



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109498152 B

(45) 授权公告日 2022.03.18

(21) 申请号 201811509556.8

(74) 专利代理机构 广州文冠倪律知识产权代理

(22) 申请日 2014.04.30

事务所(普通合伙) 44348

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 倪小敏 何锦标

申请公布号 CN 109498152 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2019.03.22

A61B 18/22 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61N 5/067 (2006.01)

13165962.5 2013.04.30 EP

(56) 对比文件

61/817,743 2013.04.30 US

US 5222953 A, 1993.06.29

(62) 分案原申请数据

CN 85104234 A, 1986.11.26

201480023179.0 2014.04.30

CN 101325919 A, 2008.12.17

(73) 专利权人 临床激光热疗系统公司

US 2005/0222556 A1, 2005.10.06

地址 瑞典隆德

审查员 黄文魁

(72) 发明人 卡尔·戈兰·特兰伯格

权利要求书2页 说明书17页 附图10页

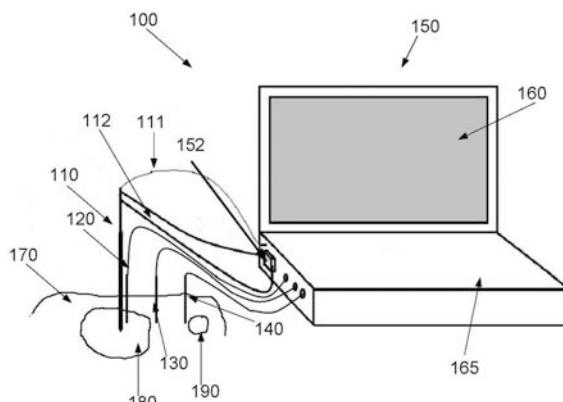
斯蒂芬·笛姆宁

(54) 发明名称

用于控制免疫刺激的激光热疗的装置和方法

(57) 摘要

本发明提供了一种用于通过治疗病变的热疗获得抗肿瘤免疫反应的装置，所述治疗病变覆盖肿瘤的至少一部分。所述装置包括加热探头，其包括光纤和冷却导管。所述光纤被插入所述冷却导管。进一步地，所述加热探头具有光发射区域，并且所述加热导管能够被间质地插入治疗病变的肿瘤。所述加热探头被在所述导管内循环的流体内部地冷却。所述装置进一步包括具有至少一个传感器区域的第一热传感器构件。所述第一热传感器构件能够被定位于所述边界的一定距离处。所述装置还包括控制单元，其用于根据所述测量的第一温度控制所述光源的功率输出。



1. 一种用于控制组织的热治疗的系统,包括:

用于由预定的治疗病变的边界之内或之外使用磁共振成像获得测量的温度值的装置;

加热探头,其能够被连接至光源,并且其中所述加热探头被配置来间质地插入在所述预定的治疗病变;以及

控制单元,其用于:

启动升温阶段,并且在所述升温阶段期间,控制所述光源的功率输出,直至达到目标温度,并且如果在预定的时间范围之外达到所述目标温度,则提供警报和/或关闭所述功率输出;以及

在已经达到所述目标温度之后启动治疗阶段,并且在所述治疗阶段期间,控制所述功率输出,从而将所述测量的温度维持在所述目标温度。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制单元进一步被配置用于:连续地或在不连续的步骤中提高所述功率输出,直至达到所述目标温度。

3. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制单元进一步被配置用于:连续地或在不连续的步骤中从高输出降低所述功率输出,直至达到所述目标温度。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中所述目标温度是在所述预定的治疗病变的所述边界之外2至7 mm在44-48°C的范围内。

5. 根据权利要求1所述的系统,其中所述目标温度是在所述预定的治疗病变的所述边界在50至55°C的范围内。

6. 根据权利要求1至5的任一项所述的系统,所述控制单元进一步被配置用于:监控所述加热探头附近的第二温度。

7. 根据权利要求1至5的任一项所述的系统,所述控制单元进一步被配置用于:监控在所述升温阶段期间是否没有达到所述目标温度。

8. 根据权利要求1至5的任一项所述的系统,其中所述控制单元进一步被配置用于:如果所述测量的温度下降至低于所述目标温度,则在所述治疗阶段期间暂停计时器,并且在获得所述目标温度时,再次启动计时器。

