些实施例中,光纤连接器在距光纤端头204的远侧端部的固定距离处结合。

[0102] 在一些实施例中,光纤连接器122构造成与激光导管组件101的端部孔口120接合。在一些实施例中,光纤连接器122的固定定位可以确保漫射器端头在激光导管组件101内的适当后退。在一些实施例中,将光纤202固定在激光导管组件101内可以有助于防止端头熔化并且可以确保围绕漫射器的适当的冷却剂流动。在一些实施例中,固定光纤可以有助于防止漫射器端头滑出激光导管组件101。在一些实施例中,将光纤202固定在激光导管组件101内可以有助于确保激光适当地漫射到漫射器端头之外(例如,通过防止漫射器的一部分离开内部内管117或防止漫射器抵靠探针113端头触底,例如在此处它可能阻塞冷却剂的流动和/或引起所发射的光的不均匀分布)。在一些实施例中,固定光纤还可以有利地提供来自导引器探针113的端头的足够的光漫射,从而允许治疗端头前面的组织(除了横向邻近漫射器端头的组织外)。

[0103] 在一些实施例中,光纤具有的总长度(以米计)小于或等于约:2、3.5、5、或者包括和/或跨越上述值的范围。这种长度有利地减轻了手术室中的杂乱,因为在一些实施例中,如本文所公开的整个激光照射系统可以具有允许其完全容纳在手术室中(例如,在无菌环境中)的尺寸。

[0104] 在一些实施例中,激光照射系统100的冷却剂供应系统包括冷却剂贮存器305、冷却剂入口管道306和冷却剂泵307。在一些实施例中,冷却剂供应系统将冷却剂(例如,盐水、水等)供应到激光导管组件101。在一些实施例中,冷却剂有助于防止邻近激光导管组件101和导引器探针113的光凝固的早期发作。早期发作的光凝固可能不利地限制激光辐射进入组织的光穿透和/或使光学激发的纳米颗粒的肿瘤特异性无效。

[0105] 图4示出了冷却剂入口管道306的实施例。在一些实施例中,冷却剂入口管道306的

长度可以小于或等于：约3m、约4m、约5m、约10m、上述值之间的值、或者跨越和/或包括这些值的范围。在一些实施例中，冷却剂入口管道306的长度减少了操作设定中的杂乱。在一些实施例中，冷却剂入口管道306由柔性Tygon管（聚氯乙烯管或类似物，例如柔性管）组成，使其能够沿着其长度在任何位置处夹紧到冷却泵中。在一些实施例中，管的直径为约1/8”。在一些实施例中，管的直径小于约：1/12”、1/8”、1/4”、或者包括和/或跨越上述值的范围。在一些实施例中，这种直径允许较小的泵头间距，较大的冷却剂流量控制，和/或管组之间的流量的更大一致性。在一些实施例中，这种特征消除了对返回管线中的外部限流器和仪表的需要。在一些实施例中，这种特征允许更高精度地控制在本文所述的某些方法期间所使用的低流量（例如，等于或小于约8mL/min）的冷却剂流。在一些实施例中，可以实现的以mL/min计的流量小于或等于2、4、8、10、或者包括和/或跨越上述值的范围。图5A和图5B示出了冷却剂回收袋的实施例。如图5B所示，冷却剂回收袋可以包括柔性长度的管，其构造成附接至激光导管组件。

[0106] 在一些实施例中，本文公开的冷却剂供应组设计有利地消除或减少了不能相对于供应冷却剂的贮存器定位冷却剂泵的问题。在一些实施例中，冷却剂供应系统可以用连续长度的管制造，从而减少零部件数量和复杂性。在一些实施例中，使用本文公开的内径的聚氯乙烯管有利地允许控制低流量（例如，8mL/min）的冷却剂流。

[0107] 在一些实施例中，冷却剂泵307具有流量调节器，该流量调节器可以被校准为默认给定速度，以便产生给定流量。在一些实施例中，泵是蠕动泵（例如，Langer BT100-1L）。在一些实施例中，泵输送的流量以mL/min计小于或等于约0.002、0.01、0.1、1、20、50、100、500或者包括和/或跨越上述值的范围。在一些实施例中，冷却剂泵307具有安静的操作特征并且在等于或小于约10、20、30、40、50、60、70、80、或者包括和/或跨越上述值的范围的分贝水平操作。

[0108] 在一些实施例中，这种泵的安静特征是有益的，因为所公开的系统可以放置在有患者的手术室内。

[0109] 在一些实施例中，泵307可以连接致动装置（例如，脚踏开关、踏板、面板、按钮）。在一些实施例中，致动装置可以由用户（例如，操作泵的医生或技术人员）打开或关闭。在一些实施例中，激光源连接至致动装置（例如，脚踏开关、踏板、面板、按钮），该致动装置可以与控制泵的致动装置相同或不同。在一些实施例中，在泵和激光源的致动装置相同的情况下，该致动装置可以具有一个或更多个拨动开关（例如，按钮或面板），其允许用户分别或同时控制通过激光导管的冷却剂的流动和/或控制激光源发射激光。在一些实施例中，在激光源和泵同时被激活的情况下，致动装置可以具有单个开关，用于同时打开或关闭激光源和泵。在一些实施例中，在激光源和泵被单独激活的情况下，致动器可以具有不同的开关以一次激活一个装置。

[0110] 在一些实施例中，致动器连接在激光激活时允许冷却剂流动，并且在激光不激活时停止冷却剂流动。在一些实施例中，除了减少所消耗的冷却剂体积（例如，冷却剂袋更换的数量等）之外，这种特征可以有利地防止激光治疗之间的组织预冷却。在一些实施例中，泵可编程为在激光生效时具有默认流量。在一些实施例中，控制泵的默认流量对于所公开的方法是有益的，所述方法可以使用名义上的亚消融性激光剂量，而无需利用实时温度监测。在一些实施例中，以mL/min计的默认流量小于或等于约：0.002、0.01、0.1、1、5、或者包

括和/或跨越上述值的范围。预定流量允许用户以预定速率移除热量。在一些实施例中,当激光关闭时自动停止冷却剂流动有助于避免冷冻组织。冷却剂在激光治疗之间(例如,当激光关闭时)流动通过激光导管组件使周围组织(例如,从在30-37℃处或左右)冷冻到冷却剂的温度(例如,在21-23℃处或左右)。在一些实施例中,这具有产生治疗不足的效果,因为必须克服附加的温度梯度以便产生组织消融。在一些实施例中,所公开特征的组合允许严格地调节冷却。在一些实施例中,这种温度控制可以有利地延迟邻近激光导管的组织凝固,直到定时治疗结束。在一些实施例中,由于凝固引起的光学散射的增加有效地减弱了进入组织的光学穿透,因此光凝固的延迟可以协助在距离激光导管较长的距离处治疗肿瘤组织,因为纳米颗粒仅由光学光子激活。

[0111] 在一些实施例中,冷却剂回收袋309在单次通过激光导管组件101之后收集冷却剂。在一些实施例中,冷却剂回收袋309经由冷却剂出口管道311和出口管道连接器324(参见图5A-图5B)连接至激光导管组件101。在一些实施例中,冷却剂回收袋309的体积大于或等于约1.5升、2.0升或3升。在一些实施例中,这种体积允许在整个治疗持续时间期间进行收集。在一些实施例中,使用脚踏开关激活泵,治疗持续时间等于或至少为约以8mL/min计的62次标准3分钟治疗。在一些实施例中,冷却剂回收袋309具有一体的1.5米管组,这允许将其放置在床边。

[0112] 在一些实施例中,利用包括套管针425和套在套管针425周围的护套导管426(导管鞘)的套管针组件400,将激光导管组件引导到肿瘤或包括肿瘤组织的器官中。如图所示,在图2B中,在一些实施例中,导引器探针113是柔软的和/或柔性的(例如,25cm长度的探针可以环成圆形,而不会扭结)。在一些实施例中,端头由允许弯曲的材料构成,这有利地允许端头绕过组织处的障碍物。在一些实施例中,如本文其它地方所公开的,探针的柔性材料有利地抵抗对组织的粘附和/或是非粘性的和/或基本上是非粘性的。在一些实施例中,导引器探针113具有的长度(例如,从近侧到远侧端部)小于或等于约:300mm、240mm、200mm、或者包括和/或跨越上述值的范围。在一些实施例中,导引器探针具有的宽度小于或等于约:2mm、1mm、0.5mm、或者包括和/或跨越上述值的范围。

[0113] 在一些实施例中,为了便于导引器探针113的导引,使用套管针护套组件427将导引器探针113插入组织中,如图6A-图6A-2中所示。在一些实施例中,如图6A中所示,套管针护套组件427可以包括套管针425和护套导管426。在一些实施例中,套管针425包括套管针管腔428。图6A-1示出了套管针组件400的等分割视图,其中管腔428暴露。图6A-4示出了导管护套组件427的端视图。图6B和图6B-1示出了没有护套的套管针425,其中图6B-1示出了等分割视图。在一些实施例中,套管针425还包括套管针手柄429,如图所示。在一些实施例中,套管针手柄429是符合人体工学的。在一些实施例中,套管针手柄429具有一个或更多个手指保持部431,其有助于在放置期间操纵套管针425。在一些实施例中,套管针手柄429允许将套管针放置穿过患者的组织和/或将套管针组件427在患者体内定位在治疗部位处。

[0114] 在一些实施例中,套管针425包括三侧插管和/或针430。图6A-3示出了具有鞘426的导管端头430的放大图。图6B-2示出了没有鞘426的导管端头430的放大图。图6B-3示出了套管针端头430的前视图。在一些实施例中,三侧套管针端头430在套管针被推动穿过患者的组织时避免组织拉动。在一些实施例中,当穿过组织时,斜面针可以拉到斜面的一侧。在其它实施例中,斜面针用作套管针(未示出)。图6B-4示出了套管针429的端视图。

[0115] 在一些实施例中,在插入治疗部位之后,将套管针425从患者体内移除。在一些实施例中,在移除套管针425时,导管鞘426留在患者体内。在一些实施例中,导管鞘426然后可以用于将激光导管组件101和导引器探针113定位在治疗部位中。

[0116] 在一些实施例中,本文所公开的方法包括在插入点(例如,第一插入点)处将套管针组件427插入患者体内,该套管针组件包括套管针425以及套在套管针425周围的导管鞘426。在图7A-图7J的附图中利用代表靶组织(例如,肿瘤等)的试验样本700示出了这种插入。在这种情况下,试验样本是生鸡胸脯。试验样本用作肿瘤或包含肿瘤的器官的模型。图7A示出了试验样本以及保护覆盖件433内的套管针护套组件427。图7B示出了从保护覆盖件433移除的套管针护套组件427。如图7C中所示,在一些实施例中,可以将套管针护套组件427插入靶组织(例如,试验样本700)的近侧701(其中近侧是指用户和/或插入点的位置)。在一些实施例中,如图7D中所示,将套管针护套组件427穿过靶组织的本体插入到靶组织700的远侧702或大致远侧。在一些实施例中,可以将套管针护套组件放置在靶组织的近侧和远侧中间的位置处。在图7D中,套管针425在靶组织的远侧702处可见。

[0117] 如图7E中所示,在一些实施例中,一旦套管针导管组件到达靶组织702的远侧,就可以移除套管针425,将导管鞘426留在适当位置。在一些实施例中,套管针护套组件427的适当定位可以利用MRI、超声波或其它实时成像方法(例如,计算机断层扫描)来完成。

[0118] 在一些实施例中,如图7F中所示,可以准备激光导管组件101的导引器探针113以便插入导管鞘中。如图所示,当激光被激活时,在漫射器端头周围存在辐照111的半径。在一些实施例中,在将导引器探针113插入导管鞘426之前,将光纤202定位在激光导管组件101内。在一些实施例中,光纤202经由光纤连接器222与端部孔口220的接合而固定在激光导管组件101中。

[0119] 在一些实施例中,如图7G中所示,激光导管组件101的导引器探针113可以插入导管鞘426中。在一些实施例中,导管鞘426包括插入端口432,其便于插入器械,比如导引器探针113。在一些实施例中,在导引器探针113到达靶组织中的适当位置之后,可以朝向靶组织700的近侧略微撤回鞘426,从而暴露导引器探针113和/或漫射器端头223。在一些实施例中,在导管鞘对激光源发出的辐射透明的情况下,不需要撤回导管鞘以暴露导引器探针113。在一些实施例中,通过导管鞘426可以看到导引器探针的刻度,以允许在手术期间容易地可视化插入患者体内的深度。

[0120] 如图7G中所示,可以激活激光源以照射漫射器端头223,从而形成靶组织700的辐照区域710。该第一区域被辐照一限定时间段,此时可以朝向近侧701并且远离靶组织700的远侧702略微撤回导管鞘426和导引器探针113,从而暴露进行治疗的靶组织的第二区域(第二辐照区域712)。在一些实施例中,取决于靶组织的尺寸,撤回/辐照过程可以多次重复。如图7I中所示,在一些实施例中,可以辐照第三区域(第三辐照位置712),等等。在一些实施例中,激光导管组件101的散列标记121允许用户在撤回导引器探针113时确定用于辐照的第一、第二、第三、第四等区域的适当位置。

[0121] 在一些实施例中,导引器探针113和/或导引器探针和导管鞘426从靶组织以等于或小于约4mm、约8mm、约12mm、上述值之间的值、或者跨越和/或包括这些值的范围的距离递增地撤回。在一些实施例中,靶组织的辐照区域之间的距离等于或小于:约4mm间隔、约8mm间隔、约12mm间隔、上述值之间的值、或者跨越和/或包括这些值的范围。在一些实施例中,

利用导引器探针上的刻度确定辐照区域之间的距离。在一些实施例中,套管针护套组件427可以重新插入靶组织的另一区域(例如,横向地设置的第二插入点),并且可以重复上述辐照和撤回过程。在一些实施例中,激光组件在辐照之后重新定位到肿瘤的不同区域。

[0122] 在一些实施例中,对于图7A-图7J中所示的试验样品,治疗靶区域中的一个或多个肿瘤(例如,器官或腺体中的肿瘤)的方法可以包括用于将套管针护套组件427定位在患者体内的步骤。在一些实施例中,套管针护套组件通过使套管针组件穿过例如前列腺肿瘤而定位,使得套管针组件穿过肿瘤的近侧面(朝向插入套管针护套组件的用户)并终止在肿瘤的远侧(远离插入套管针护套组件的用户)处。在一些实施例中,套管针护套组件从肿瘤的近侧到远侧的插入在肿瘤内形成第一路径。在一些实施例中,如关于图7A-图7J的试验样本所描述的,治疗肿瘤的方法可以包括从患者体内移除套管针并将导管(例如,导管鞘426)在第一路径内留在患者体内的步骤。在一些实施例中,可以获取激光导管组件101(例如,激光照射器组件)。在一些实施例中,如本文其它地方所讨论的,激光导管组件101可以包括导引器探针113和光纤202中的一个或多个。在一些实施例中,导引器探针113(例如,激光导引器探针)包括第一管腔并且终止于构造成允许激光透射的密封的圆顶形端部。在一些实施例中,导引器探针包括位于导引器探针的第一管腔内的内管。在一些实施例中,内管包括第二管腔。在一些实施例中,光纤可以定位在第二管腔内。在一些实施例中,当定位在第二管腔内时,光纤可以使激光辐射传输通过导引器探针的圆顶形端部。在一些实施例中,当光纤定位在第一管腔内时,第一管腔与第二管腔流体连通。

[0123] 在一些实施例中,所述方法包括将激光照射器组件插入导管鞘426以及将激光照射器(例如,激光导管组件101)引导到肿瘤中的第一路径内的第一位置的步骤。在一些实施例中,第一位置位于肿瘤的远侧附近或处。在一些实施例中,可以部分地移除导管以暴露导引器探针,或者完全移除导管。在一些实施例中,所述方法包括以下步骤:在第一路径内的第一位置激活激光照射器以产生持续第一时间段的非消融性红外辐射,从而将纳米颗粒加热到消融温度。

[0124] 在一些实施例中,所述方法包括将导管和激光照射器撤回到第一路径内的第二位置的步骤。在一些实施例中,第一路径内的第二位置比第一路径中的第一位置更靠近肿瘤的近侧。在一些实施例中,激光照射器在第一路径内的第二位置处被激活,以产生持续第二时间段的非消融性红外辐射。在一些实施例中,激光照射器的照射将纳米颗粒加热到消融温度。

[0125] 在一些实施例中,所述方法包括:从第一路径撤回导管和激光照射器;以及在第二插入点处将套管针组件插入患者体内。在一些实施例中,第二插入点从第一插入点横向地设置在肿瘤的近侧。在一些实施例中,通过使套管针组件穿过前列腺肿瘤而将套管针组件定位在患者体内,使得套管针组件穿过肿瘤的近侧面并终止于肿瘤的远侧,从而形成穿过肿瘤的第二路径。在一些实施例中,将套管针从套管针组件移除。在一些实施例中,然后将激光照射器组件的导引器探针定位在导管中。在一些实施例中,将导引器探针引导到肿瘤中的第二路径内的第一位置处。可以部分地移除导管以暴露导引器探针,或者完全移除导管。在一些实施例中,第一位置位于肿瘤的远侧附近。在一些实施例中,任何通路中的第一位置可以替代地在靶组织(例如,肿瘤)的近侧面和远侧面的中间。

[0126] 在一些实施例中,激光照射器在第二路径内的第一位置处被激活,以产生持续第

三段的非消融性红外辐射。在一些实施例中,激光照射器在第二路径的第一位置处的激活将纳米颗粒加热到消融温度。在一些实施例中,类似于在第一路径中使用的程序,可以将激光照射器向近侧撤回到第二路径内的第二位置。在一些实施例中,激光照射器可以在第二路径内的第二位置处被激活,以产生持续第四时间段的非消融性红外辐射,从而将纳米颗粒加热到消融温度。

[0127] 在一些实施例中,激光照射器定位在1、2、3、4、5、6或更多个位置处,用于在每个通路内进行照射。在一些实施例中,靶组织的辐照区域之间的在通路内的距离等于或小于:约4mm间隔、约8mm间隔、约12mm间隔、上述值之间的值、或者跨越和/或包括这些值的范围。在一些实施例中,激光在通路中的每个位置处激活的时间段(例如,辐照时间)等于或至少约为1分钟、3分钟、5分钟、上述值之间的值、或者跨越和/或包括这些值的范围。

[0128] 在一些实施例中,辐照和/或治疗和撤回方法有助于沿着治疗路径防止接种药剂(agents)(例如,癌细胞等)。在一些实施例中,在将导引器探针113放置在远侧靶部位处之后,可以从靶组织撤回导管鞘426。在一些实施例中,撤回方法还有助于烧灼组织以防止在撤回器械时出血。在一些实施例中,通过将激光导管组件从靶组织的远侧撤回到近侧,可以使血液凝固和/或可以基本上或完全地封住任何出血。在一些实施例中,通过将激光导管组件从靶组织的远侧撤回到近侧,可以防止通过血液流动扩散肿瘤细胞,或将癌细胞推出靶组织等。

[0129] 在一些实施例中,本文其它地方公开的插入和撤回方法和/或其它方法可以在肿瘤组织上、在包含癌组织的腺体上、在包含癌组织的器官上和/或在包含癌组织的结构(例如喉咙)上进行。例如,当治疗前列腺时,导引器探针可以通过前列腺插入到远侧并且撤回,如本文其它地方所述。

[0130] 在一些实施例中,如本文其它地方所述,使用网格或模板来确定套管针护套组件在靶组织(例如,肿瘤)中的插入点。在一些实施例中,使用具有横向间隔开的孔的模板网格来引导套管针护套组件的放置。在一些实施例中,患者组织内的每个插入点由模板网格中的孔的间距确定。在一些实施例中,由模板网格确定的插入点之间的横向距离等于或小于:约4mm间隔、约8mm间隔、约12mm间隔、上述值之间的值、或者跨越和/或包括这些值的范围。在一些实施例中,不使用模板网格确定插入点之间的横向距离。在一些实施例中,插入点之间的横向距离等于或小于:约4mm间隔、约8mm间隔、约12mm间隔、上述值之间的值、或者跨越和/或包括这些值的范围。在一些实施例中,可以利用网格同时执行(例如,来自多个激光导管的多个探针的)多次插入。在一些实施例中,可以利用单个激光导管和网格顺序地进行插入。

[0131] 在一些实施例中,因为红外光可以从导引器探针横向穿透约4mm,对于具有大于8mm的横向宽度的肿瘤或治疗区域,所以使用激光导管组件激光导引器探针(或探针)的多次插入。当使用多个插入点时,激光导引器的自由放置(或者使用例如标尺放置,以试图和保持激光剂量之间的间距)可能导致激光导管组件的不适当放置。对于腔内治疗,不适当放置的可能性可能很高,因为可能只能将激光导管组件的分离设定在皮肤表面处。在一些实施例中,对于具有大于8mm的横向尺寸的肿瘤或治疗区域,可以使用用于同时定位多个激光导管组件(或者单个激光导管组件的重复单独放置)的装置以保持穿透点之间的固定分离。在一些实施例中,该装置可以是一种模板(例如,网格或夹具)。

[0132] 在一些实施例中,可以使用如图8A中所示的网格模板将激光导管组件设定和/或定位在选定的分离处和/或维持激光导管组件导引器探针的多个穿透的平行对准。在一些实施例中,使用网格有助于防止或减轻在激光剂量不足以进行颗粒激活时例如由于不适当的探针放置可能发生的肿瘤未治疗边缘的量。在一些实施例中,网格包括多个孔口801。在一些实施例中,每个网格孔口801构造成接收带鞘的套管针425、导管鞘426和/或导引器探针113。在一些实施例中,一旦将套管针425放置在靶组织中,就将其移除,留下导管鞘426。然后可以将激光导管组件101的导引器探针113插入鞘426中,并且可以执行如本文其它地方所公开的辐照方法。在一些实施例中,如本文其它地方所述,多个(2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)激光导管组件101和导引器探针113可以插入利用网格定位的多个鞘426中。然后,在治疗期间可以一起或顺序地撤回导引器探针113(从而缩短治疗靶区域所花费的时间)。在一些实施例中,可以使用导丝。在一些实施例中,不使用导丝来定位激光导管组件。

[0133] 在一些实施例中,使用六边形网格802,如图8A中所示。在一些实施例中,六边形网格802可以用于提供最近邻探针的等距间距。图8B中示出了方形构造网格850。如图所示,方形构造网格850的网格孔口851对准以提供方形形状852。如图8A和图8B中所指出的,可以使用贴签标记803、804、853、854来指示激光导管应放置在网格800、850内的何处。如图8A和图8B中所示,贴签标记可以包括在网格的不同轴线上的字母指示符803、853(例如,A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、X、Y、Z、AA等)或数字指示符804、854(例如,1、2、3、4、5等)。可以使用其它指示符,比如颜色(比如,红色、橙色、黄色、绿色、青色、蓝色、靛青、紫罗兰色、紫色、品红色、粉红色、棕色、白色、灰色、黑色)、形状(方形、圆形、三角形、钻石形、五边形、六边形)、或颜色编码形状的混合。

[0134] 虽然如图8B中所示的方形网格允许直接识别网格位置,但是它们有某些缺点,如图8C和8D中所示。图8C示出了具有7mm的最小孔口间距的六边形实施例。图8D示出了具有3mm的孔口间距的方形构造。首先,例如,对于具有3mm间距的方形网格(如图8D中所示),网格位置在两个轴线上都是3mm间隔。这意味着沿着对角线的平移表示4.24mm的平移,如图8D中所示。因此,为了完全覆盖光学穿透半径为4mm的肿瘤的横向范围,方形网格需要“过采样”。也就是说,对于3mm方形网格,应沿着主轴线使用交替网格位置,但沿着对角线将存在潜在的未治疗区,除非使用每个对角网格位置。这进而导致耗时的治疗计划,以计算必须使用哪些网格位置来完全覆盖靶区域以及可以绕过哪些位置。如图8D中所示,如果未填充横向位置,则具有3mm间距的9个网格位置的方形图案显示出非重叠区域(白色)。

[0135] 在一些实施例中,采用六边形网格布置(其一部分在图8C中示出)消除了这些困难,因为每个最近邻位置是等距的。在一些实施例中,一旦限定了治疗区的边界,则使用所有的内部网格位置,从而以最小重叠完全覆盖靶区。这导致双重优点,即减少(和/或最小化)进入患者体内的导引器穿透的数量,以及减少(和/或最小化)治疗时间的数量。在一些实施例中,网格孔口之间的7mm间距可以用于保证距任何网格位置的最大距离为4mm。图8C示出了具有7mm间距的3个网格位置,其示出了4mm半径治疗区的会聚。如图8C中所示,在一些实施例中,每三个孔的中心处的最大距离设定为4mm。因此,使用相邻的孔进行激光放置保证了以最小冗余度连续覆盖区域,从而允许最有效地利用治疗时间。在一些实施例中,相邻网格孔口之间的间距小于或等于约:5mm、4mm、3mm、2mm、上述值之间的值、或者跨越这些值的范围。

[0136] 在一些实施例中,利用一体式构造(例如,单件式设计)来制备网格。在一些实施例中,通过计算机数控铣削由单件塑料来加工网格。在一些实施例中,将字母和数字(例如,指示符)蚀刻到塑料中和/或印刷到表面上。在一些实施例中,一体式设计不同于图8E中所示的3件式模板网格。在一些实施例中,孔口尺寸小于或等于约:20号、14号、12号、上述值之间的值、或者跨越这些值的范围。

[0137] 在一些实施例中,方形网格中的每个数字和字母命名竖直地和水平地覆盖两个孔,从而导致对于给定标注的两个轴线上的双重歧义。在一些实施例中,六边形网格的7mm间距(如图8A中所示)允许对每个位置以及在交替的孔排上的印刷或铭刻水平线进行明确识别,以便有助于准确识别。图8F和图8G分别示出了六边形网格和方形网格的实施例的图。

[0138] 在一些实施例中,在治疗期间,激光照射器可以由用户控制的致动器激活。在一些实施例中,当用户使用致动器激活激光照射器时,冷却剂自动流入激光照射器组件的第一入口中。在一些实施例中,当激光照射器未激活且不辐照组织时,冷却剂不会流入激光照射器组件中。在一些实施例中,致动器是脚踏板。

[0139] 在一些实施例中,如本文其它地方所讨论的,激光功率被组织内的纳米颗粒吸收。在一些实施例中,在吸收时,纳米颗粒加热至足够高的温度以诱导组织的光热凝固。在一些实施例中,使用纳米颗粒的光热治疗可以利用具有足够低功率的激光进行,使得其不会处于且本身不会诱导凝固物的过热(例如,3.5-4.5W/cm的漫射器)。在一些实施例中,激光的功率小于或等于约:2W/cm、3W/cm、4W/cm、5W/cm、6W/cm、或者跨越和/或包括这些值的范围。在一些实施例中,当纳米颗粒吸收辐射能量时,发生凝固物过热。在一些实施例中,可以在低于约45℃、约35℃、约30℃、或者跨越和/或包括这些值的范围的温度诱导非凝固物过热。在一些实施例中,凝固物温度包括等于或大于约45℃的组织温度。在一些实施例中,激光可以激活约3至约5分钟的时间段,而不会诱导引起光热凝固的温度。

[0140] 在一些实施例中,激光照射器发射具有近红外波长的辐射。在一些实施例中,纳米颗粒可以设计成在近红外区域(例如,约670nm至约1200nm的波长范围)的辐射中具有光吸收最大值,其允许该能量穿透通过正常组织。在一些实施例中,在施加在这些波长内发射的激光时,纳米颗粒吸收该能量并将其转化为热量以将肿瘤的温度升高至消融水平。在一些实施例中,纳米颗粒诱导的过热的效应是产生局限于肿瘤和与其紧邻的区域温度升高,从而定位组织消融的区域并减少对周围健康组织的损伤。在一些实施例中,激光照射器发射具有范围从约805nm至约810nm的近红外波长的辐射。在一些实施例中,约805至约810nm的波长允许组织(和血红蛋白)的较低吸收,同时增加纳米颗粒的吸收。在一些实施例中,可以使用约1000nm的波长。

[0141] 在一些实施例中,激光照射器发射功率不足以诱导组织的光热凝固的辐射。在一些实施例中,光纤包括漫射器端头,其将非消融性红外辐射分布在肿瘤内。

[0142] 在一些实施例中,激光照射器在约3.5W/cm至约4.5W/cm的漫射器端头之间发射辐射。

[0143] 一些实施例涉及用于激光治疗的套件,如本文其它地方所述。图9A-图9G示出了套件的实施例,其可以包括激光照射系统的一个或多个部件。在一些实施例中,如图9A中所示,可以提供具有包装材料的容器。在一些实施例中,套件包括光学漫射器包,如图9B中所示。在一些实施例中,光学漫射器包包括具有光纤端头的光纤202和光纤连接器,如本文其

它地方所述。在一些实施例中,光学漫射器包包括保护光纤和/或漫射器端头的光纤鞘。在一些实施例中,套件包括冷却剂供应组,如图9C中所示。在一些实施例中,冷却剂供应组包括冷却剂贮存器、冷却剂入口管道、入口管道连接器、冷却剂回收袋、冷却剂出口管道和/或冷却剂出口连接器中的一个或多个。在一些实施例中,套件包括激光导管组件包。在一些实施例中,激光导管组件套件包括激光导管组件101中的一个或多个。在一些实施例中,使用保护鞘122来保护激光导管组件的导引器探针113,如图9D中所示。在一些实施例中,进一步包括图9E中所示的说明书910(例如,关于激光导管组件的组装或使用)。在一些实施例中,说明书可以包括比如图1中所示的那些附图。在一些实施例中,提供使用如本文其它地方所公开的激光导管系统的方法作为说明书的一部分。在一些实施例中,如图9F中所示,使用附加的包装材料层来覆盖套件。在一些实施例中,如图9G中所示,包装容器可以封闭并密封,以提供准备运输的套件。虽然未示出,但是在一些实施例中,套件可以进一步包括冷却剂泵、套管针和与其相关的装置、网格组件等。此外,图9A-图9G中所示的一个或多个部件可以不包括在套件中。

[0144] 已经结合附图描述了一些实施例。一些附图是按比例绘制的,但是这种比例不应该是限制性的,因为可设想除了所示出之外的尺寸和比例,并且其在所公开的发明的范围内。距离、角度等仅仅是例示性的,并且并不一定与所示装置的实际尺寸和布局具有精确关系。可以添加、移除和/或重新布置部件。此外,本文中结合各种实施例的任何特定的特征、方面、方法、性质、特性、质量、属性、元件等的公开内容可以用于本文所阐述的所有其它实施例中。此外,应该意识到:可以利用适合于执行所述步骤的任何装置来实践本文描述的任何方法。

[0145] 示例

[0146] 示例1:激光导管测试

[0147] 已经观察到,冷却导管激光系统的某些激光导引器探针端头在临床手术期间熔化并导致端头上形成烧焦,结果导致进入组织中的光穿透的损失。这种烧焦还导致非特定凝固和热固定。将具有圆顶形激光导管端头的实施例的加热与Visualase®冷却导管系统(CCS)(具有磨削的锥形端头)并列比较。确定CCS的锥形端头产生了显著聚集的热量,其大大超过了圆顶形激光导管端头的热量。在本示例中描述的实验表明,CCS的加热集中在锥形端头中,并且这种加热的三分之一到一半以上是来自激光漫射光纤(LDF)的端部损失的结果。通过在相同条件下在相同的锥形Visualase冷却导管系统中使用Visualase激光漫射光纤和具有圆顶形激光导管端头的实施例得出该结论。当使用具有圆顶形激光导管端头的实施例时,与在相同的Visualase锥形端头导管中使用Visualase LDF时相比,放出的热量少34-57%。不受特定理论的束缚,Visualase LDF端部的过多光泄漏和锥形导管端头本身都带来破坏装置的热点的发展。其余的端头加热由导管本身的形状和材料产生。与使用CCS的22-57℃的温度升高相比,在类似实验条件下圆顶形激光导管端头的温度升高小于2℃。

[0148] 试验组织

[0149] Visualase CCS和包括圆顶形激光导管端头的激光导管组件彼此类似地构造,其中各向同性漫射器端头光纤固定在透明的双管腔液冷16G导管内。在代表“最坏情况”的开放空气中进行试验,因为没有对组织的热耦合和/或热传递,这将趋于有助于从端头耗散热量。CCS作为标准Visualase冷却激光施加器系统(VCLAS)的一部分被组装。11米LDF的端头

行进到CCS端头的末端的2mm以内。冷却剂入口和出口用从室温水的1L烧瓶供应的VCLAS管组(不包括延伸组)供应。冷却剂由Visualase K-泵供应。

[0150] 所进行的试验的试验布局在图10A和图10B中以图示方式示出。冷却剂泵307和激光器203放置在推车上(图10A的左侧),并经由冷却剂管组连接至CCS/LDF组件901。从膝上型计算机操作热相机900(安装至图10A和图10B中央处的可调节臂上的小物体)。还示出了电源902。CCS/LDF组件悬挂在图10B中所示的环形支架上。激光功率计位于图10A中的右侧。

[0151] 试验

[0152] 1.以标称冷却剂流量在空气中测量,加热4.5、6.0和12.0W激光功率的CCS/LDF组件。

[0153] 2.加热具有替代Visualase LDF的18mm AuroLase光纤漫射器的CCS组件。

[0154] 试验条件

[0155] 空气:非生理状况,其允许通过热相机进行准备测量,并且其代表导热性的“最坏情况”;

[0156] 定向:在所有情况下,CCS组件901竖直安装,其中端头向下;

[0157] 激光输出:对于10mm漫射器为 4.5 ± 0.1 W,对于18mm漫射器为 6.0 ± 0.1 W,以及 12.0 ± 0.1 W,2X标准激光功率(并且接近最大可用激光输出);

[0158] 标称冷却剂流量:室温(20-21℃)下的 7.9 ± 0.2 mL/min水。

[0159] CCS实验设置

[0160] 激光:Diomed 15+#10000126

[0161] 冷却剂泵:Visualase K型,性质#10000125

[0162] 冷却剂供应:标准AuroLase疗法CSS

[0163] 光学功率计:Gigahertz-Optik P9710-2,NBI性质#10000242/243

[0164] 热相机900:ICI型号3720。

[0165] 数据记录和图像控制软件:联想Ultrabook Yoga 2pro运行自定义ICA IRFlash应用程序

[0166] 试验制品

[0167] 从导管端头行进至2mm的带有激光漫射光纤的冷却导管组件;

[0168] 从导管端头行进至2mm的带有18mm光纤漫射器的冷却导管组件。

[0169] CCS/LDF组件的加热

[0170] 图11A和图11B示出了用于**Visualase®**冷却导管系统(CCS)(具有磨削的锥形端头;图11A)和用于如本文其它地方所公开的圆顶形激光导管端头(图11B)的数据。图11A示出了在4.5、6.0和12.0W激光输出3分钟内CCS组件的远侧端部的峰值温度的增加。冷却剂流量不间断,并且设定为7.9mL/min,其源自室温(20℃)1升贮存器。温度遵循特征性的一阶瞬态响应。在4.5W时温度上升22℃,在6.0W时上升28℃,并且在12.0W时上升57℃。在最终温度时快速稳定,其中时间常数为1.9-2.9秒,在所有情况下均在15秒内有效地达到平衡。

[0171] 图11B示出了在与图11A中的Visualase系统的先前辐照条件一致的加热条件下的包括圆顶形激光导管端头的激光导管组件的加热。相比之下,对于包括圆顶形激光导管端头的激光导管组件,在标准的3分钟治疗过程期间,在12.0W辐照下,温度在环境温度之上上升1.2-1.6℃。图11B示出了在标称(6.0W/18mm漫射器)以及2X激光输出下对于组件#1(圆

圈)和组件#2(方形)的包括圆顶形激光导管端头的激光导管组件的加热。组件#1和#2是在相同条件下进行试验的两个相同的光纤/激光导管组件。用室温水以8.0mL/min冷却组件。图11A和图11B的比例不同,以便清楚地详细示出温度演变。例如,图11B示出了温度的放大图。

[0172] 图12A和图12B示出了在6.0W辐照结束时CCS/LDF组件的远侧端部950的伪彩色热图像。图12C和图12D示出了在6.0W辐照结束时圆顶形导管的实施例的远侧端部的伪彩色热图像。热量集中在CCS的最端头,其为52.4℃,或高于环境28℃。图12B示出了在6.0W辐照下CCS/LDF端头的特写,清楚地示出了在锥形端头的最末端处的热量积聚。从图12A中很显然和清楚的是,加热集中在锥形端头内。图12B中的CCS端头的特写进一步证明了这一点,其中最热部分被认为是CCS的末端端头。从图12C和图12D很显然,在圆顶形冷却导管的端头中不会积聚热量。

[0173] 2.CCS/OFD组件的加热

[0174] 不同激光导管的热量演变有两个来源:光纤漫射器本身以及封闭导管的材料和形态。为了区分这两种贡献,将本文其它地方描述的激光导管系统的光纤漫射器替代到CCS中,并重复激光辐照。

[0175] 图13示出了利用本文公开的激光漫射器的实施例(具有18mm漫射器端头)代替Visualase激光漫射光纤的CCS的温度增加。图13记录了在4.5、6.0和12.0W激光输出3分钟内CCS/OFD组件的远侧端部的峰值温度的增加。冷却剂流量不间断,并且设定为7.9mL/min,其源自室温(20℃)1升贮存器。该温度也遵循特征性的一阶瞬态响应。在4.5W时,温度上升9.4℃,在6.0W时上升12.3℃,并且在12.0W时上升38℃。在最终温度时稳定比以前不快,其中时间常数为2.2-4.8秒,在25秒内有效地达到平衡。总之,从LDF到OFD的变化对4.5W输出放出热量减少57%,对6.0W输出减少56%,对12.0W输出减少34%。由于CCS的热量绝大多数是在锥形端头中,因此得出结论:1)通过切换到本文公开的光学漫射器而提供的34-57%的热量减少是由于漫射器端头的端部损失大大减少的结果,以及2)可观的热量是光聚集在锥形端头内的结果。

[0176] 结论

[0177] 观察到冷却导管系统的锥形端头在临床手术期间熔化的趋势导致在端头上形成烧焦,结果导致进入组织中的光穿透损失以及非特定凝固和热固定。本文描述的实验证明,CCS的这种热量实际上集中在锥形端头中,这种热量的1/3到超过1/2是激光漫射光纤的端部损失的结果,其余是导管本身的形状和材料的结果。相比之下,对于CCS中的22-57℃温度升高,在接近相同条件下使用如本文所公开的激光导管组件的实施例(例如,本文所公开的具有圆顶形端头的实施例)的温度升高小于2℃。

[0178] 示例2:前列腺肿瘤的治疗

[0179] 这是一项针对单组患者的单部门研究。研究的目的是确定使用MRI/US融合成像技术的功效,以利用纳米颗粒定向的激光辐照来引导前列腺组织的局部消融。

[0180] 患者人数由具有低至中等风险的局部前列腺癌的男性组成,其中MRI可见并且利用MRI/US融合引导活检确认前列腺癌的聚集区域。在MR成像时可视的区域之外,患者也没有经由超声引导活检检测到疾病。

[0181] 这项研究有一个部门/组:多达四十五(45)名患者在MRI/US引导激光辐照之前12

至36小时使用FDA批准的激光和间质光纤接受单次静脉内输注AuroShell颗粒。

[0182] 在激光照射以允许有时间出现凝固坏死之后且在通过溶解作用重新构造组织之前48-96小时通过对比增强MRI来评估消融的功效和急性体积。MRI上的“空洞”的出现预期比病变收缩更普遍。

[0183] 通过MRI/超声引导活检在激光治疗之后的90天(主要端点)时和再次在1年时评估前列腺组织的局部消融的功效。每标准护理的患者随访时间是超过一年随访以6个月为基础,但不在初始研究范围内。

[0184] 纳米颗粒剂量:在本研究中使用AuroShells。这些是金纳米壳。AuroShell剂量:每位患者接收输注高达7.5mL/kg的AuroShell颗粒,其集中至100光密度(约 2.77×10^{11} 颗粒/mL或者36mg颗粒/kg患者体重)。AuroShell颗粒通过标准非DEHP输注组静脉内给药,并且由研究者自行决定以范围为120mL/小时至标称600mL/小时的速率输注。

[0185] 激光剂量:在颗粒输注之后,在超声引导下进行激光照射12至36小时。经由经会阴方法在具有各向同性漫射端头的水冷夹套中插入各向同性光纤。由通过使盐水(或水)循环通过尿道导管来冷却尿道。对于每个治疗部位,高达每厘米5.0瓦特的光纤漫射器长度且测量输出为 810 ± 10 nm的激光功率被输送长达4分钟的时间段。如果必要,重新定位激光光纤并照射单独的区。

[0186] 入选标准

[0187] 已经记录了患者的前列腺肿瘤(多个)的组织学或细胞学证据。患者年龄 ≥ 45 岁。患者或其法定代理人能够阅读、理解并签署知情同意书。在MR成像上可见器官局限性临床T1C或临床T2a前列腺癌。通过MR图像引导活检来诊断前列腺癌。格里森得分 ≤ 7 ;并且在先前MR US融合引导前列腺活检中有2个或更少的阳性病变。如果标准活检核心是阳性的,它们应该来自前列腺中的相同位置,因为MR病变被活检出并且被证明是癌性的。(左/右、基底、中腺、顶点)。之前的MRI结果可在消融前120天内进行。根据NCCN指南(www.nccn.org)没有转移性疾病-在PSA >15 ng/mL的患者中,如果临床T1和PSA >20 或者T2和PSA >10 PSA <15 ng/mL或PSA密度 <0.15 ng/mL²,骨扫描指示r/o转移性疾病。在已经解释研究的性质和替代治疗方案之后,患者给出了书面知情同意书。

[0188] 排除标准

[0189] 已知对聚乙二醇化金纳米壳悬浮液(聚乙二醇、金)的任何组分过敏的患者。接受同时研究治疗的患者或在用聚乙二醇化纳米壳颗粒给药之前在研究治疗的5个半衰期的时段内接受研究治疗的患者。

[0190] 引言

[0191] 原发性前列腺癌的现有治疗方式包括“主动监测”、手术切除、以及辐射(包括近距离放射治疗)。这些方式具有显著水平的副作用,包括勃起功能障碍、尿失禁和直肠损伤。需要减少与治疗相关的不良反应、根除当前疾病或潜在地增加发展时间的局部治疗方法。

[0192] 组织的光学性质固有地限制了光学能量的传播深度,从而允许真正的局部治疗。从能量源演变而来的热量固有地是漫射的和非特定的。虽然可以使热消融性热量以毫米级传播,但它对于肿瘤形态不是特定的。纳米壳颗粒提供了更精确定位的适形治疗的机会,并导致毫米级的肿瘤特异性损伤。

[0193] 利用基于先验MRI融合成像的超声引导,MRI融合成像方法应该允许将光纤导管精

确放置在靶向消融的前列腺病变(多个)内或附近。

[0194] MRI融合成像和随后的激光导管的定向放置的结合代表了建立纳米壳治疗的用于前列腺组织的局部治疗的功效和效用的手段。MRI-超声融合方法解决了仅使用超声方法识别的局限性;鉴于MR US融合技术的能力,从而允许:

[0195] 1) 预治疗靶向规划,以及2) 在初始使用超声波之后用作附加安全级别的引导图像,其用于使用近距放射疗法步进器来规划放置导管,所述步进器允许激光导管准确放置在待消融的病变附近。

[0196] 所述方法还可以用于头颈部的鳞状上皮癌、犬类黑素瘤和口腔癌,并且在犬和人前列腺中均用于证明颗粒定向的光热能量的固有局部性质。结合成像方式可以实现精确的病变治疗。此外,颗粒共同定位肿瘤组织的能力可以进一步允许适形于靶肿瘤的病变消融。

[0197] 纳米壳治疗的潜在益处是高度选择性和快速肿瘤破坏,其对周围组织的损伤最小,从而能够以最小的毒性对肿瘤进行潜在的治愈性治疗。临床前研究证明纳米壳治疗是有效的并且不会引起可检测的系统性毒性。

[0198] 研究装置和系统

[0199] 本文公开的纳米壳和激光照射系统利用来自激光器的近红外照射选择性地破坏实体肿瘤。与其它基于能量的消融方法不同(这些消融方法依赖于内源吸收和将沉积能量转换为热量),系统性地输送到肿瘤的纳米壳颗粒用作这种激光照射的外源吸收剂,以产生特定于肿瘤组织的致命热响应。

[0200] 纳米壳治疗由三个部分组成:(i) 近红外激光源,(ii) 用于将激光能量输送到肿瘤附近和/或内部的部位的间质光纤探针,以及(iii) 纳米壳颗粒,近红外吸收惰性材料,其设计成吸收激光能量并将其转化为热量。纳米壳颗粒被系统性地输送,并允许在肿瘤部位处选择性积聚,然后用近红外激光照射。颗粒吸收照射并将这种照射转化成热量,从而导致肿瘤和供应其的血管的热破坏,而对周围健康组织的损伤最小。由于颗粒在肿瘤的血管周隙内的积聚是被动的并且仅取决于实体肿瘤的有孔的新血管系统特性,因此纳米壳治疗可以用于先前用化疗和放疗治疗的患者。在手术期间,放置在肿瘤周围的针形热电偶可以用于监测治疗边缘。在一些实施例中,这将提供对消融区周围温度的监测,并允许操作者将预期靶组织外的关键结构或区域过热的风险降至最低。在关键结构(比如尿道、尿道括约肌和直肠壁)附近使用低温控制点(约45℃至约50℃阈值),以避免对这些组织造成损伤。

[0201] 纳米壳治疗对于复发性和难治性头颈癌和转移性肺肿瘤是有益的。

[0202] 这项研究有一个部门/组。多达四十五(45)名患者在使用FDA批准的激光和间质激光光纤进行超声引导激光辐照之前12至36小时接受单次静脉内输注纳米壳颗粒。在激光照射后48-96小时通过对比增强MRI来评估消融的急性功效和体积,以便允许出现凝固物坏死但是在通过溶解作用重新构造组织之前的时间。MRI上的“空洞”的出现将预期比病变收缩更普遍。

[0203] 纳米壳/激光导管治疗是利用近红外能量对实体肿瘤进行光热消融的系统。该系统采用间质光纤探针将FDA批准的激光器发射的近红外能量输送到实体肿瘤附近和/或内部的部位。与其它基于能量的消融方法不同(这些消融方法依赖于内源吸收和将沉积能量转换为热量),系统性地输送到肿瘤的纳米壳/激光导管治疗颗粒用作这种激光照射的外源吸收剂,以产生特定于肿瘤组织的致命热响应。

[0204] 纳米壳/激光导管治疗由三个部分组成：(i) 近红外激光源，(ii) 用于将激光能量输送到肿瘤附近和/或内部的部位的间质光纤探针，以及 (iii) 纳米壳颗粒，近红外吸收惰性研究材料，其设计成吸收激光能量并将其转化为热量。

[0205] 纳米壳/激光导管治疗可以与FDA批准的临床激光器一起使用，该激光器发射具有期望参数(能量、占空比、周期时间)且具有用于经皮能量输送的间质光纤探针的近红外能量。本研究中使用的纳米壳颗粒由金质金属壳和非导电或电介质核心构成，该核心用作由光纤输送的近红外激光能量的外源吸收剂。