9. 根据权利要求1至5的任一项所述的系统,其中所述光源是连续的光源或脉冲的光源。

10. 根据权利要求1至5的任一项所述的系统,所述升温阶段和/或所述治疗阶段具有预定的时间。

11. 一种用于控制组织的热治疗的系统,包括:

热传感器构件,其能够被定位在预定的治疗病变的边界之外2-7 mm,用于获得测量的温度值;

控制单元,其用于:

通过调节被连接至加热探头的激光源的功率来调节激光发生器的功率输出,所述加热探头能够被间质地插入所述预定的治疗病变;

启动升温阶段,并且在所述升温阶段期间控制所述功率,直至所述测量的温度在预定的时间范围内达到目标温度;以及

在已经达到所述目标温度之后启动治疗阶段,并且在所述治疗阶段期间控制所述功率,从而在预定的时间段期间将所述测量的温度维持在所述目标温度。

12.根据权利要求11所述的系统，其中所述热传感器构件具有彼此间隔开的多个传感器；和/或其中所述热传感器构件被置于所述加热探头的通道中。

用于控制免疫刺激的激光热疗的装置和方法

[0001] 本申请为2015年10月23日进入中国国家阶段、申请号为201480023179.0、申请日为2014 年04月30日、发明名称为“用于控制免疫刺激的激光热疗的装置和方法”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明大体涉及与肿瘤的至少一个区域相关的治疗病变(treatment lesion)的间质热疗(interstitial thermotherapy)的领域。更具体地，本发明涉及用于使用热源受控加热和破坏癌症的系统。更具体地，本发明进一步涉及获得针对所治疗的癌症的抗肿瘤免疫效应(即免疫刺激的激光热疗)。

现有技术

[0003] 在本领域中已知的是，可以通过热(例如热疗)破坏肿瘤。最普遍的热疗技术之一是间质激光热疗，它通过吸收光来破坏肿瘤。早期实验和临床研究使用Nd-YAG激光和被插入肿瘤的中心的裸端纤维。这些的大部分都缺少组织效应的充分控制。用于改善病变尺寸的方法包括多纤维系统、扩散型纤维和血管流入阻断。但是，间质激光热疗的标准应用导致组织的蒸发和碳化以及相对不可预测的组织损伤和病变尺寸。

[0004] 来自大鼠和人类的研究已经表明，癌症的热处理会产生抗肿瘤免疫效应。如果垂死的肿瘤细胞释放不凝结的肿瘤抗原，则这些抗原会在被呈现至宿主的免疫系统时产生免疫反应。因此，将不会仅破坏所治疗的肿瘤，免疫效应将在原位置或在远端位点破坏余下的肿瘤(包括淋巴结)。免疫效应促进选择性的组织损坏和生长因子的相对小的释放。较低的治疗发病率给出以更有效的方式使用化学治疗的可能性，因为可以在局部治疗之前或之时开始化学治疗。

[0005] 直至目前，不存在完全控制和/或优化该效应的真正方法。因此能够得到免疫效应的热刺激的改善的控制会是有利的，并且会提高患者安全性。进一步地，改善的控制会使热源周围的组织的蒸发和碳化最小化，并使与其相关的负面影响最小化。

【0006】发明概述

[0007] 相应地，本发明的实施方式优选地设法通过提供根据附属的权利要求的用于控制肿瘤的热治疗从而提供免疫抗肿瘤效应的装置、方法和计算机可读介质，单独地或以任何组合的形式来缓和、减轻或消除现有技术的一个或多个缺陷、缺点或问题(例如上述的)。

[0008] 本文公开的装置和方法可以被用于控制肿瘤破坏和/或用于获得抗肿瘤效应(例如免疫效应)。所述抗肿瘤效应可以是局部肿瘤破坏之后的距离效应。所述抗肿瘤效应通过抗原触发，并且可以破坏被处理的肿瘤的任何剩余部分，但也可以破坏患者中其他未被处理的肿瘤。因此该效应可以被看作针对肿瘤的“疫苗”。所述抗原是引起细胞死亡的处理的结果，但没有肿瘤抗原的凝固/变性。可以在处理之后1至5日内发展这些抗原。