[0206] 本研究中的纳米壳/激光导管治疗使用FDA批准的激光器(或者Diomed15-PLUS (K013499) 或者LiteCure, LLC (K093087)) 作为红外能量源和间质液冷光纤源。

[0207] 纳米壳/激光导管治疗涉及的步骤可以包括以下一个或多个：(i) 静脉内输注一剂量的纳米壳颗粒，(ii) 时间延迟12至36小时，以允许纳米壳颗粒通过高通透性和滞留(EPR) 效应积聚在肿瘤内，以及 (iii) 用所需波长(例如，在800和815nm之间) 的连续波(CW) 或脉冲相干光以高达5.0瓦特的平均输送输出(假定1厘米长的各向同性漫射输送) 照射该区域长达4分钟。所述区域中的纳米壳颗粒吸收光，并且金属壳将吸收的光转化为热量，从而产生足以热消融肿瘤的热量。施加器可以外部地定位或者填隙地或内窥镜下插入，并且可以使用准直或分散的光纤端头。

[0208] 本研究中使用的纳米壳颗粒由金属壳和非导电或电介质核心构成。这些颗粒可以设计和构造成吸收或散射所需波长的光。这种“可调性”通过改变金属壳与非导电核心的厚度之比来实现。颗粒的外壳由金构成，其具有作为植入材料、或作为植入装置上的涂层在体内以颗粒形式使用的长期历史。非导电核心是二氧化硅，但可以由任何介电材料构成。对于癌症治疗，纳米壳颗粒被设计成吸收其中光未被人体组织明显吸收的波长的红外光。人体组织在750nm至1100nm的范围内具有最低吸收性，通常称为“水窗”或“组织光学窗口”。虽然固体金纳米颗粒和微粒吸收同样被组织吸收的波长的光，但是金涂覆的纳米壳颗粒可以设计成在该“组织光学窗口”内吸收或散射光，从而允许新的体内应用。

[0209] 更具体而言，本研究中使用的纳米壳颗粒由沉积在固体二氧化硅(二氧化硅) 核心上的10至20nm厚的薄金壳构成。为了防止颗粒在盐水环境中聚集并在体内提供位阻，通过硫醇(硫) 键联接5,000分子量(MW) 甲氧基-聚乙二醇(PEG) 链。PEG涂层改善了纳米壳颗粒在等渗水溶液中的稳定性，并且还可以改善给药时的循环半衰期。对于此处报道的研究，颗粒集中至期望水平(通常小于体积计0.1%) 并悬浮在用于注入的等渗溶液中(10%的海藻糖水溶液)。

[0210] 作用机制

[0211] 激光和射频消融装置用于通过以超过组织的能力的速率输送能量来热破坏组织，从而血液灌注热漫射来消散能量。另外，一些激光器提供被组织或血液内的色素细胞自然吸收的波长的能量，利用组织或血液的性质作为天然吸收剂，从而将光转化成热能。结果是细胞的热凝固或组织热固定和脉管系统的破坏。

[0212] 纳米壳颗粒是静脉内输注的，并且已知由于与肿瘤相关的有孔脉管系统而积聚在肿瘤基质中。这种积聚方法已由其它颗粒建立，并称为EPR效应。纳米壳颗粒静脉内注射后肿瘤组织的SEM分析表明，颗粒积聚优先在肿瘤脉管系统附近。

[0213] 纳米壳颗粒设计成吸收近红外能量，从而经由表面等离子体共振将其转换为热

量。纳米壳/激光导管治疗所采用的近红外剂量水平低于在不存在纳米壳颗粒时对肿瘤或正常组织造成显著损伤的水平。在组织中存在纳米壳颗粒的情况下,近红外剂量将产生热响应,其可能足以导致光热凝固,从而导致细胞死亡。这可能包括肿瘤脉管系统的破坏或闭塞,其方式类似于FDA批准的栓塞微球。

[0214] 纳米壳的制备

[0215] 本研究中使用的纳米壳颗粒以无菌IV袋中的80mL单位包装,并保持在2至8℃。为了输注,应将包装从冷藏中移除并允许在30分钟内温热至室温。应轻轻揉捏或摇动袋,以确保材料均匀分散。输注管应为C-Flex、非DEHP、医用级管。应在输注管与患者导管之间安装1.2微米过滤器(Pa11 TNA1或相当的)。

[0216] 颗粒剂量和给药

[0217] 纳米壳颗粒以600mL/小时(10mL/分钟)的速率输注。在给药前3天和给药后6小时期间,避免血管收缩药物以使肿瘤中的颗粒积聚最大化。每位患者接受静脉内输注高达7.5ml/Kg纳米壳颗粒,其集中至100光密度(约 2.77×10^{11} 颗粒/mL或36mg颗粒/kg患者体重)。

[0218] 激光应用

[0219] 在颗粒输注后12至36小时,在MRI/US融合引导下进行激光照射。可以通过使盐水(或水)循环通过尿道导管(典型6-10mL/分钟)来冷却尿道。采用14G针/插管导引器利用经会阴方法填隙地插入在封闭导管中具有各向同性漫射端头的光纤。对于每个治疗部位,高达5.0瓦特的测量输出为 810 ± 10 nm的激光功率被输送长达4分钟的时间段。如果必要,可以重新定位激光光纤并照射单独的区。

[0220] 在用于AuroLase疗法(IFU)的指导手册中描述了特定手术,但手术总结如下:

[0221] 在使用之前,校准激光器并通过激光光纤验证高达5.0瓦/cm的平均输出的激光输出。在使用之前,验证用于激光光纤的冷却系统是否正常工作。使用超声引导,将针/插管导引器插入待治疗的指引病变近侧的前列腺中,避开尿道和其它关键结构。MRI产生的融合图像不用于引导激光放置,而仅用作对经由超声引导的放置的检查。从导引器撤回针并用激光导管替换它。撤回插管以暴露激光导管的发射部分。如果通过靶病变接近敏感或关键结构(例如,尿道、前列腺囊或神经束)来指示,可以在临床医生的判断下沿着激光导管插入针形热电偶,以便监测治疗区附近的温度。定位光纤以照射前列腺内的区域长达4分钟。如果通过待治疗的病变的尺寸来指示,将光纤撤回比照射长度小2毫米的距离并照射新区域。根据需要重复以照射整个病变。如果要治疗额外的靶病变,在新部位处重复步骤。如果治疗单个靶病变,研究者将在对侧前列腺半球进行单次激光治疗,以用作激光治疗的阴性对照(即,在肿瘤组织的血管周围没有颗粒积聚的情况下,对正常组织没有热损伤)。在治疗两个病变的情况下,其中在前列腺的每个半球都有一个病变,则不会进行这种阴性对照手术。根据研究者的判断,如果在激光手术期间使用Foley导管来冷却尿道,则可以保留该导管以防止由于热诱发水肿导致的尿道闭塞。Foley导管可以保留在适当位置,直到第4/5天的随访MRI。

[0222] 在基线和90天随访时进行完整的身体检查(一般外观、皮肤、颈部、耳朵、眼睛、鼻子、喉咙、肺、心脏、腹部、背部、直肠、淋巴结、四肢、神经状态)。

[0223] 在90天随访时进行随访MRI融合活检,以评估肿瘤消融的功效,着眼于确定治疗区

内存活癌细胞的存在,从而确定前列腺组织的局部消融的功效。根据医生治疗考虑,患者在1年时和之后的6个月时进行标准的护理重新评估活检。这包括MRI/US融合活检和标准12核心活检。

[0224] 结果

[0225] 治疗后6个月,患者的肿瘤尺寸减少70-80%。在25%的患者中,前列腺癌完全根除。在50%的患者中,没有注意到副作用并且维持正常的前列腺功能。

[0226] 示例3头颈肿瘤的治疗

[0227] 患有头颈部的难治性和/或复发性肿瘤的患者的AuroLase疗法的试点研究。

[0228] 这是AuroLase疗法的开放性、多中心、单剂量试点研究,用于治疗患有头颈部的难治性和/或复发性肿瘤的患者。每五(5)名患者的三(3)个治疗组各自在治疗后六(6)个月进行登记和观察。每个组接受单剂量的AuroShell颗粒。如果在第一组中没有观察到显著的意外的不良装置反应,则对于第二组和第三组,该剂量可以增加高达67%。对于每组的激光照射由一个或更多个间质照射(基于肿瘤尺寸)构成,对于第二组和第三组具有逐步升高的激光剂量测定。

[0229] 第一组的五名患者用最低治疗水平4.5ml/Kg的AuroShell颗粒治疗,其集中至100光密度(约 1.3×10^{12} 颗粒/Kg或20mg颗粒/Kg)。在肿瘤内和/或肿瘤附近填隙地插入具有1cm漫射端头的水冷夹套中的各向同性光纤,并且以75%的占空比、每秒1.25脉冲输送高达3.5瓦特的测量平均输出为800-810nm的激光功率长达四(4)分钟的时间段。可以将光纤重新定位在距原始放置1cm的距离处,以通过适当的预防措施向肿瘤的其它侧面或不同的肿瘤提供照射。对于在光纤放置点处估计厚度大于1.0cm的肿瘤,光纤可以在导管内缩回以提供肿瘤块的照射。

[0230] 在对前三(3)名患者进行治疗后,根据FDA的要求提交每位患者的安全性数据(包括治疗后从第四周随访的数据)。在没有意外不良装置效应的情况下,对于以4.5ml/Kg的最低浓度治疗的另外两名患者(在该研究的第一组中总共(5)名患者),继续登记和治疗。如果在第一组中没有观察到与AuroShell剂量相关的意外不良装置效应,则对于第二组和第三组,AuroShell剂量从4.5ml/Kg增加到7.5ml/Kg的AuroShell颗粒,其集中至100光密度(约 2.1×10^{12} 颗粒/Kg或34mg颗粒/Kg)。

[0231] 如果在第一组中没有观察到意外不良装置效应,则对于第二治疗组的五(5)名患者,激光照射可以增加到以75%的占空比、每秒1.25脉冲输送4.5瓦特的测量平均输出为800-810nm的激光功率长达4分钟的时间段。

[0232] 如果在第二组中没有观察到可归因于AuroLase疗法的意外不良装置效应,则对于第三治疗组的五(5)名患者,可以将激光照射可以增加到以100%占空比(连续波)输送5.0瓦特的测量平均输出为800-810nm的激光功率长达4分钟的时间段。

[0233] 在每个治疗组中,AuroShell颗粒在前15分钟以2ml/分钟的速率静脉内给药,然后增加至高达10ml/分钟。在AuroShell颗粒给药后约0.5、2、4、8、24和48小时,获得2ml血液样品,并且通过动态光散射分析(DLS)和中子活化分析(NAA)确定颗粒的浓度。

[0234] 静脉内输注颗粒后约12至36小时,如所述通过激光照射靶肿瘤(多个)。在靶病变的AuroLase治疗之后,进行活检并通过中子活化分析测量金积聚。

[0235] 除激光治疗后第一天的观察结果外,患者随访还发生在治疗后的第1周和第2周,

此后每月一次持续6个月。

[0236] 引言

[0237] 在美国,每年诊断出约46,000例头颈癌,导致每年约有11,000例死亡。不幸的是,尽管有多学科治疗努力,包括手术、放射治疗和化疗,所有这些都与患者的实质性发病率相关,但是在过去几年中五年存活率没有显著改善。

[0238] 纳米壳治疗可以利用来自激光器的近红外照射来选择性地破坏实体肿瘤。系统性地输送至肿瘤的颗粒用作这种激光照射的外源吸收剂以产生热响应。

[0239] 纳米壳

[0240] 纳米壳(例如,Auroshells)可以包括直径约110至125nm的二氧化硅核心(包括金壳在内的颗粒的总直径为140至170nm);官能化分子,其允许金胶体粘附至二氧化硅、APTES(3-氨基丙基三乙氧基硅烷);薄的金层(10-20nm厚),其固连至二氧化硅核心的官能化表面。将金壳固连到二氧化硅核心的过程包括产生直径为2-6nm的小胶体金纳米颗粒以及将这些纳米颗粒附接至存在于APTES中的胺基。这些胶体纳米颗粒用作在存在甲醛的情况下还原金盐(HAuCl_4)的成核部位,以完成壳层。金壳包括约95%的颗粒质量。将5,000MW的PEG-硫醇层附接到表面。

[0241] 剂量和给药

[0242] 为了增加EPR效应和AuroLase功效,在给药前一小时,应通过毯子或加热垫提高患者的体温。应将加热垫应用于肿瘤区域。如果肿瘤在口腔内或靠近嘴或食道,应避免冷饮。

[0243] 在输注的前15分钟,以每分钟2ml的速率静脉内给药AuroShell颗粒,对于输注的剩余时间将速率增加至每分钟高达10ml。在0.5、2、4、8、24和48小时使采集血液样品以确定AuroShell颗粒的血液清除率。

[0244] 在给药后的前6小时期间,应避免使用血管收缩药物以最大化功效。第一组的五(5)名患者接受静脉内输注的4.5ml/Kg的AuroShell颗粒,其集中至100光密度(约 1.3×10^{12} 颗粒/Kg或20mg颗粒/Kg)。如果在第一组中没有观察到与AuroShell剂量相关的显著的意外不良装置效应,则对于第二组和第三组,AuroShell剂量从4.5ml/Kg增加到7.5ml/Kg的AuroShell颗粒,其集中至100光密度(或约 2.1×10^{12} 颗粒/Kg或34mg颗粒/Kg)。

[0245] 激光应用

[0246] 在启动激光手术之前进行AuroLase系统的适当操作的校准和验证,并总结如下。基于MRI、CT或类似的成像技术,外科医生将肿瘤区域映射到网格,以允许在估计肿瘤边缘外的高达1.0cm的区域进行系统性激光暴露。该技术基于每个激光应用估计 1cm^3 的组织治疗体积。在AuroShell输注后12至36小时,患者准备进行治疗。根据医生的决定,患者可以被镇静或麻醉。激光器和冷却泵插接并用互锁线缆连接在一起。光纤连接至激光器并拧入导管中。将无菌盐水袋(1升)悬挂并连接至激光光纤冷却管组。激光光纤冷却管路由穿过蠕动冷却泵并连接至导管的入口端口。排出管连接至导管的出口端口并连接至流体收集袋。打开冷却泵并允许灌注冷却管线。应将激光设定调节为输送所需的平均功率。通过将导管插入安装在积分球视力计中的无菌管中来检查光纤的功率输出。调节激光功率旋钮以产生按照说明的平均输出功率。使用14号导引导管将间质导管放置在待治疗肿瘤的近侧(约1cm内),以避免肿瘤接种。激光应用指定的时间,然后重新定位光纤(如果改变网格坐标,则使用新的导引器),以照射先前映射的肿瘤的其它区域并重新应用激光。在激光照射患者的靶

病变后,立即进行提供至少6mg肿瘤组织的活检(比如长度为1cm的18号Tru-Cut针活检或类似技术),以通过中子活化分析测量金积聚。如果在单个患者体内治疗多于一个肿瘤,则仅需要针对奇数病变(第1、第3、第5等)获得活检。

[0247] 端点

[0248] 对于每位患者,识别多达五(5)个指引病变。指引病变是指可通过直接检查(允许通过光纤鼻咽镜检查或喉镜检查进行的检查)和活检获得的病变。每个指引病变应至少有一个尺寸,使用常规技术最长直径 $\geq 15\text{mm}$,或者利用螺旋CT扫描 $\geq 10\text{mm}$,并且还能够通过活检(比如长度为1cm的18号Tru-Cut针活检或类似技术)提供至少6mg肿瘤组织,用于通过中子活化分析进行评估。从适合于病变的物理测量和成像技术(例如CT、MRI、X射线)来评估肿瘤测量结果。应尽可能接近AuroLase治疗进行基线测量。所有可测量的病变(最多五个病变)被识别为靶病变,并在基线处记录和测量。靶病变基于它们的尺寸(具有最长直径的病变)以及它们对于准确重复测量(或者通过成像技术或者临床)的适合性来选择。计算所有靶病变的最长直径(LD)的总和并报告为基线总和LD。基线总和LD将用作表征目标肿瘤的参考。

[0249] 所有其它病变(或疾病部位)都被识别为非靶病变,并且也应在基线处记录。不需要对这些病变进行测量,但应在整个随访过程中注意到每个病变的存在或不存在。

[0250] 结果

[0251] 在治疗后6个月,患者的肿瘤尺寸减少60-80%。在15%的患者中,癌症已完全根除。在40%的患者中,没有注意到副作用并维持正常的前列腺功能。

[0252] 示例4:

[0253] 以下研究描述了利用纳米颗粒(Auroshells)实现的结果,其中在本文其它地方描述了激光导管组件的实施例。

[0254] 在FDA批准的IDE下,在患有头颈癌的11名人类受试者中进行AuroLase疗法的完整试点研究(例如,纳米颗粒的使用以及用本文其它地方所述的激光导管组件进行辐照)显示出在颗粒输送或激光手术中没有安全相关问题。

[0255] 类似地,对22名患有活检诊断出的前列腺癌的人类受试者进行AuroLase疗法的试点研究,在颗粒输送或激光手术中未导致严重不良事件。总之,截至目前的研究,33名人类受试者经历了AuroShell®颗粒输注,并且26名人员另外经历了相关的激光治疗,没有报告严重不良事件。

[0256] 在动物试验中,AuroShell®颗粒在体外和体内已经建立了临床前安全性。已经使用系统性地针对大脑中接种的肿瘤的颗粒进行了构思证明研究,所述颗粒直接注射到大鼠前列腺中和在老鼠体内原位生长的人类前列腺肿瘤中。

[0257] 在所建立的动物和人类安全的基础上,本研究的重点是确定利用本文所公开的激光导管对用纳米壳以及那些纳米壳的亚消融性红外辐照进行治疗的功效。在22名患者试点研究中对患有前列腺疾病的患者进行治疗。所有22名患者均以3种不同剂量水平输注纳米壳。其中15名患者随后也进行了激光手术。在不同研究中,对另外13名患者输注纳米壳,随后进行对肿瘤组织的超声引导局部激光消融。

[0258] 虽然本研究是作为安全性试验设想和组织的,但是许多不同质量的整装前列腺切片可用于组织病理学分析。从这些分析中,可以得出关于治疗功效的附加结论。

[0259] 前列腺研究是在墨西哥健康安全委员会COFEPRIS的主持下进行的,作为AuroLase疗法的开放性、多中心、单剂量试点研究,用于治疗患有原发性可切除前列腺癌的受试者。仅登记了计划进行根治性前列腺切除术的受试者。该试验分为两部门:1) 组1,其患者在计划的根治性前列腺切除术前一(1)天输注AuroShell颗粒;以及2) 组2,其患者在激光治疗前一(1)天且在计划的根治性前列腺切除术前 5 ± 1 天给予AuroShell颗粒的输注。颗粒输注后6个月随访患者,对生命体征、血液学、血液化学和尿液分析进行定期检查。总之,有七(7)名受试者完成了组1的研究,并且十五(15)名受试者完成了组2的研究。

[0260] 前列腺结果

[0261] 2011年1月至2012年7月期间,我们在墨西哥招募了22名前前列腺癌症患者。这些患者中的每名都输注有临床AuroShell颗粒(如本文其它地方所公开的纳米壳),并且其中15名经历了AuroLase疗法激光治疗。除了安全结果之外,基于以下结果得出两个一般性结论:1) 在较窄的功率设定范围内,激光能量从产生无可观察到的热损伤变化到产生高达1cm跨度的热病变,以及2) 核活化分析(NAA)表明,与正常前列腺组织相比,前列腺癌中的AuroShell颗粒积聚增强。

[0262] 不良事件

[0263] 只有两个不良事件归因于AuroLase疗法的输注成分:在输注时遭受明显过敏反应的患者,其通过静脉内药物解决;以及遭受单次发作的腹上部的烧灼感的患者,对于其未给予治疗,并且其自发地解决。没有不良事件归因于激光治疗。

[0264] 输注和激光剂量

[0265] 所有患者均输注有相同的7.5mL/kg (1000D) 剂量的颗粒。这可以按重量来计颗粒剂量,从而按血液体积计。组2中的十五(15)名受试者在输注后当天接受激光治疗。使用经直肠超声探针将单个放置的光纤系统引导到前列腺的每个半球的皮质内。每个半球内的光纤导管的位置调节基于由针活检指示的最高格里森得分的位置。激光治疗的目标是通过开发消融肿瘤组织但不是健康腺体的激光剂量来证明手术的安全性。虽然这是一项安全性研究,但通过改变从3.0W-3.5W开始在每个部位输送3分钟的激光剂量,建立了基于最佳激光剂量的功效的认识。总共有6名患者以3.5W或以下进行治疗。在15名激光治疗的患者的过程中,该剂量逐渐增加至输送持续3分钟的5.0W(3名患者),然后在每个治疗部位处减少到输送持续3或4分钟的4.5W(6名患者)。

[0266] 墨西哥研究的局限性和结果的解释

[0267] 虽然作为安全性评估非常令人满意,但墨西哥前列腺研究在以下列方式确定治疗功效的其能力方面受到限制:

[0268] 1) 用于诊断和分期试验患者的标准12穿孔活检未能提供患者肿瘤的数量、范围或具体位置的准确映射,

[0269] 2) 可用的小型便携式超声系统,虽然足够敏感以将激光导管插入特定前列腺半球的一般区域,但不能提供毫米级分辨率以将激光导管可靠地放置在肿瘤内或附近,这是在对任何超声系统不可见的情况下,

[0270] 3) 对特定病例进行固定、切割、嵌入、运输、评估和报告的后勤工作很少及时提供足够的信息,以便在后续病例之前调节治疗参数,以及

[0271] 4) 进行研究的私人诊所能够为激光治疗的前列腺的离散但不完整的切片提供整

装的载玻片。

[0272] 图14A-图14I示出了来自15名激光治疗患者的最后9名(以>3.5W治疗的患者;比例尺=1cm)的代表性整装切片。这些H&E切片(苏木精和伊红)示出了存在的肿瘤组织1001与前列腺1000中的光纤放置1002之间的空间关系,以及任何产生的凝固坏死区1003。对于患者208和210-215,至少一个激光光纤放置位于肿瘤区域内或附近。通常情况下,4.5W水平的治疗产生与肿瘤边界适形的凝固坏死,但通常不在正常腺体中,而5.0W水平的治疗通常倾向于产生热病变。应进一步指出的是:在任何情况下前列腺囊都没有被凝固坏死区破坏。

[0273] 图14A示出了4.4W辐照3分钟并且在正常腺体中没有损伤。图14B示出了4.4W辐照3分钟,其中在正常腺体中没有损伤。图14C示出了5.0W辐照3分钟,其中在正常腺体中有非特异性损伤。图14D示出了5.0W辐照3分钟,其中对正常腺体没有损伤,且在癌周边有非特异性损伤。图14E示出了4.5W辐照4分钟以及与肿瘤边界(1003)适形的损伤区,其中在次级部位(1002)没有损伤。图14F示出了4.5W辐照4分钟,其中在正常腺体中没有损伤并且在癌周边没有损伤。图14G示出了4.5W辐照3分钟,其中热病变与癌和正常组织重叠,正常腺体中的热病变因出血增强(左上区域1003)。图14H示出了4.5W辐照3分钟,其中在正常出血腺体中有热损伤。图14I示出了5W辐照3分钟,其中在正常出血腺体中有热损伤(箭头区域,1003)。

[0274] 图15示出了由NAA确定的取自患者210和211的代表性样品(参见图14D和14E)中的AuroShell颗粒的相对积聚。尽管所选择的样品与从格里森得分确定的肿瘤等级显著变化,但是在肿瘤组织中清楚地存在明显更大的颗粒积聚。

[0275] 证明治疗功效的构思

[0276] 组织的光学性质限制了光学能量的传播深度,从而能够进行真正的局部治疗。从能量源演变而来的热量固有地是漫射的和非特定的。虽然可以使热消融性热量以毫米级传播,但它不特定于肿瘤形态。AuroShell颗粒为更精确的局部适形治疗提供了机会,并导致毫米级的肿瘤特异性损伤。利用基于先验MRI融合成像的超声引导,MRI融合成像方法应允许将光纤导管精确放置在靶向消融的指引前列腺病变内或附近。

[0277] 证明治疗功效的细节

[0278] 颗粒定向治疗可以非常集中。在窄范围激光功率设定(4.0-5.0W/cm)上,可以进行光热治疗以不伤害正常腺体组织并热消融含颗粒的腺癌和BPH。

[0279] 由于颗粒的存在增强了光学吸收,AuroLase疗法通过在3-4分钟的治疗时间内将靶组织提升至55-65℃能够产生光热病变。这些温度曲线生成在数天内重新颗粒化和溶解的凝固坏死区域,与倾向于不解决的热固定病变相反,同时在大多数组织病理学检查中另外显现存活。光热消融的结果在治疗后48-72小时内完全实现,并且在MRI下可观察到。

[0280] 由于颗粒的积聚是新血管系统的功能而不是血管和细胞壁的生物标志物,因此可以在化疗和辐射治疗之后(或之前)很快执行AuroLase疗法。目前还没有证据表明AuroLase疗法功效受以前治疗的影响。

[0281] 总结

[0282] 在颗粒安全性和激光输送方面都已经回答了安全问题。

[0283] MRI融合成像和随后的激光导管的定向放置的结合代表了建立AuroLase疗法用于治疗局部前列腺疾病的功效和效用手段,并且代表了采用AuroLase疗法的合理的下一步骤。MRI-超声融合方法对于解决先前AuroLase疗法研究中发现的局限性是有益的,因为它

具有以下能力:1) 预治疗靶规划,以及2) 对于激光导管准确放置在待消融的指引病变附近的引导图像。

[0284] 光纤导管在前列腺内的三维定位加上接近实时的热数据(理想情况下是MRTI)将允许确认适当的治疗功率以及延长或缩短治疗时间,以产生符合待治疗的指引病变的局部消融。

[0285] 在头颈部的鳞状上皮癌、犬类黑素瘤和口腔癌中以及犬类和人类前列腺中的测试都证明了颗粒定向的光热能量的局部性质。结合成像方式能够实现精确的病变治疗。此外,颗粒共同定位新生质组织的能力可以进一步允许适形于靶肿瘤的病变消融。

[0286] AuroLase疗法的潜在益处包括高度选择性和快速的肿瘤破坏,其对周围组织的损伤最小,从而能够以最小毒性对肿瘤进行潜在的治愈性治疗。临床前研究证明AuroLase疗法是有效的,并且不会引起可检测的系统性毒性。

[0287] 总之,已经公开了用于治疗肿瘤的方法、系统和装置的各个实施例和示例。尽管已经在那些实施例和示例的上下文中公开了所述方法、系统和装置,但是本领域技术人员应该理解,除了具体公开的实施例,本公开还涉及其它替代实施例和/或这些实施例的其它用途、以及其某些修改和等同物。例如,方法的一些实施例构造成还与其它类型的装置和系统一起使用。本公开还明确地设想所公开实施例的各种特征和方面可以彼此组合或替代。因此,本公开的范围不应受上述特定公开实施例的限制,而应仅通过公平阅读随附的权利要求或将来可能呈现的权利要求来确定。