[0009] 根据本发明的一些方面，本文公开了一种用于预定的治疗病变的热疗的装置，所述治疗病变覆盖肿瘤的至少一部分。所述装置包括加热探头，其包括光纤和冷却导管。所述

光纤被插入冷却导管，并且所述加热探头具有光发射区域。所述加热导管能够被间质地 (interstitially) 插入所述预定的治疗病变，并且能够被在所述导管内循环的流体内部地冷却。所述装置进一步包括光源，其能够被连接至光纤，从而加热所述预定的治疗病变。所述装置还包括具有至少一个传感器区域的至少一个第一热传感器构件。所述第一热传感器构件能够被定位于所述预定的治疗病变的边界或与所述预定的治疗病变的边界具有距离，从而监控或估算第一温度。所述装置还包括控制单元，其用于根据所测量的第一温度控制所述光源的功率输出，使得在所述预定的治疗病变和周围组织之间的边界上的第二温度是预定的温度。

[0010] 在本发明的装置的一些实施例中，在边界的所述预定的温度是50至55 °C。该温度已经表明会促进所述抗肿瘤效应。

[0011] 在本发明的装置的一些实施例中，所述第一热传感器构件被配置来能够被定位于所述预定的治疗病变的边界之外2-7 mm(例如3-6 mm, 例如4-5 mm, 例如2-5 mm)的距离。所述控制单元被配置来控制所述功率输出，使得所述第一温度是44至48 °C。该温度范围对于避免肿瘤抗原的凝固/变性是优选的，因此可以获得抗肿瘤效应。

[0012] 在本发明的装置的一些实施例中，第二热传感器构件能够被定位于所述加热探头附近的位置，并且所述第二热传感器构件适于测量第三温度，并且所述控制单元被用于控制所述功率输出，使得所述第三温度低于200 °C。

[0013] 在本发明的装置的一些实施例中，所述第二热传感器构件能够被定位于离所述加热探头小于5 mm的距离。

[0014] 在本发明的装置的一些实施例中，所述第二热传感器构件被定位于所述加热探头内。

[0015] 在本发明的装置的一些实施例中，所述第一热传感器构件被配置来能够被定位于所述治疗病变之内2-7 mm的距离，从而测量所述第一温度，所述控制单元被配置来根据所述第一温度估算在所述边界之外2-7 mm的距离的温度。

[0016] 在本发明的装置的一些实施例中，所述控制单元被配置来控制所述功率输出，使得所述边界之外的估算的温度是44至48 °C。

[0017] 在本发明的装置的一些实施例中，所述控制单元被配置来通过基于由被定位于所述边界之内的所述第一热传感器构件测量的温度和温度梯度的计算，估算所述边界之外的所述温度和/或第二温度。

[0018] 在本发明的装置的一些实施例中，所述控制单元适于在第三温度的预定的最高温度被超过时，提供警报。

[0019] 在本发明的装置的一些实施例中，所述控制单元适于在所述第二温度的预定的目标温度和/或所述第一温度的预定的目标温度和/或所述边界之外的所估算的温度的预定的目标温度在预定的时间范围之外被达到时，提供警报。

[0020] 在本发明的装置的一些实施例中，所述控制单元被配置来在预定的最高温度和/或预定的目标温度在预定的时间范围之外被达到时，反激活 (inactivate) 所述光源。