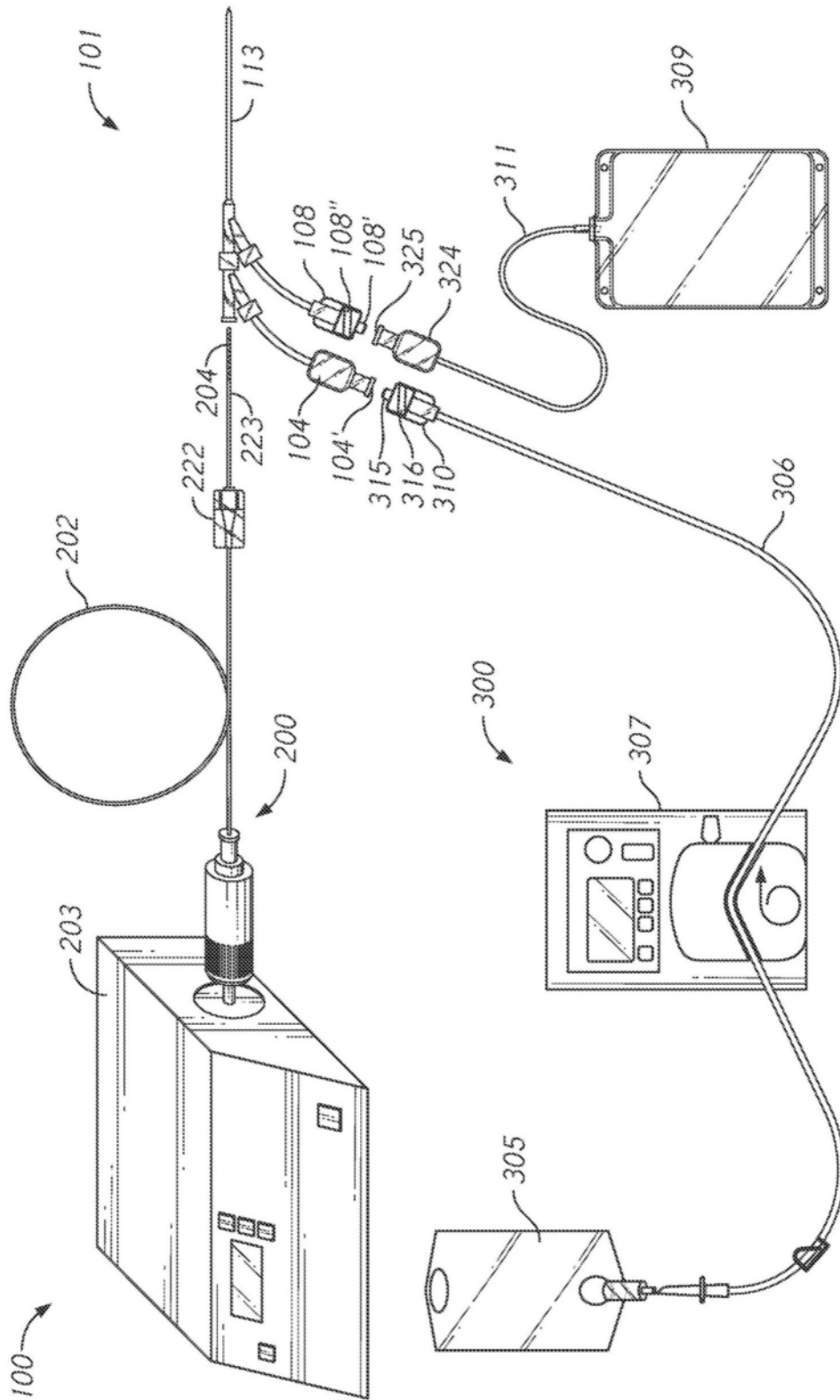


图1

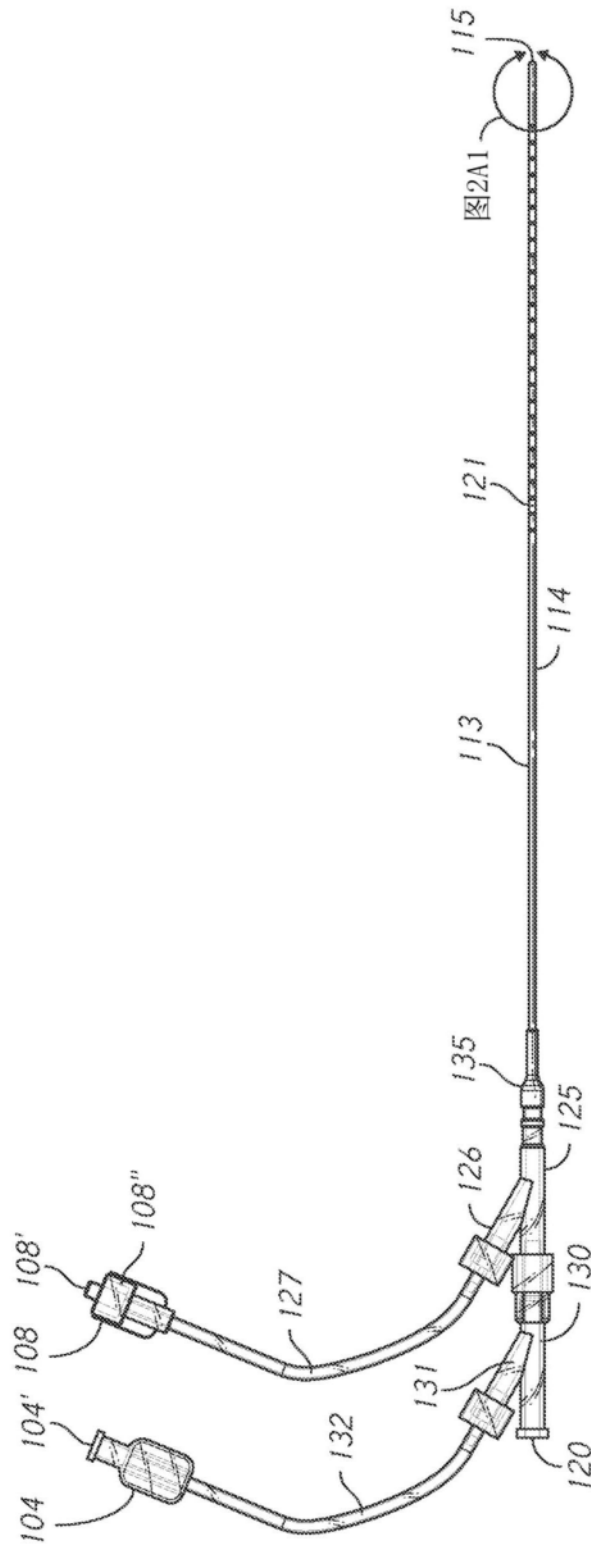


图2A

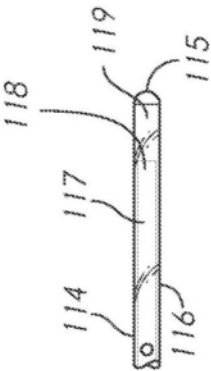


图2A-1

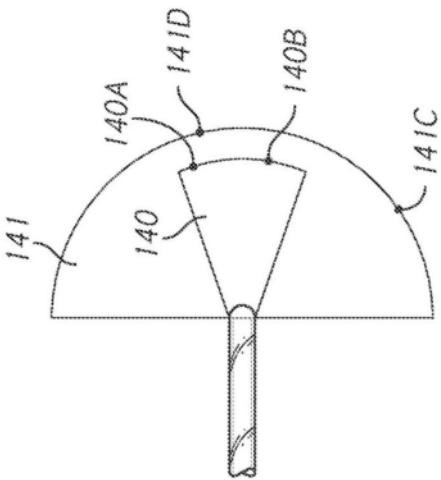


图2A-2

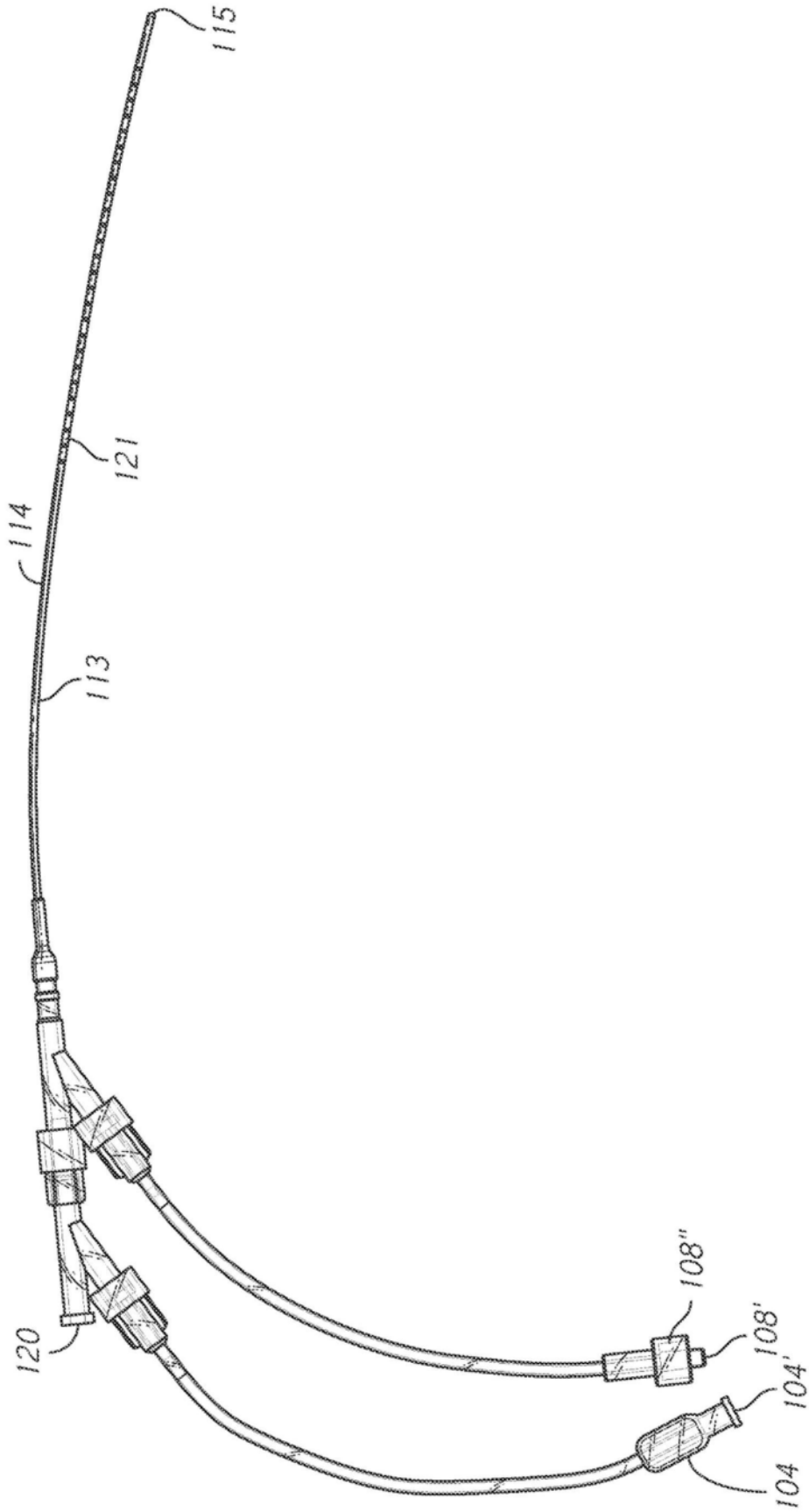


图2B

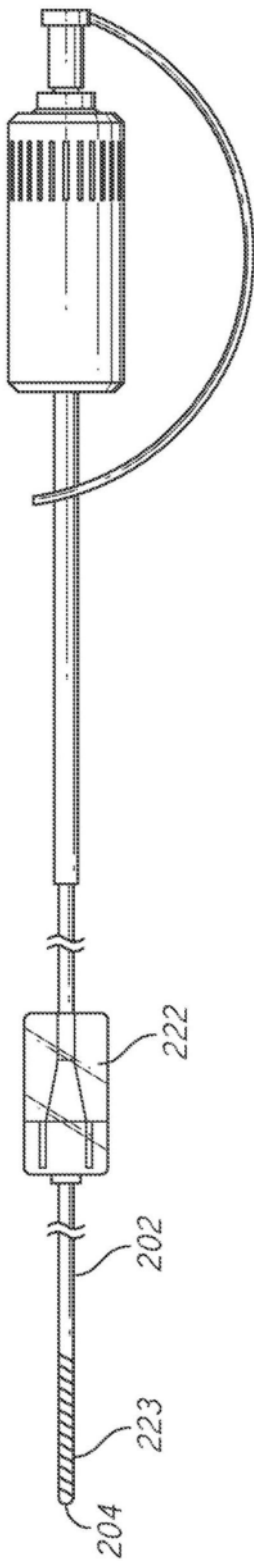


图3A

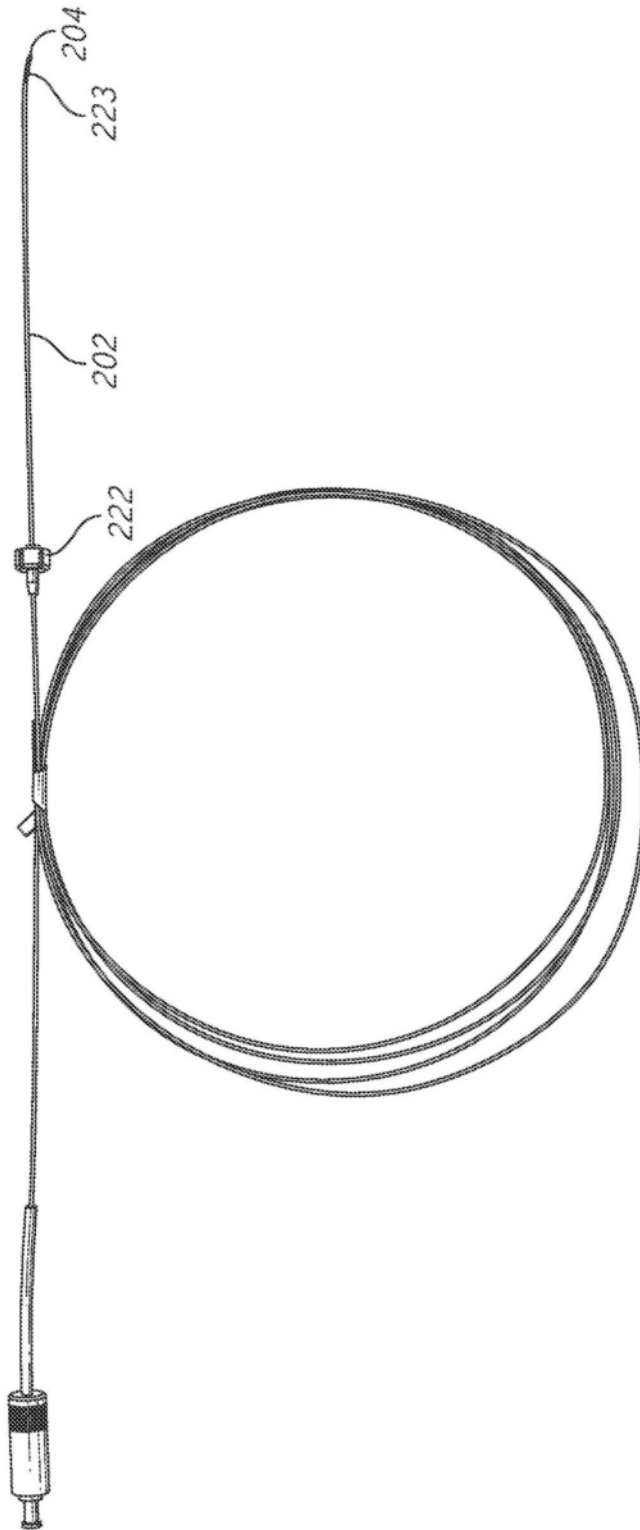


图3B

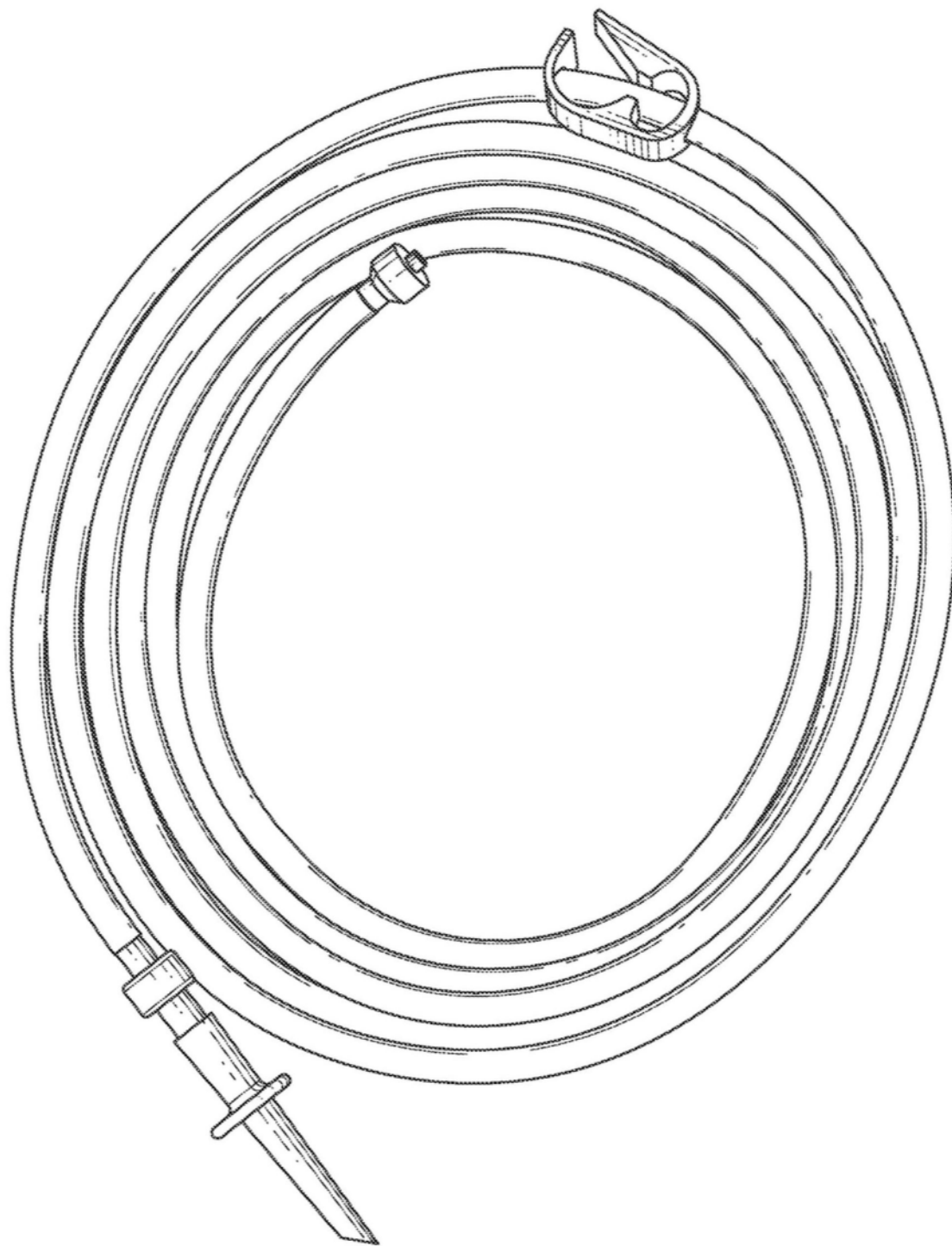


图4

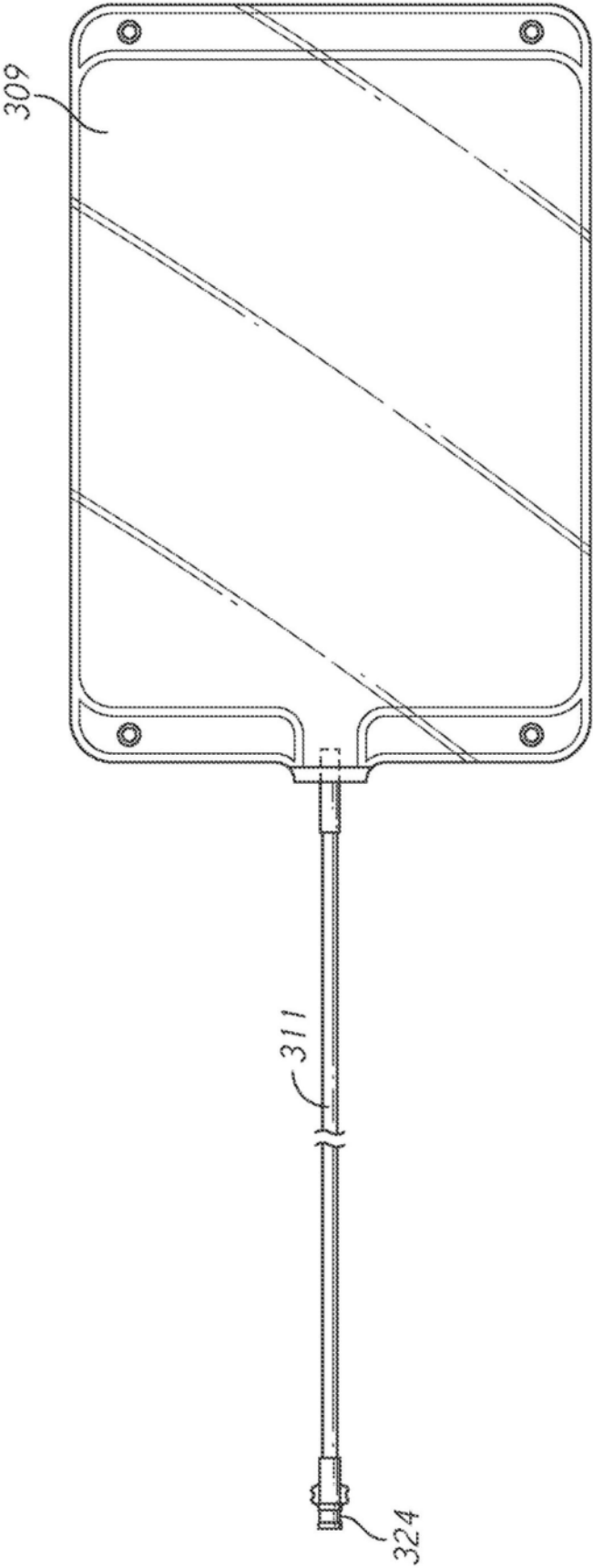


图5A

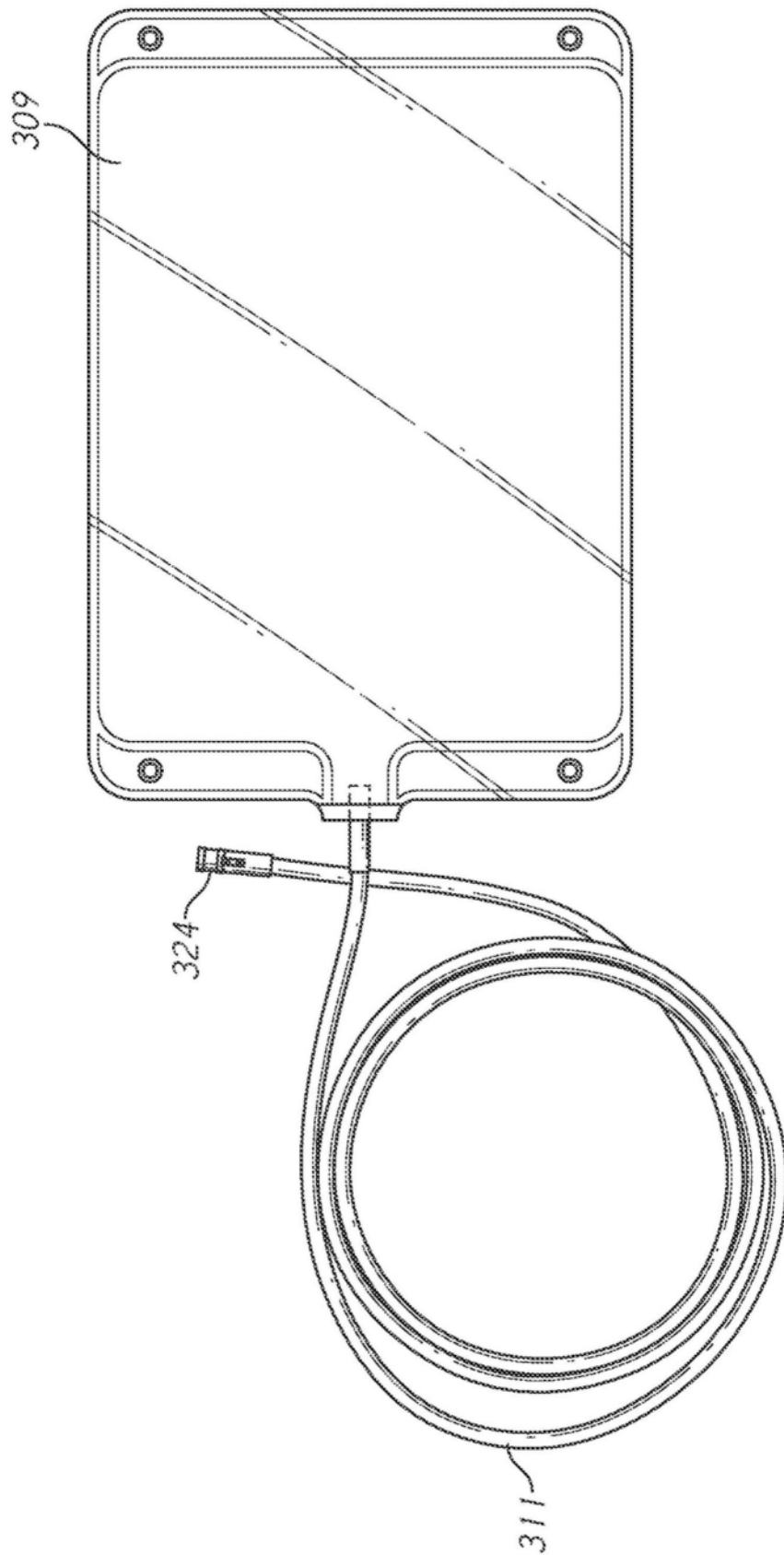


图5B

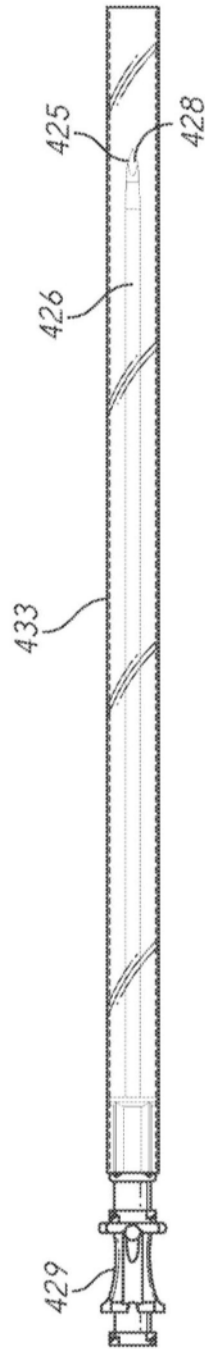


图6A

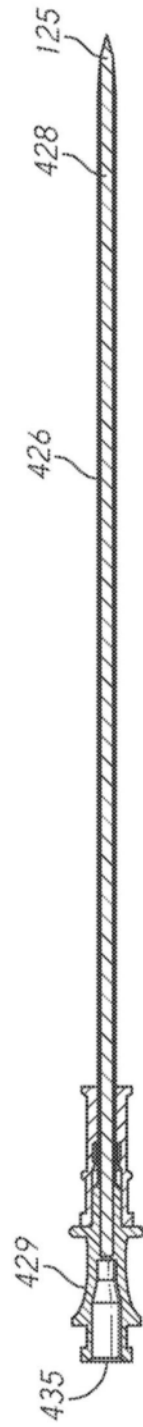


图6A-1

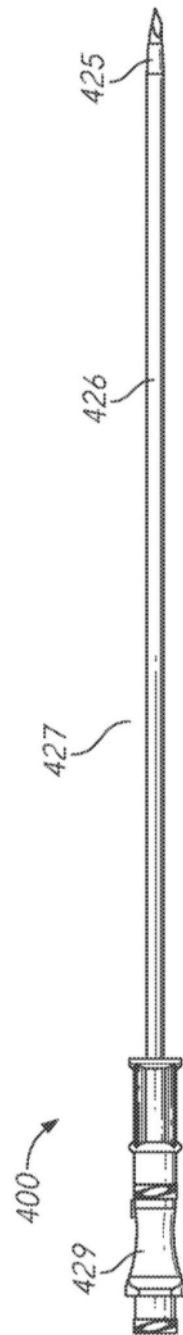


图6A-2

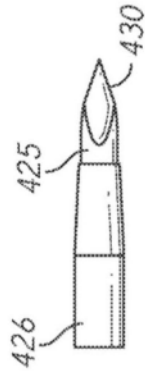


图6A-3



图6A-4

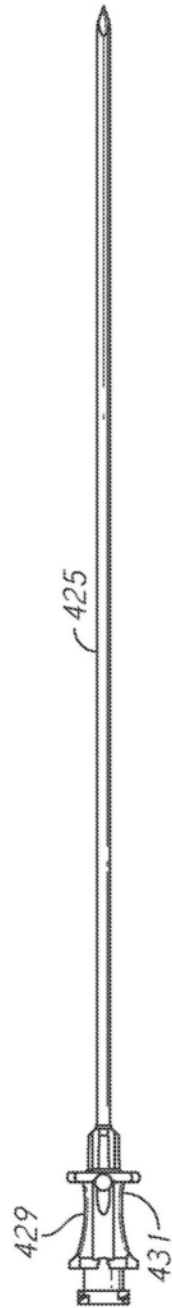


图6B

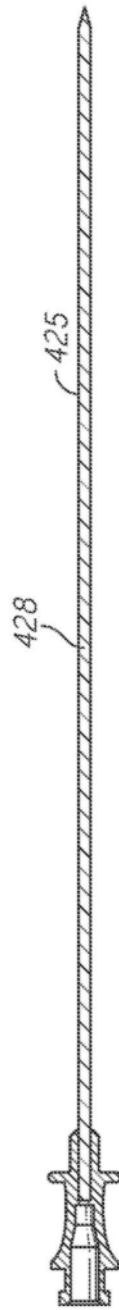


图6B-1



图6B-2



图6B-3



图6B-4

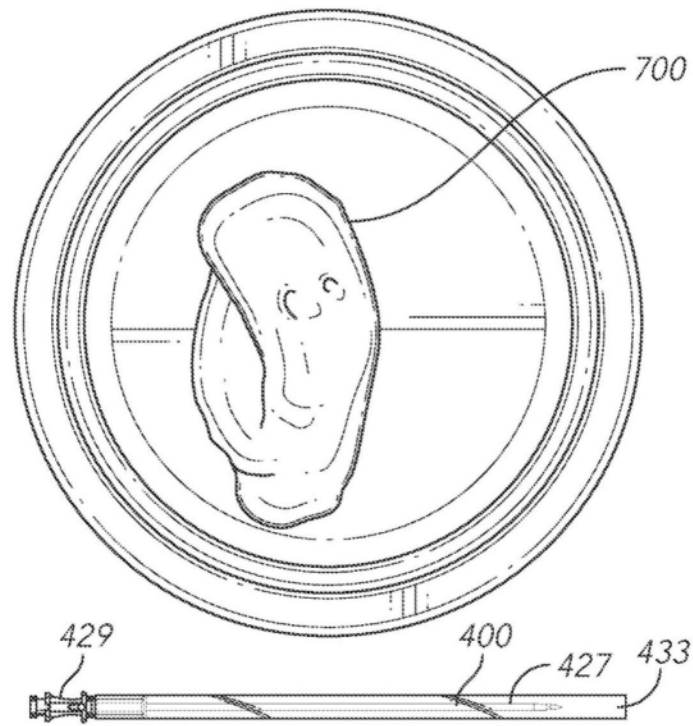


图7A

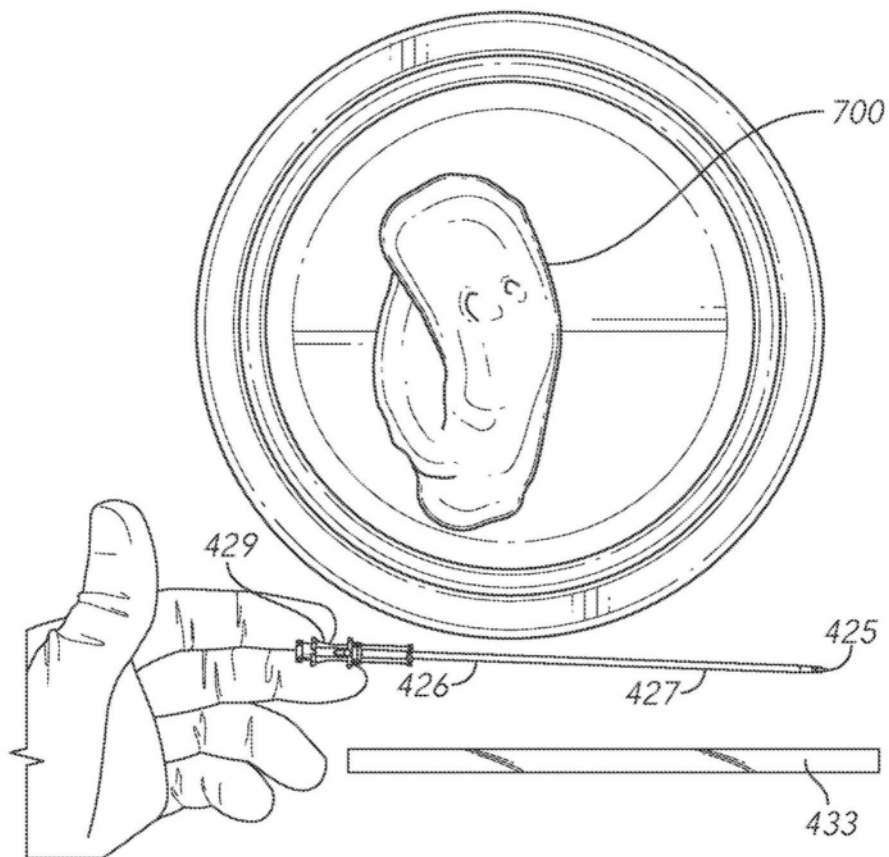


图7B

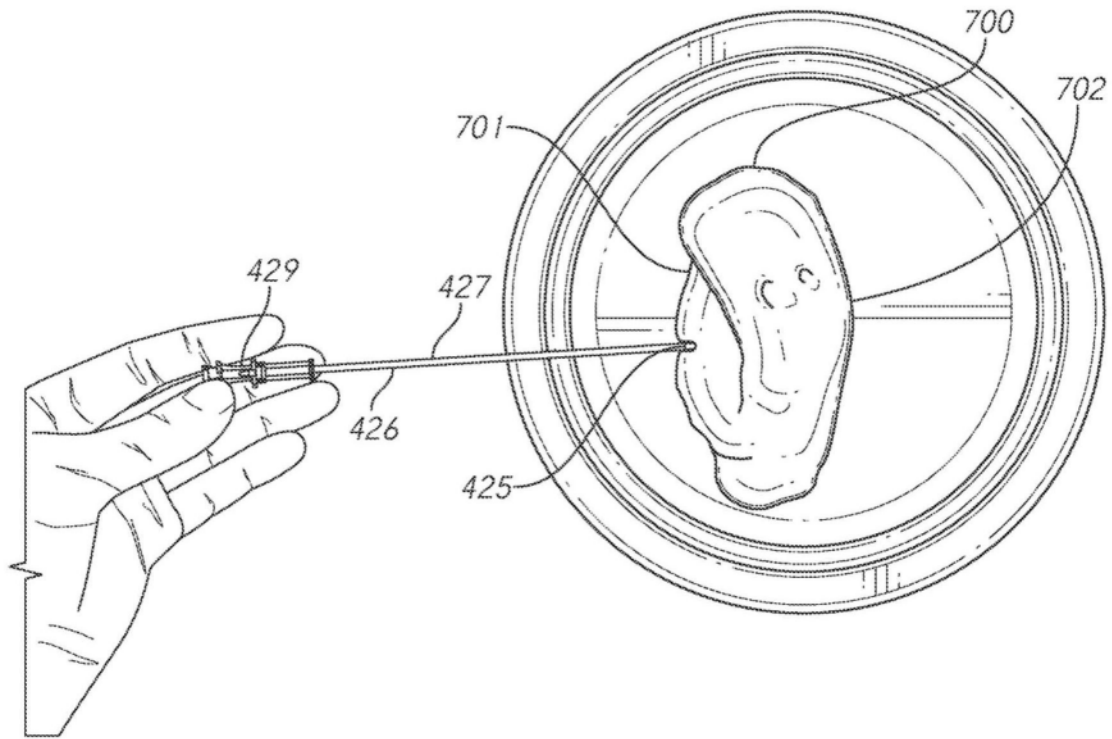


图7C

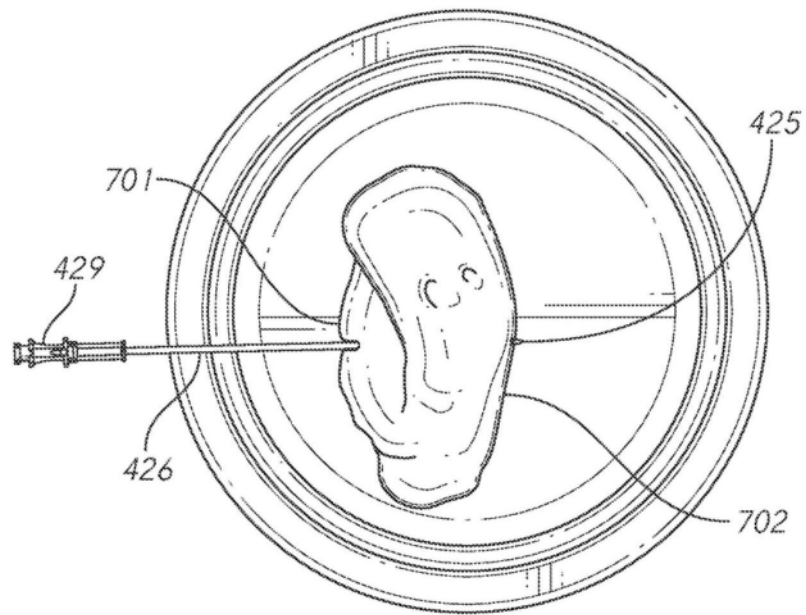


图7D

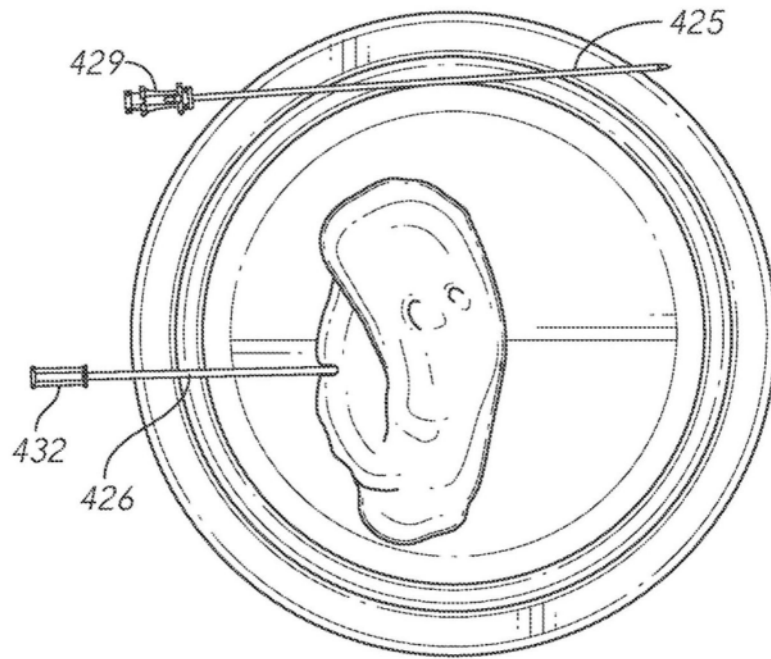


图7E

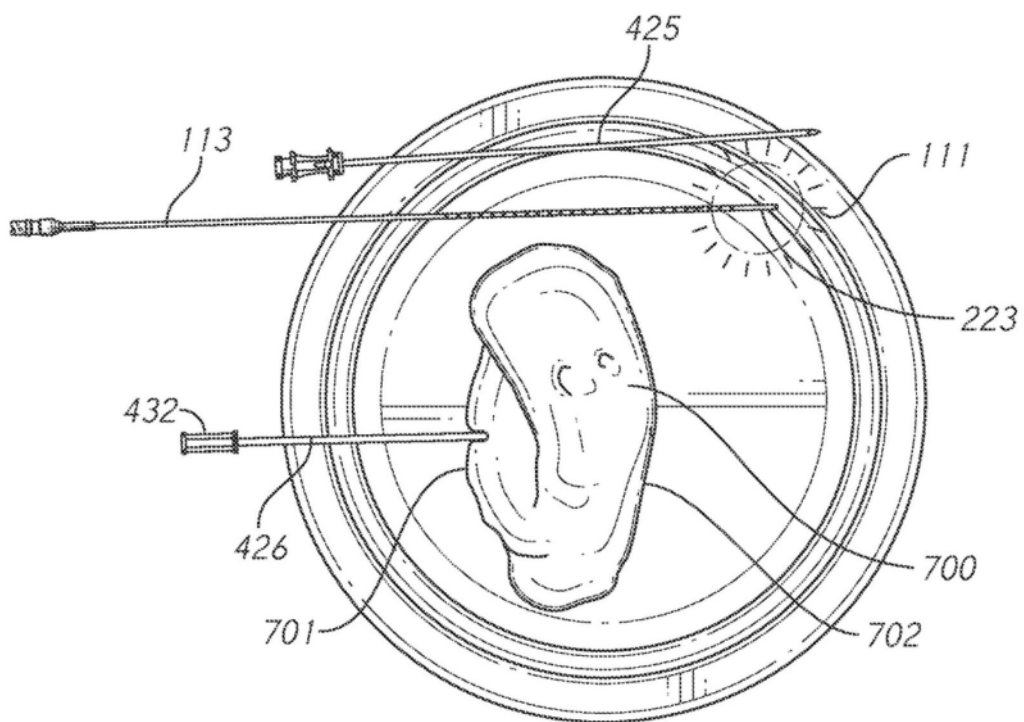


图7F

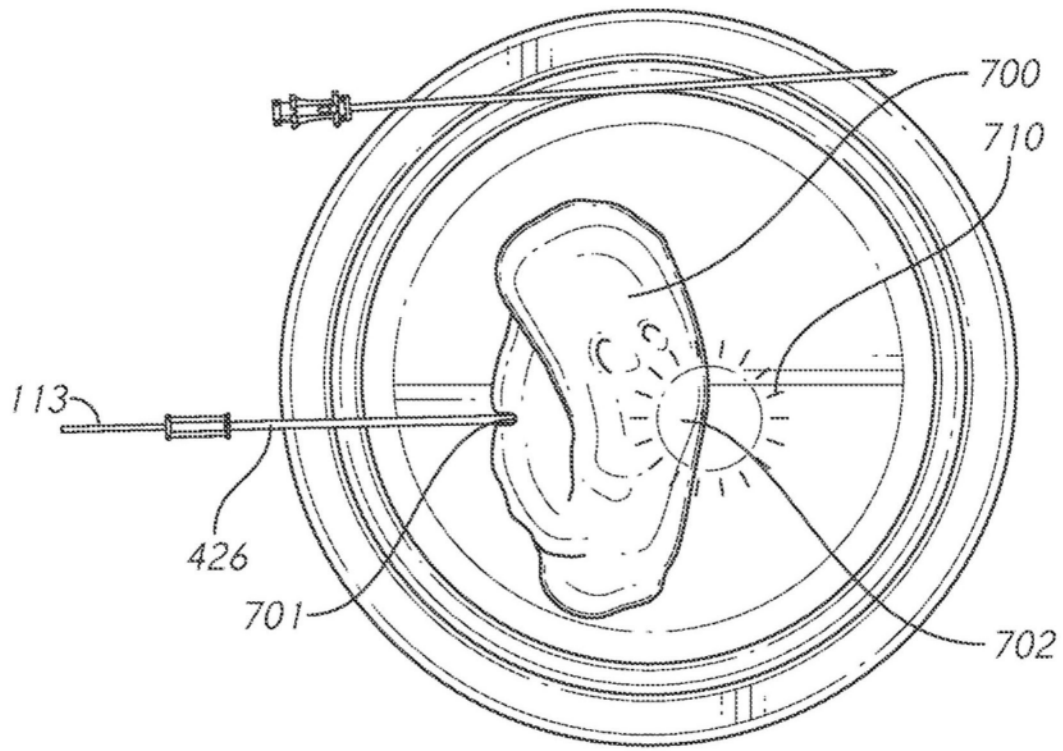


图7G

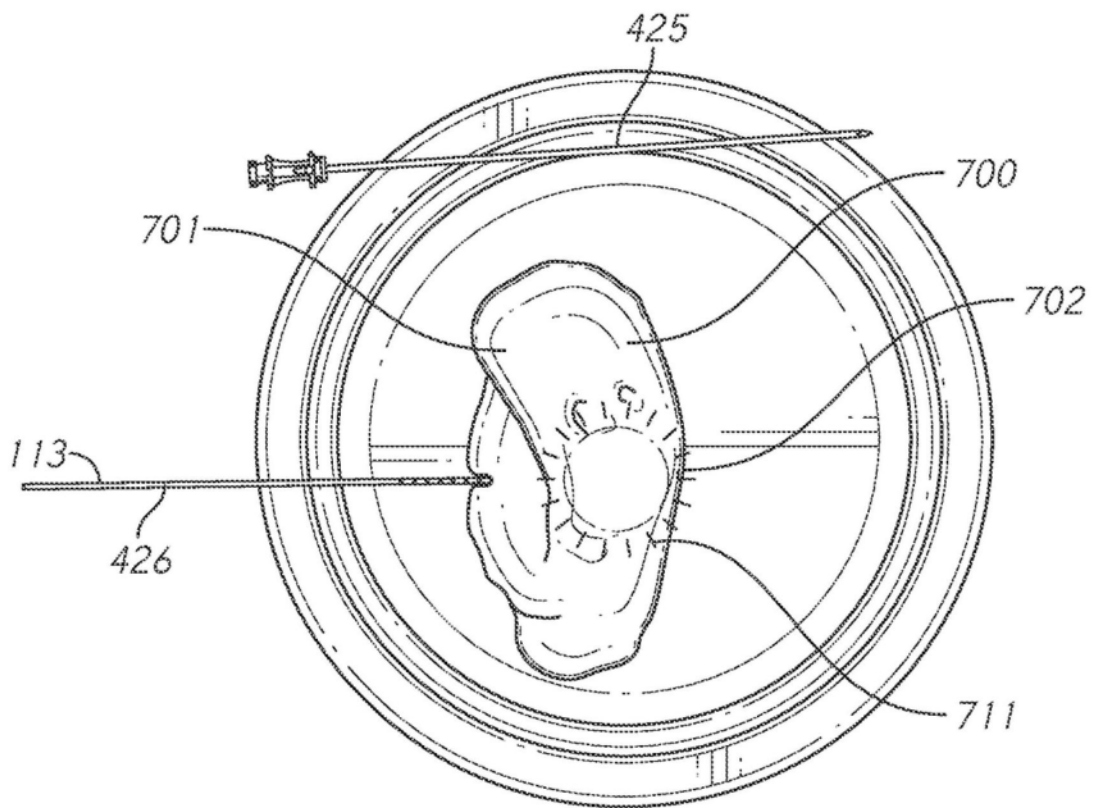


图7H

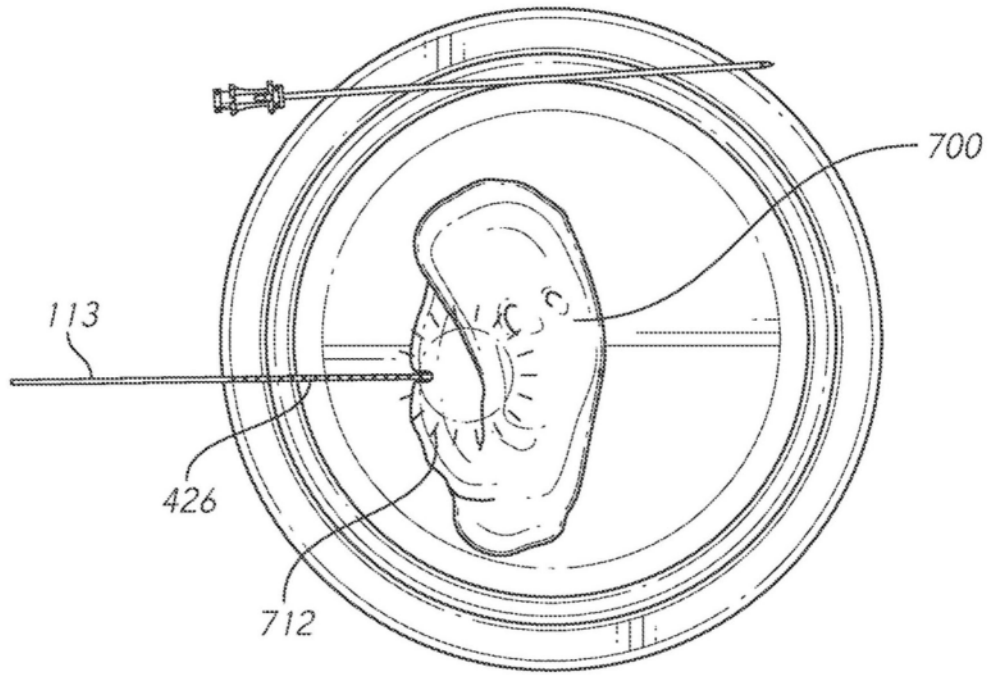


图7I

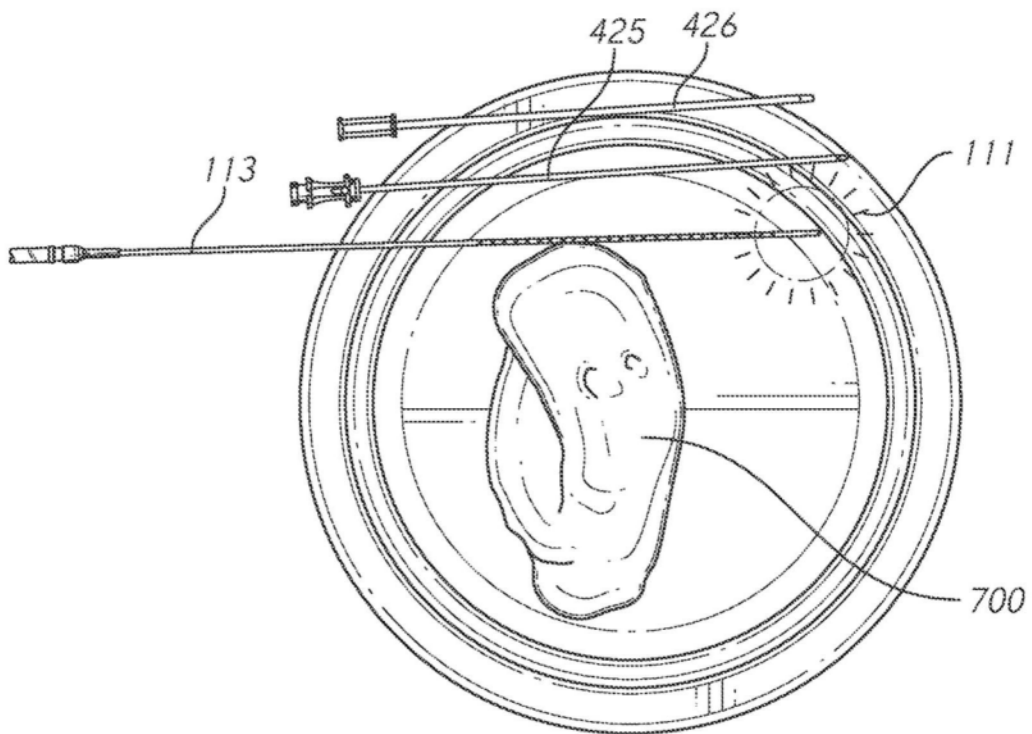


图7J

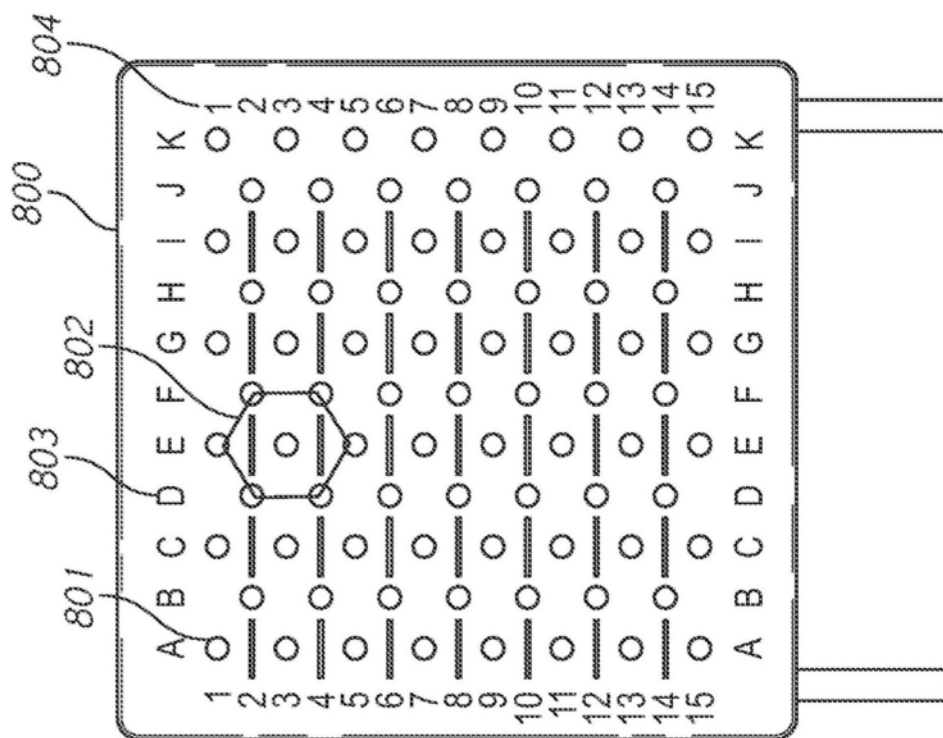


图8A

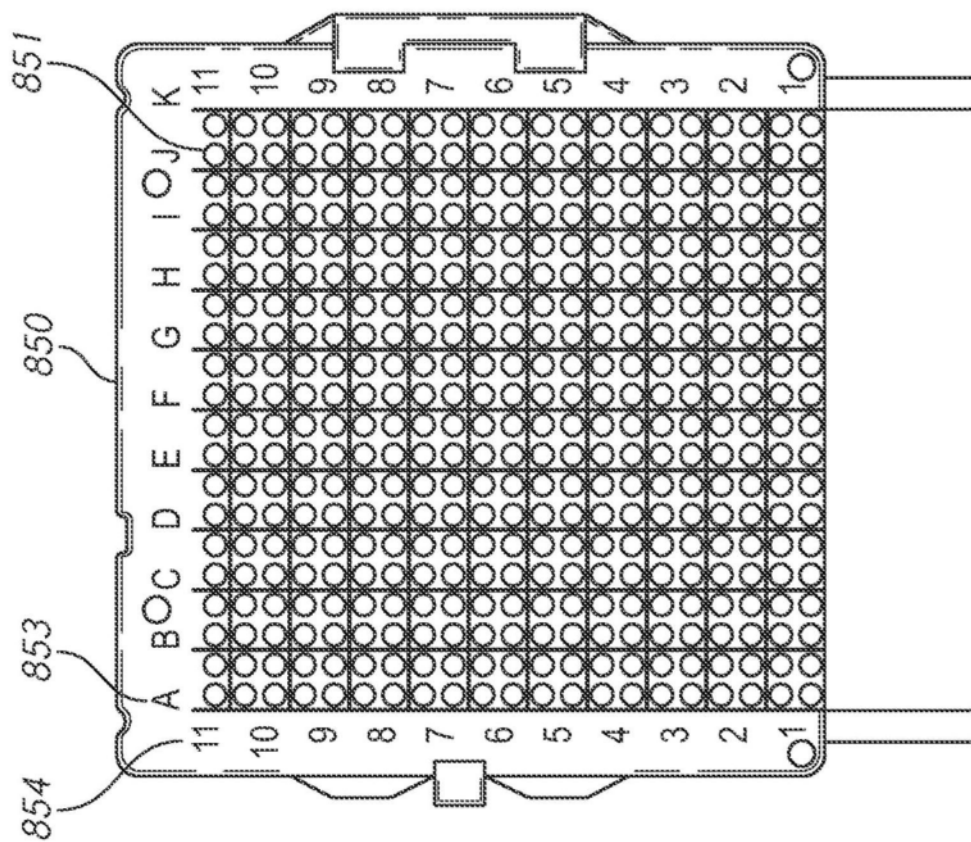


图8B

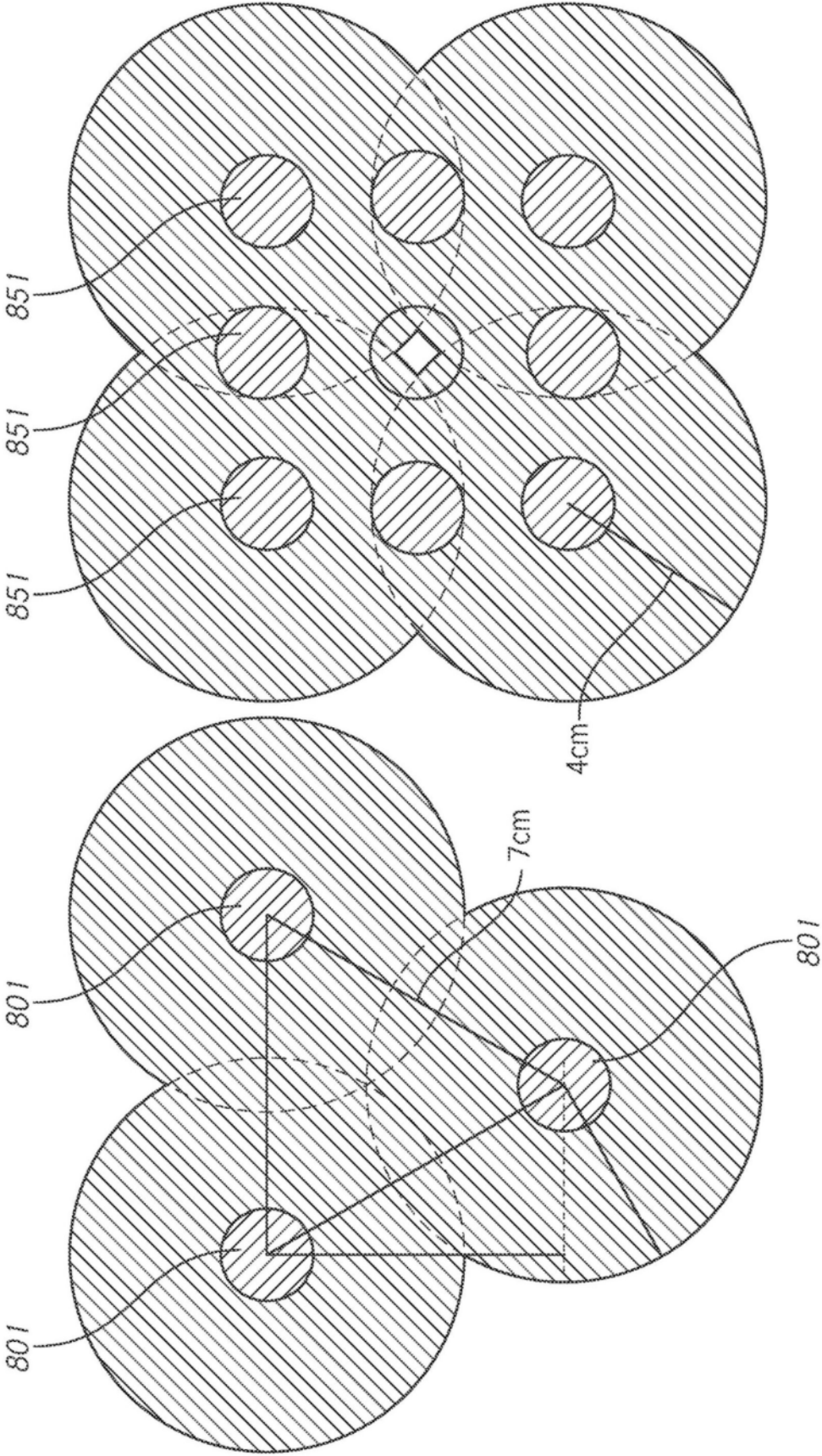


图 8D