[0021] 在本发明的装置的一些实施例中，所述预定的时间范围是5至15分钟。

[0022] 在本发明的装置的一些实施例中，至少一个防护热传感器构件能够被定位于有风险的器官附近。

[0023] 在本发明的装置的一些实施例中，模板被用于定位和保持所述热传感器构件和所述加热探头。

[0024] 在本发明的装置的一些实施例中，所述光发射区域适于扩散所射的光。

[0025] 在本发明的装置的一些实施例中，所述第一和第二热传感器构件的所述传感器区域的至少一个能够被定位于所述加热探头的所述光发射区域的深度上。

[0026] 根据本发明的一些进一步的方面，本文公开了一种计算机可读介质，其具有在其上实施的用于通过计算机处理的计算机程序，所述计算机例如是本文公开的装置的控制单元。所述计算机程序包括多个代码段，其包括：通过加热探头附近的第二热传感器构件获得测量的第三温度值和/或由被定位于预定的治疗病变的边界之内或之外的第一热传感器构件获得第一温度。进一步的代码段包括：在升温阶段期间，控制被连接至所述加热探头的光源的功率输出，所述加热探头被间质地插入所述预定的治疗病变。其他代码段被用于在治疗阶段期间，控制所述功率输出，使得所述第三温度不超过最高温度和/或将所述第一温度维持在目标温度和/或将在所述预定的治疗病变的边界的第二温度维持在目标温度。

[0027] 在本发明的一些实施例中，所述计算机可读介质包括另外的代码段，所述另外的代码段用于在所述最高温度和/或目标温度在所述升温阶段之外被达到时，提供警报和/或关闭所述功率输出。

[0028] 根据本发明的一些方面，本文公开了一种控制组织加热过程的方法，所述方法包括：通过加热探头附近的第二热传感器构件获得所测量的第三温度值和/或通过被定位于预定的治疗病变的边界之内或之外的第一热传感器构件获得第一温度。所述方法进一步包括：在升温阶段期间，控制被连接至所述加热探头的光源的功率输出，所述加热探头被间质地插入所述预定的治疗病变。所述方法还包括：在治疗阶段期间，控制所述功率输出，使得所述第三温度不超过最高温度和/或将所述第一温度维持在目标温度和/或将在所述预定的治疗病变的边界的第二温度维持在目标温度。

[0029] 根据本发明的一些进一步的方面，本文公开了一种用于通过预定的治疗病变的热疗获得抗肿瘤免疫反应的装置，所述治疗病变覆盖肿瘤的至少一部分。所述装置包括加热探头，其包括光纤和冷却导管。所述光纤被插入冷却导管。进一步地，所述加热探头具有发射区域，例如用于从光纤向组织发射光的区域。所述加热导管能够被间质地插入所述治疗病变。在使用时，所述加热探头能够进一步内部地被在所述导管内循环的流体冷却。

[0030] 术语“间质地”被定义为将构件或探头插入组织，例如插入治疗病变、所述肿瘤或健康组织。

[0031] 所述装置进一步包括光源，其能够被连接至光纤，从而加热所述治疗病变。所述光源在使用中被连接至光纤。

[0032] 进一步地，所述装置包括具有至少一个传感器区域的至少一个第一热传感器构件。所述第一热传感器构件能够被定位于所述加热探头附近的距离，并且适于测量第一温度。

[0033] 并且，所述装置包括控制单元，其用于根据测量的第一温度控制所述光源的功率输出，使得在本装置的运行中，所述第一温度低于200°C，并且在所述治疗病变和周围组织之间的边界的第二温度是50至55°C之间。

[0034] 在本发明的一些实施例中，所述装置包括具有至少一个传感器区域的第二热传感

器构件。所述第二热传感器构件能够被定位、并且在操作中被定位在治疗病变之外2-7 mm(例如3-6 mm, 例如4-5 mm, 例如2-5 mm)的距离,从而监控周围组织的第三温度在44至48°C之间。所监控的温度可以被用在反馈中,从而控制探头的功率输出,从而在治疗病变之外的一定距离和/或边界上将温度保持稳定。这些温度对于避免肿瘤抗原的凝固/变性是优选的,因此可以获得抗肿瘤效应。

[0035] 在本发明的一些实施例中,所述第二热传感器构件可以被定位在所述治疗病变之内2-7 mm(例如3-6 mm, 例如4-5 mm, 例如2-5 mm)。通过测量所述治疗病变之内的温度,可以通过计算估算在所述治疗病变和周围组织之间的边界的第二温度。

[0036] 在一些实施例中,还可以通过测量所述治疗病变之内2-7 mm的温度,计算在所述治疗病变之外2-7 mm(例如3-6 mm, 例如4-5 mm, 例如2-5 mm)的距离的第三温度。