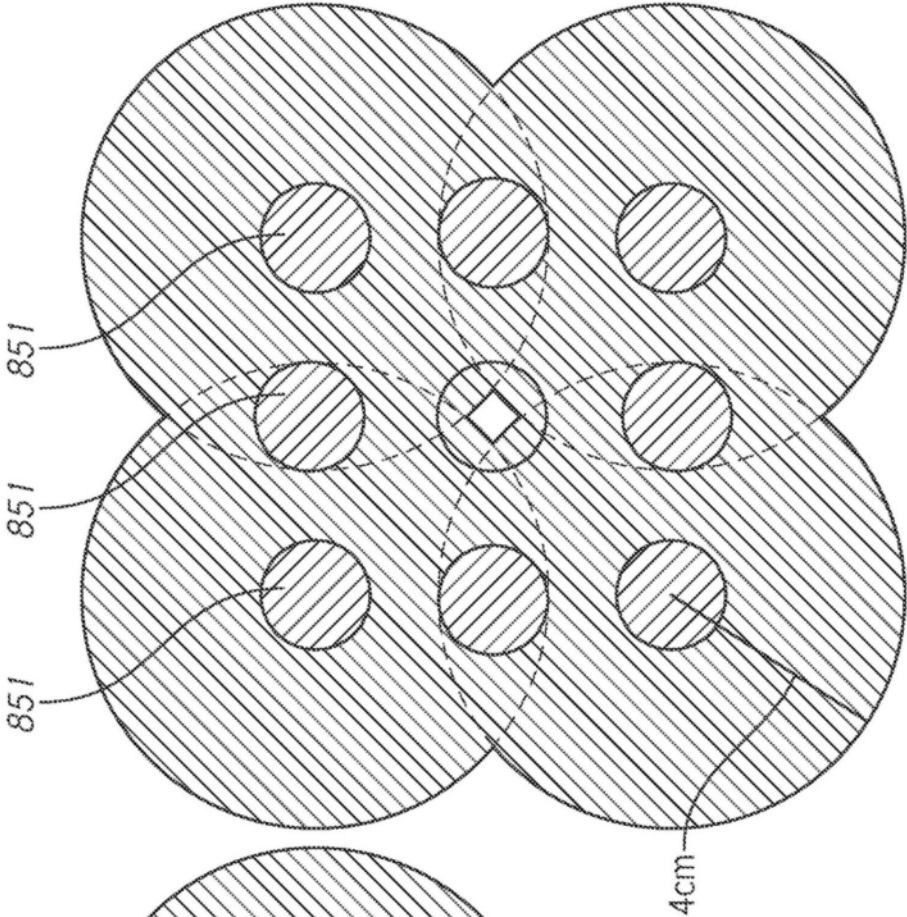


图 8C

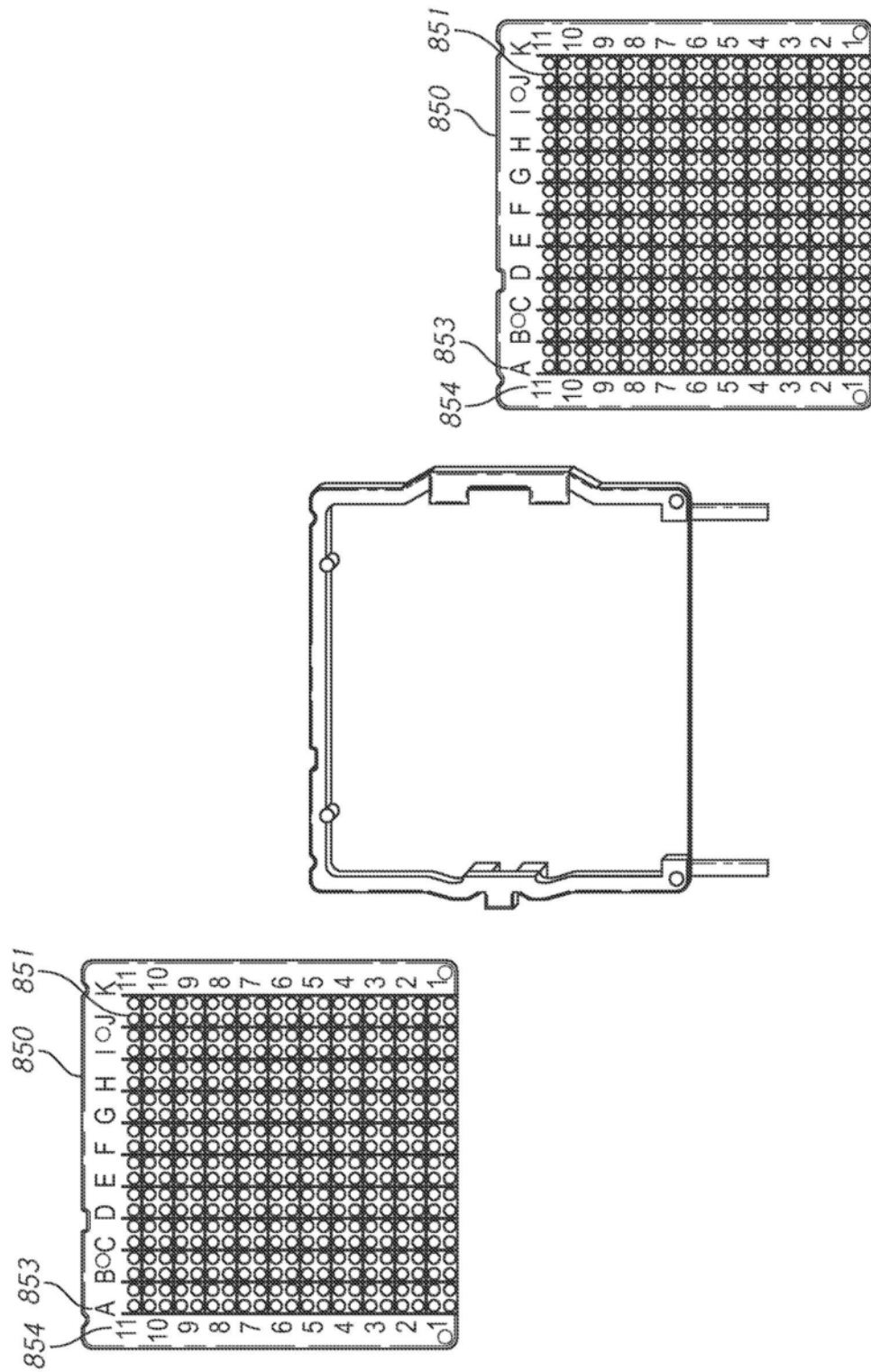


图8E

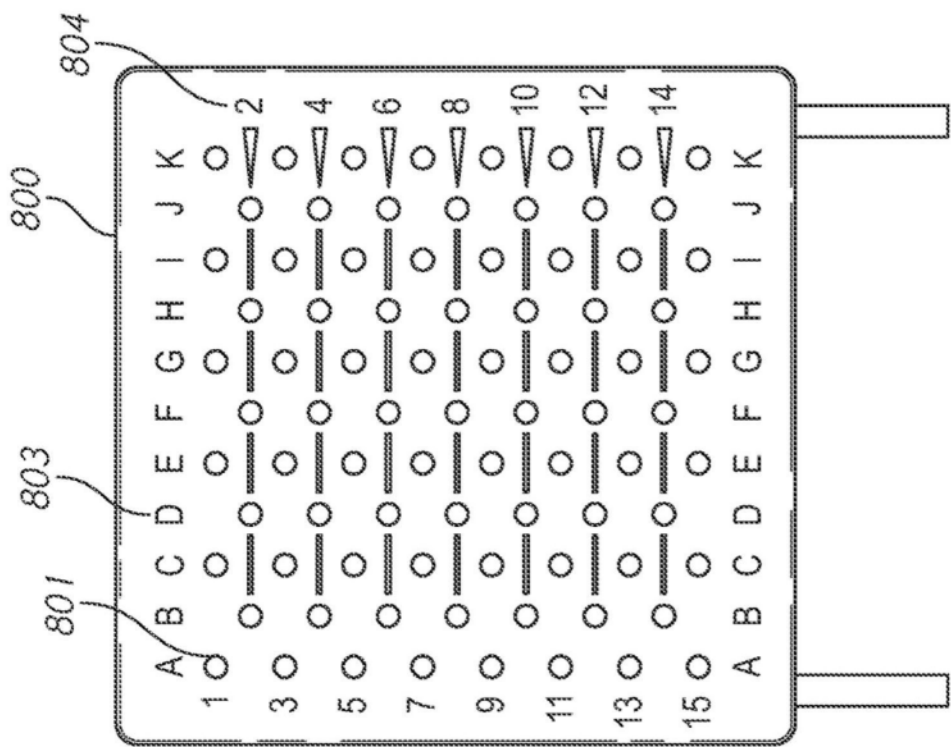


图8F

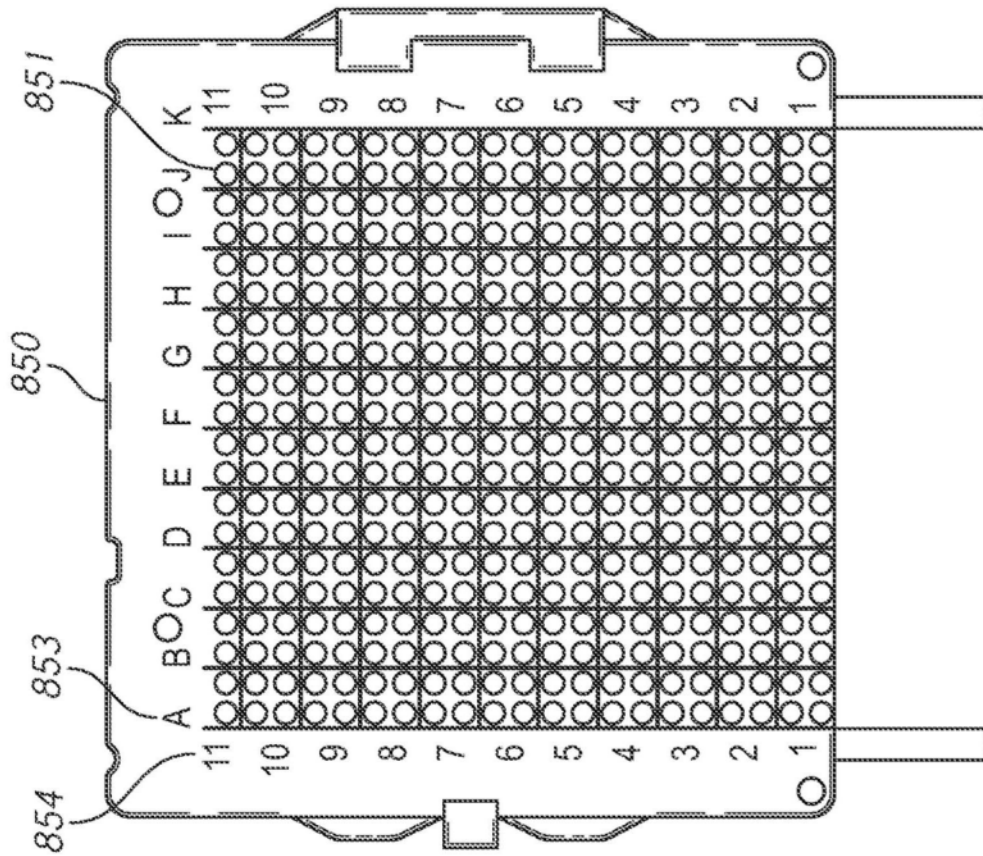


图8G

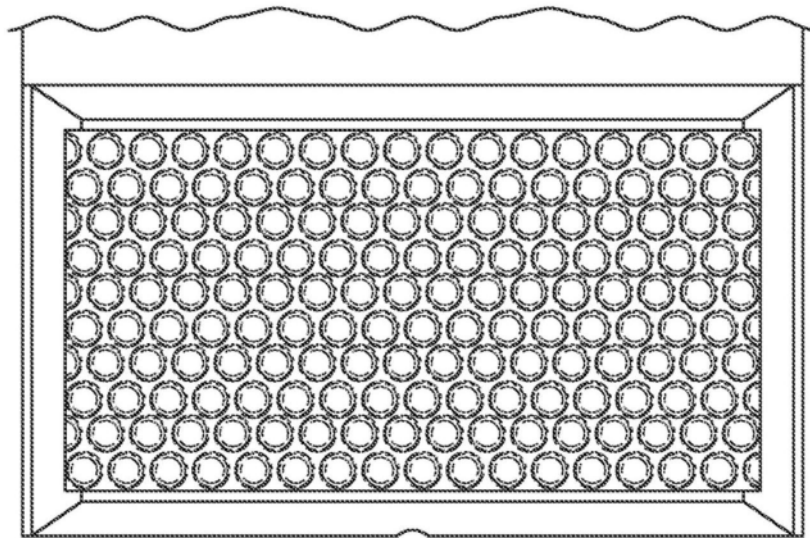


图9A

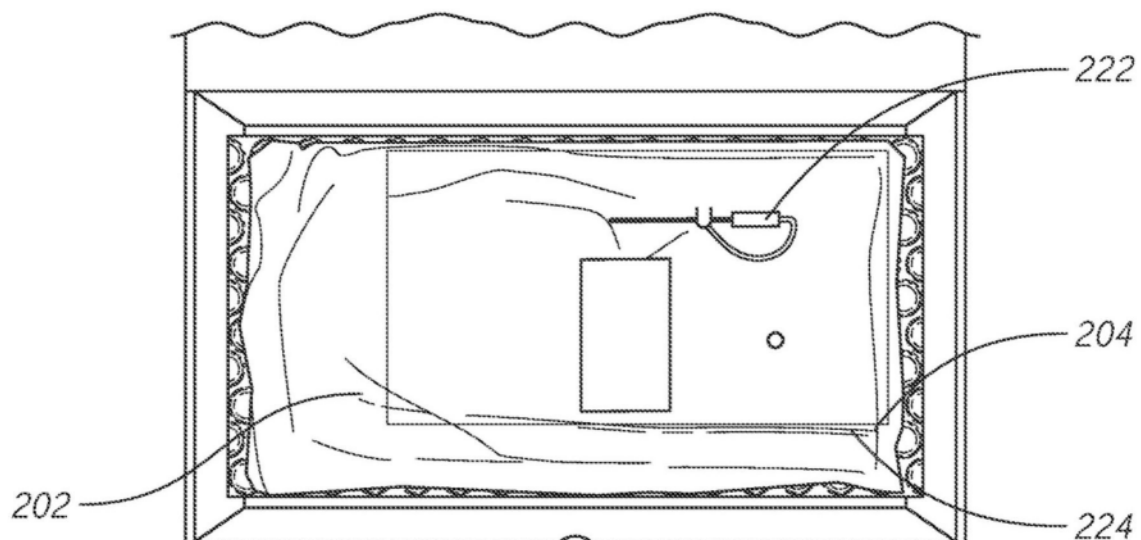


图9B

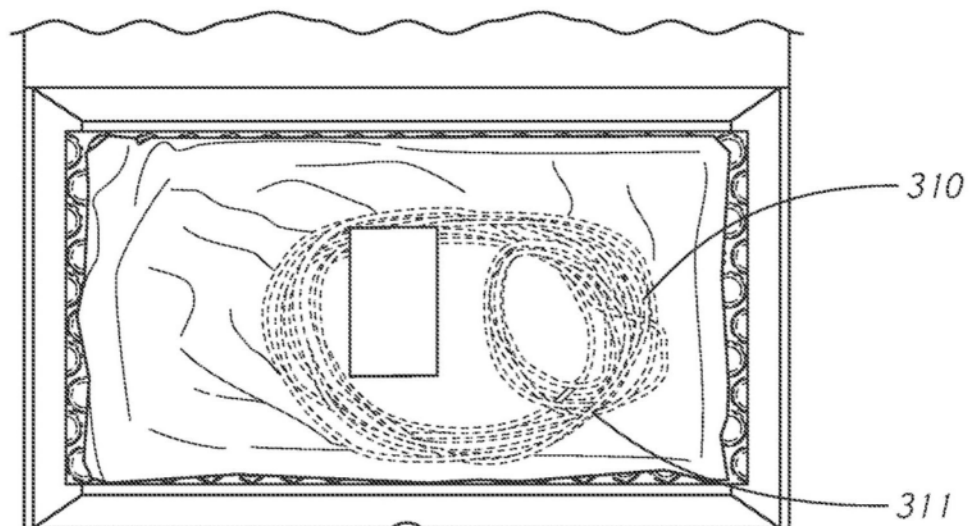


图9C

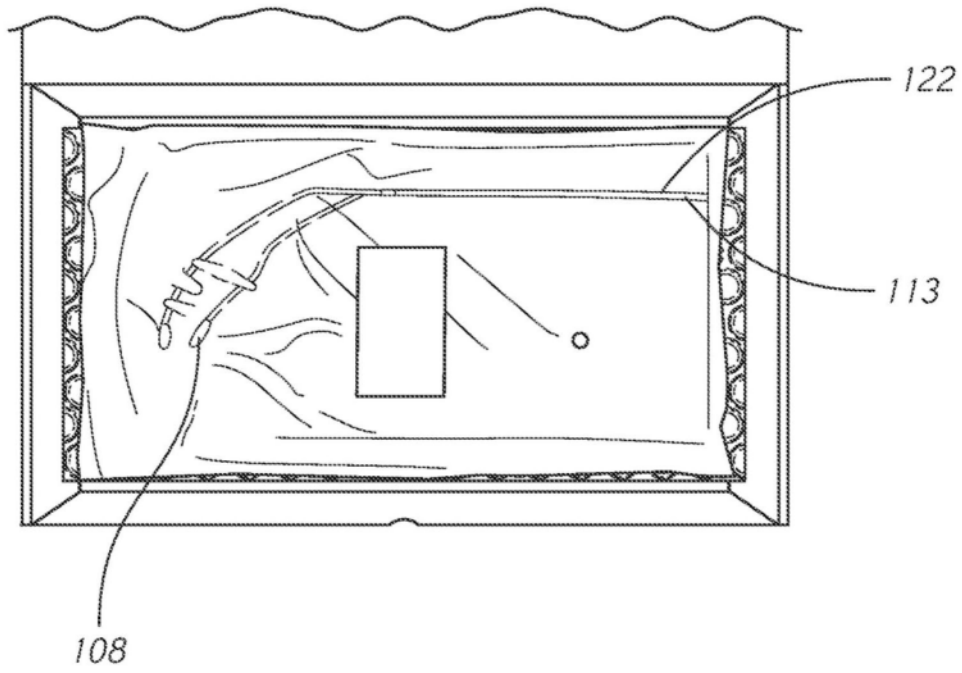


图9D

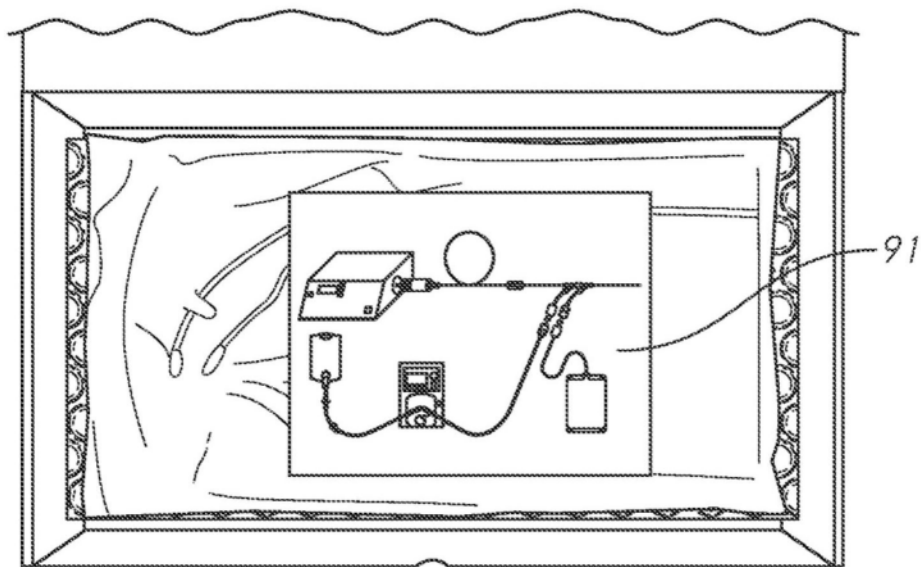


图9E

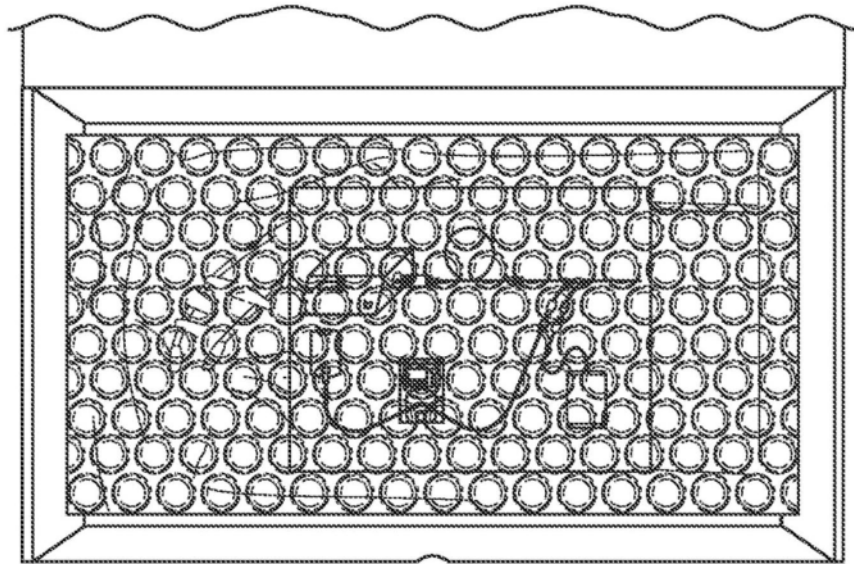


图9F

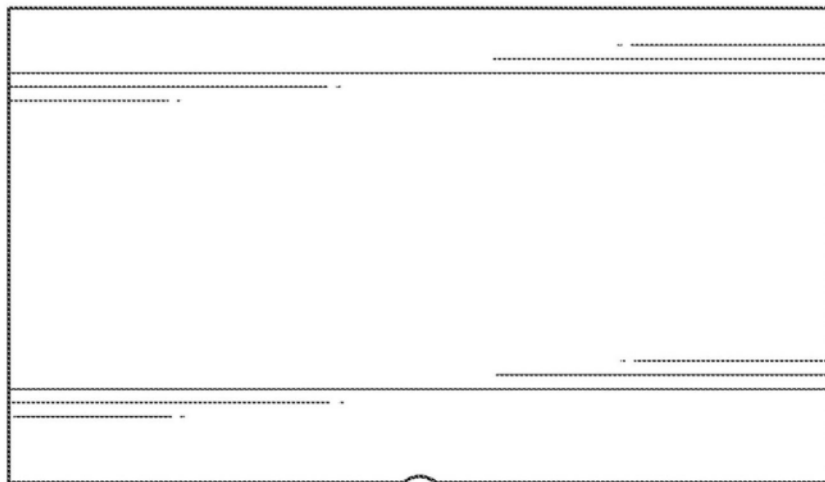


图9G

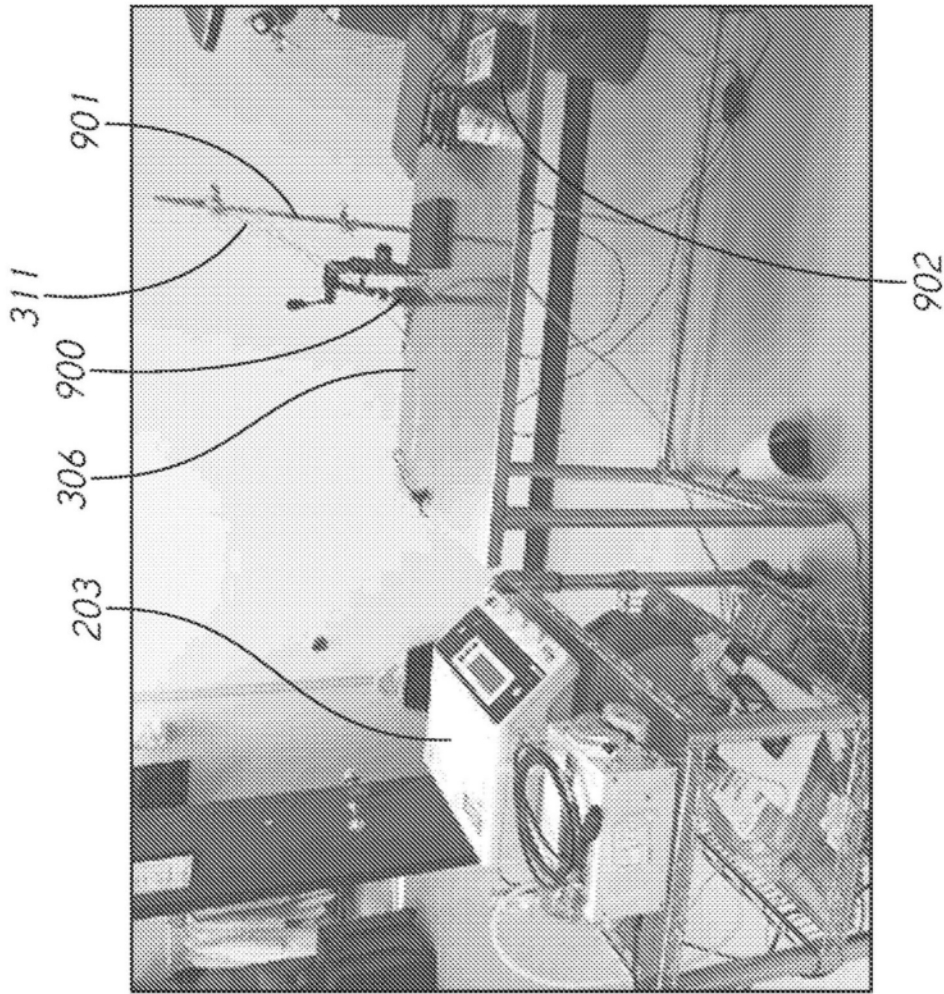


图10A

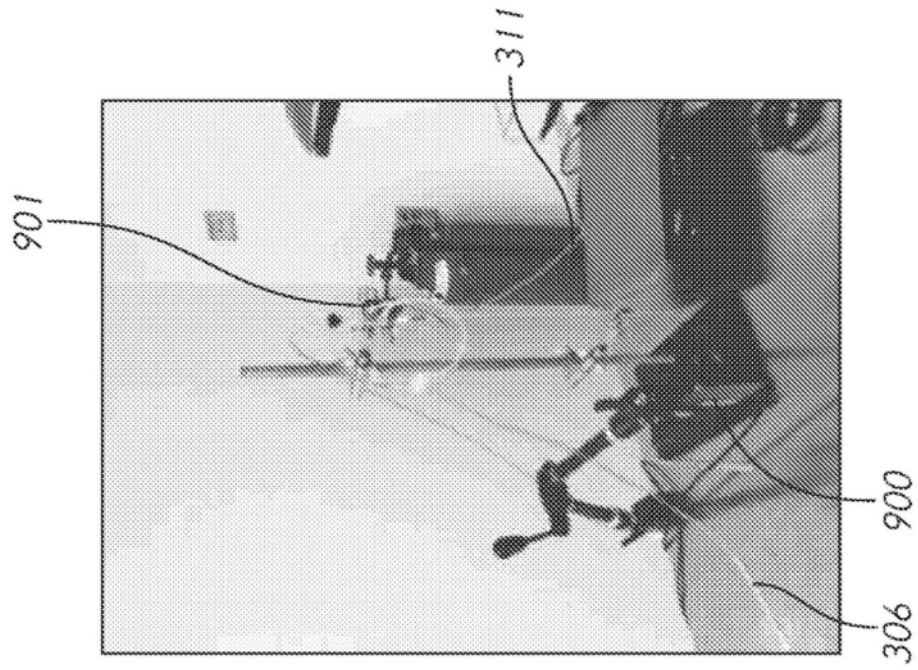


图10B

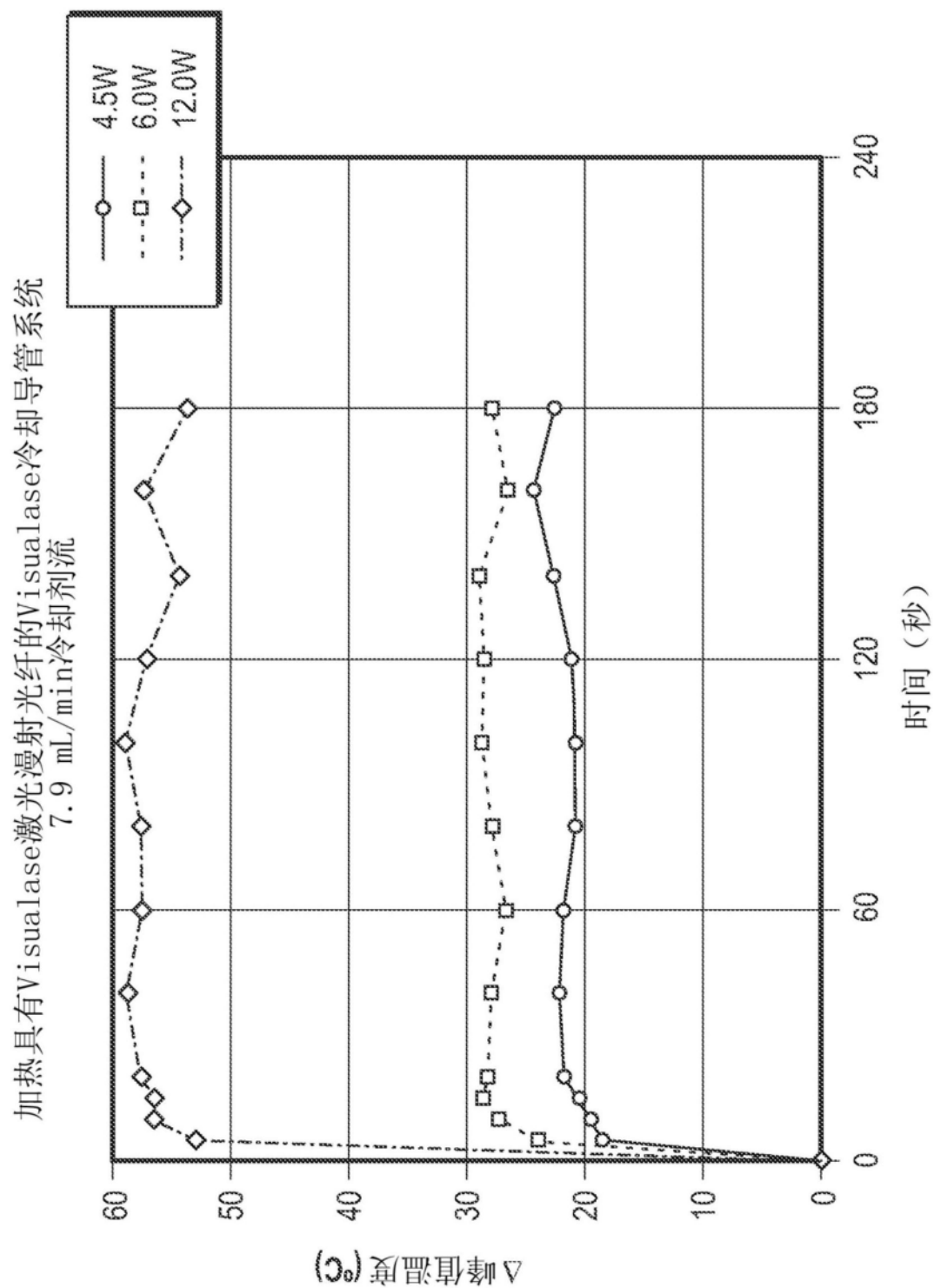


图11A

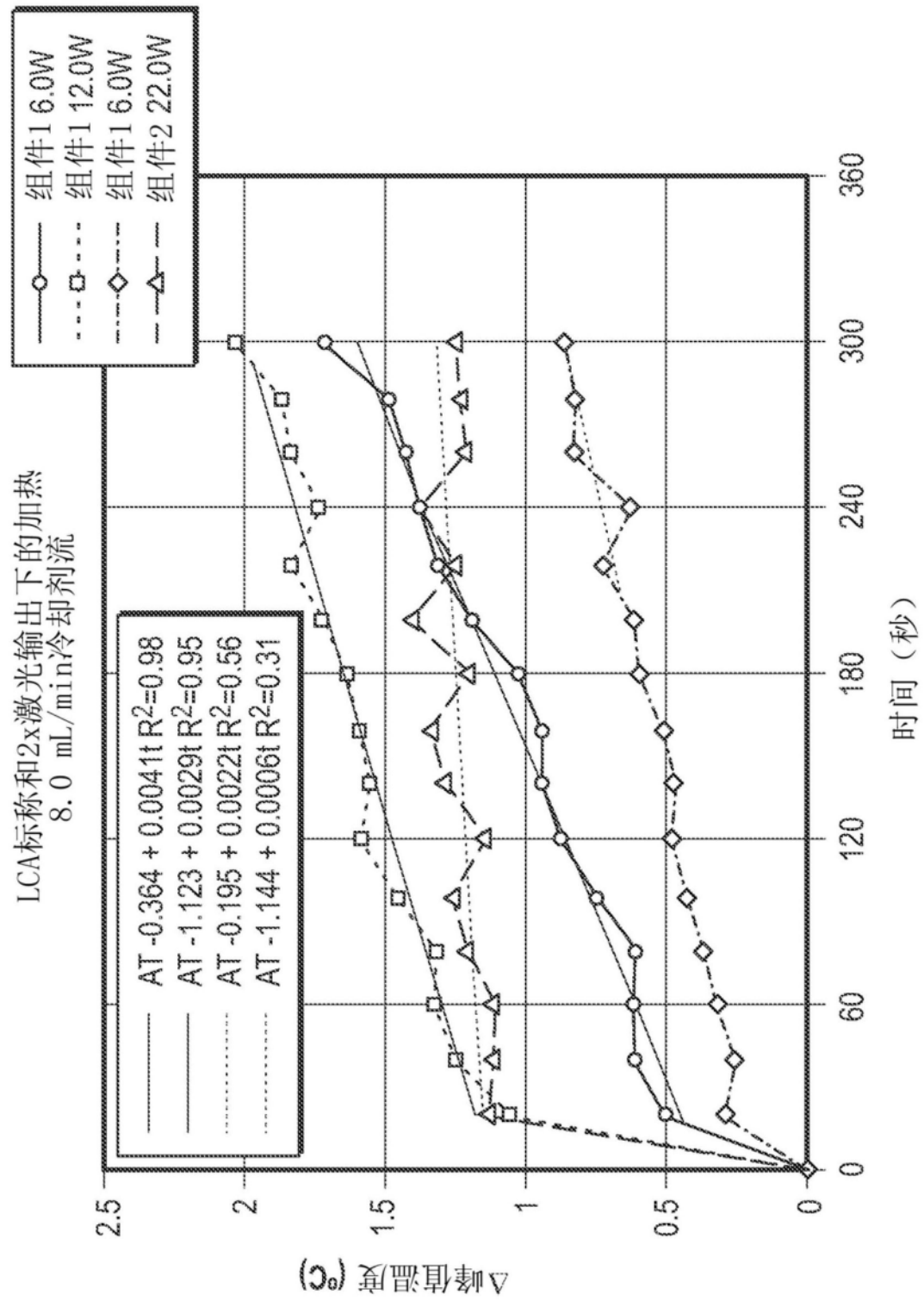


图11B

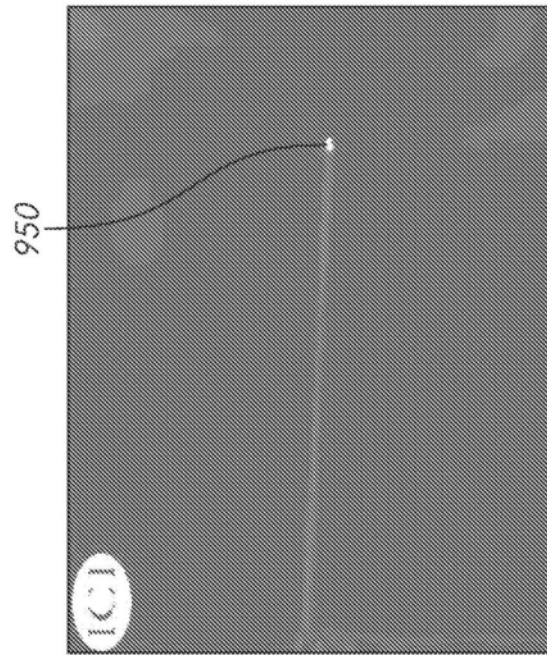


图12A

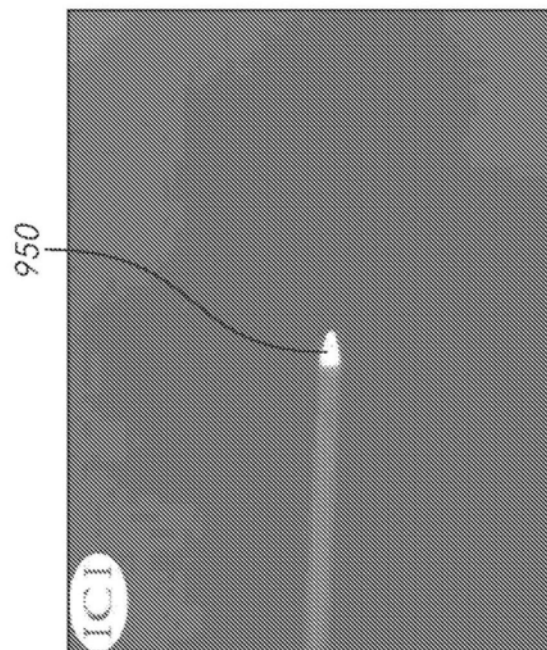


图12B

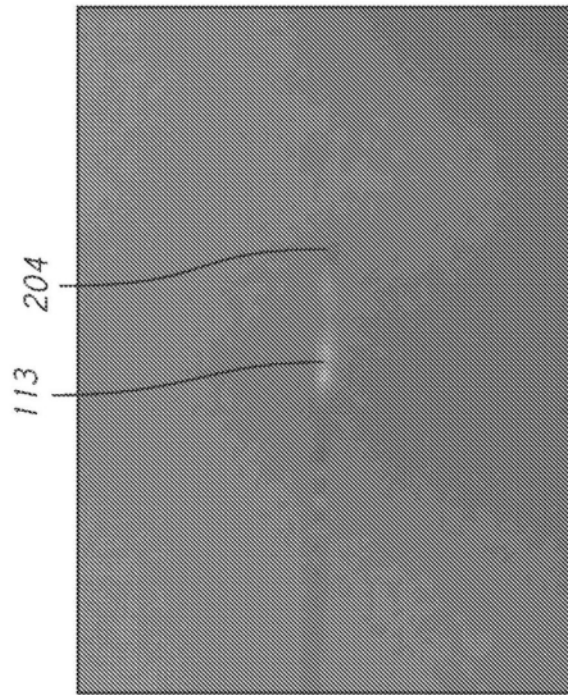


图12C

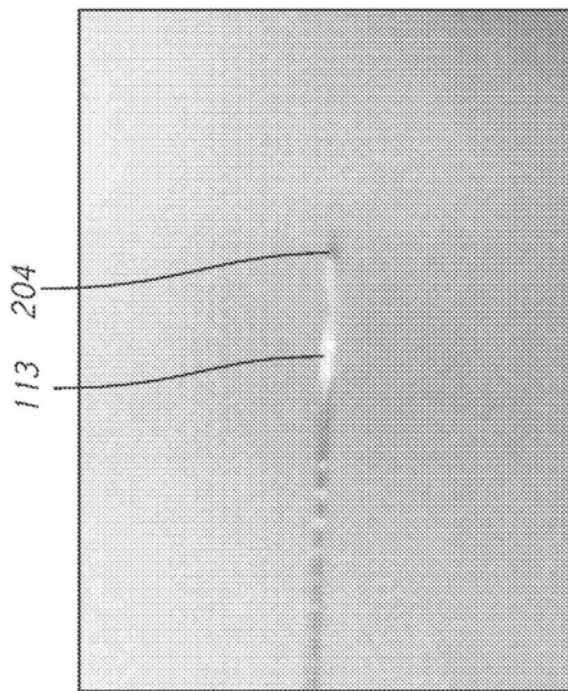


图12D

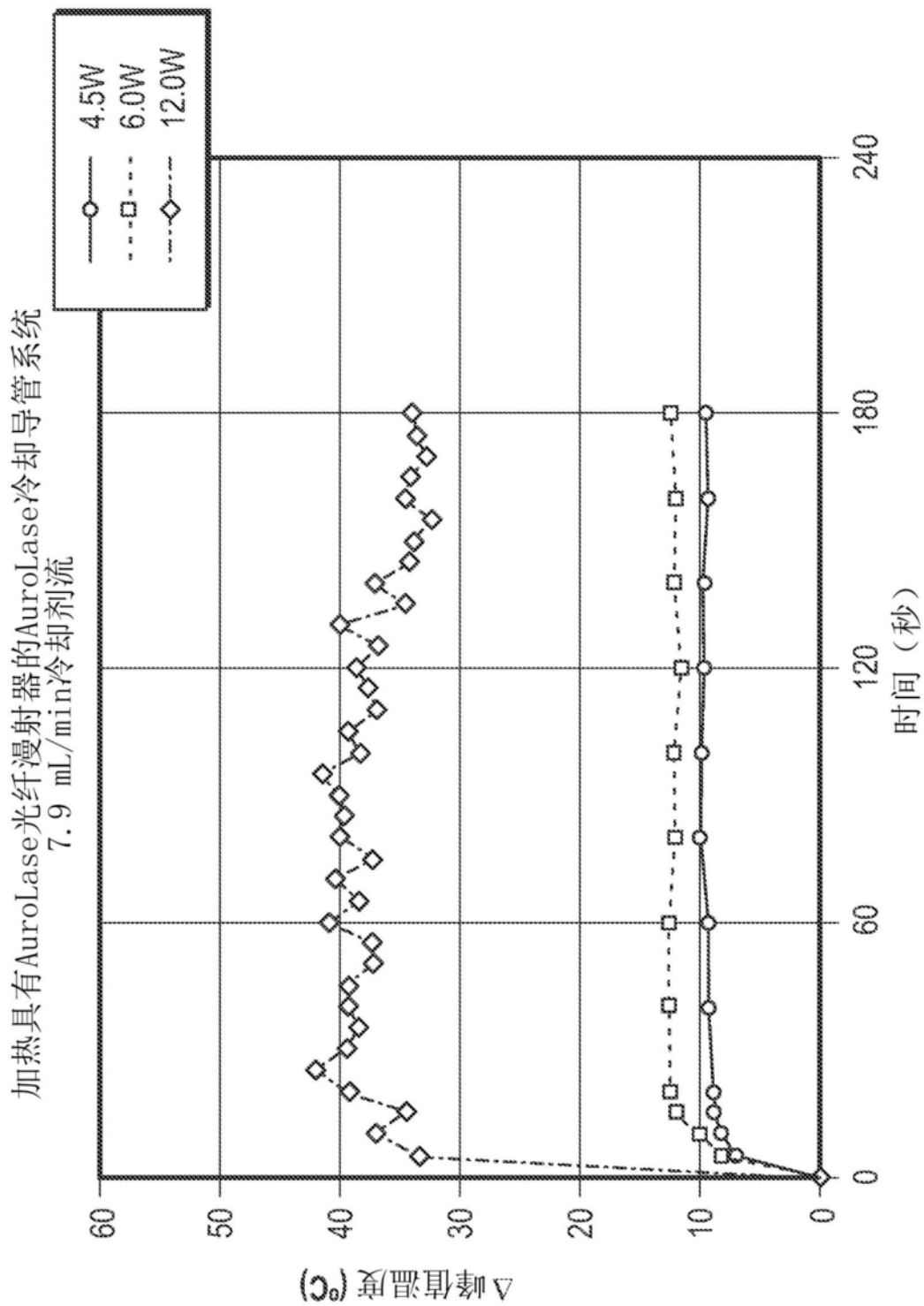


图13

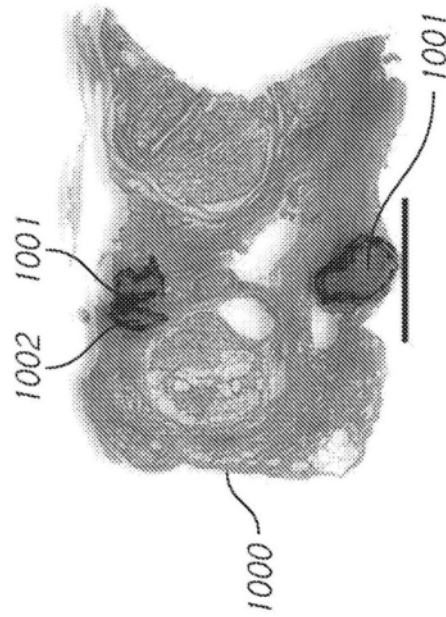


图14A

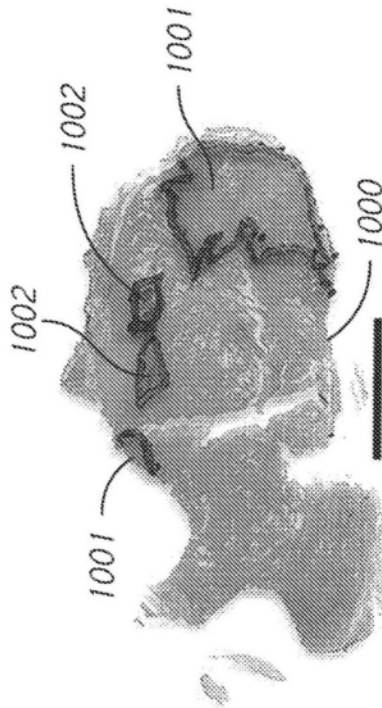


图14B



图14C

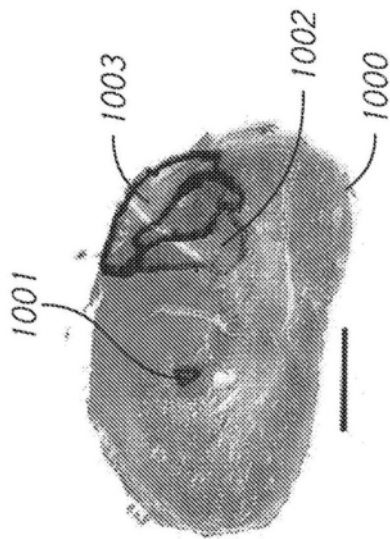


图14D

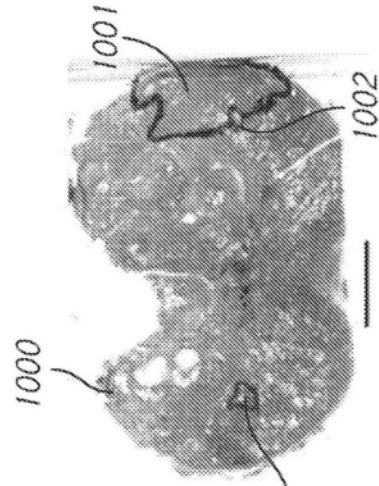


图 14F

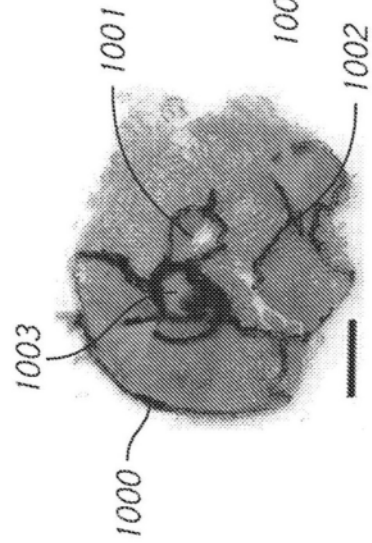


图 14E

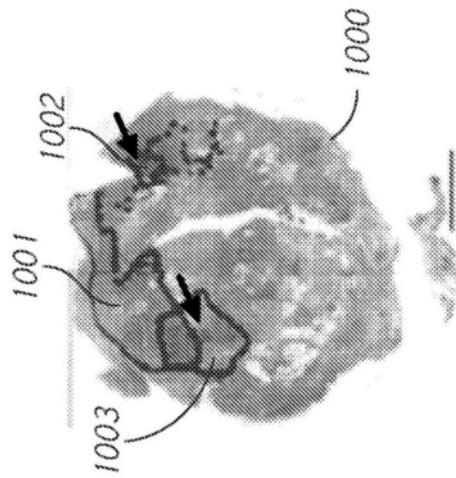


图14G

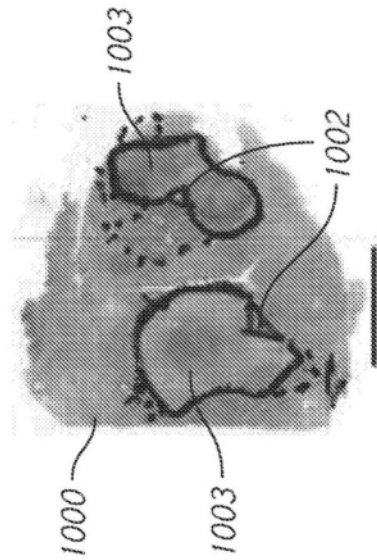


图14H

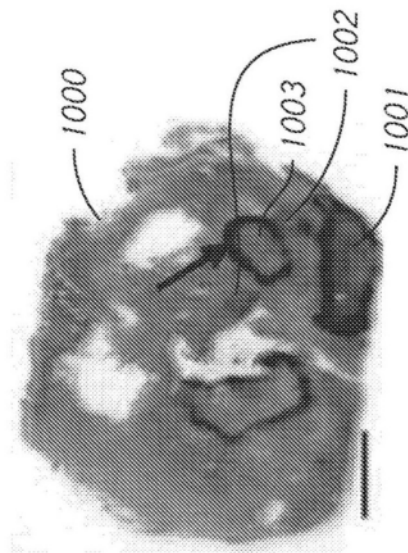


图14I

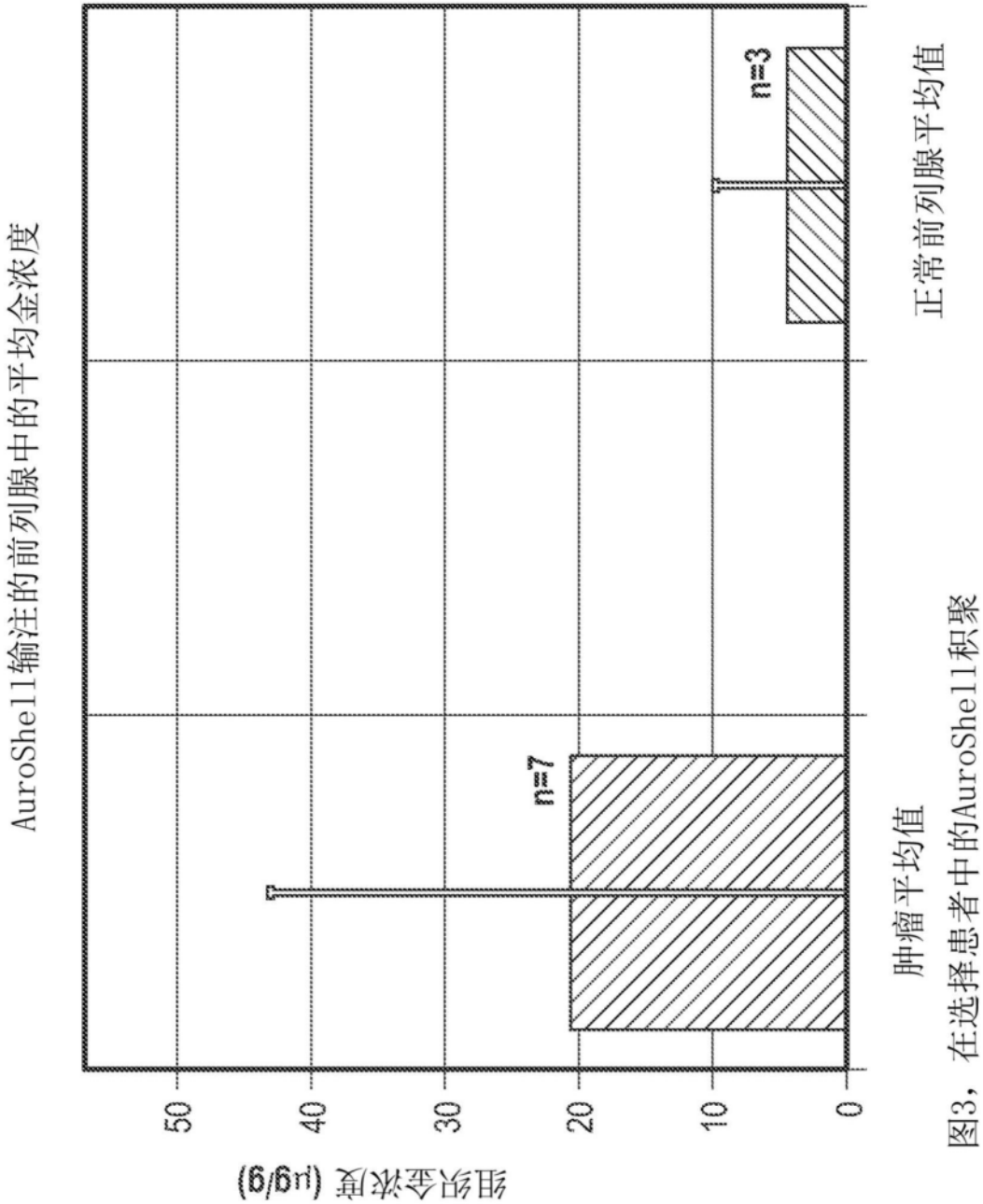


图3, 在选择患者中的AuroShell11积聚

图15