[0037] 可以通过模拟(例如Monte Carlo方法、有限元法或基于光学性质的光线跟踪)进行第二和/或第三温度的估算。温度梯度的估算或其他方法对于本领域技术人员来说是容易获得的。

[0038] 额外地和/或替代地,在一些实施例中,所述第二热传感器构件可以具有彼此分隔开的多个传感器。通过知晓传感器之间的距离,所测量的温度被用来计算温度梯度。

[0039] 使用具有多个传感器的第二热传感器构件的该方法,对于其中光学特征没有被良好地建立来仅使用第一温度来估算第三温度的固体肿瘤来说是可行的,但是其中将第二热传感器构件置于治疗病变之外是不利的,其中会有一些存活的癌症细胞在进行治疗之后出现的风险。在移除第二温度传感器构件时,一些存活的癌细胞可以在治疗之后与温度传感器一起被拉出,这被称为癌细胞的跟踪播种(track seeding)。可以通过将第二热传感器构件置于所述治疗病变之内,显著地降低跟踪播种的风险。

[0040] 所估算的温度可以被用在反馈中,从而控制探头的功率输出,从而在治疗病变之外的一定距离和/或边界上将温度保持稳定。这些温度对于避免肿瘤抗原的凝固/变性是优选的,因此可以有利地获得抗肿瘤效应。

[0041] 在本发明的一些实施例中,所述第一热传感器构件能够被定位在离所述加热探头小于5 mm(例如2 mm, 例如3 mm)的距离。在该距离,可以达到最高温度。因此重要的是,测量并控制该温度,从而它不会超过最高温度。

[0042] 在本发明的一些实施例中,所述第一热传感器构件被定位在加热探头内。这样做可以避免在定位第一热传感器构件时肿瘤的额外打孔。

[0043] 在本发明的一些实施例中,可以通过基于所测量的温度梯度和第一温度的计算,估算第二温度和/或第三温度。这对于其中光学特征被良好地建立的一些固体肿瘤(例如乳腺癌)是可行的。替代方式是,使用具有多于一个的传感器元件的第一传感器,从而测量将在计算第二温度时使用的梯度。这些计算可以通过装置的控制单元进行。

[0044] 替代地和/或额外地,可以使用模拟(例如Monte Carlo方法、有限元法或基于光学性质的光线跟踪)和第一温度估算所述温度。

[0045] 本领域技术人员将具有在阅读本发明之后相应地设立或编程控制单元的一般知识。

[0046] 在本发明的一些实施例中,所述控制单元适于在第一温度的预定的最高温度被达到时提供警报。因此可以优化患者安全和/或治疗效率。额外地和/或替代地,在本发明的一

些实施例中,所述控制单元适于在第二温度的预定的目标温度被超过时提供警报。这将使得医生能够调节用于控制治疗的参数。

[0047] 额外地和/或替代地,在本发明的一些实施例中,所述控制单元适于在第三温度的预定的目标温度被超过时提供警报。这将使得医生能够调节用于控制治疗的参数。

[0048] 在升温阶段,如果最高温度或任何目标温度在预定的时间范围之外被达到,则控制单元也可以给出警报。该警报是用于表明在探头附近可能有太高的吸收,这需要被调节或者治疗需要被中止。如果在升温阶段内没有得到第二温度,则输出功率可能太低或者加热探头可能需要被更靠近肿瘤的边界移动。

[0049] 在本发明的一些实施例中,所述控制单元被配置来在预定的最高温度和/或预定的目标温度在升温阶段的预定的时间范围之外被达到时,反激活所述光源。因此所述实施例自动地保护患者免受碳化或者由加热探头的破裂造成的风险。此外,通过在预定的最高温度和/或预定的目标温度被达到时反激活所述光源,避免了肿瘤抗原的凝固/变性。预定的时间范围可以优选地是5至15分钟之间。

[0050] 并且,在治疗期间,如果温度过高,则所述激光被自动地关闭或隔断。当温度已经被降低至适当水平时,所述激光可以再次被自动地打开。

[0051] 在本发明的一些实施例中,至少一个防护热传感器构件能够被定位于有风险的器官附近。由防护热传感器构件测量的温度可以被用来避免对敏感区域或有风险的器官的损伤。

[0052] 在本发明的一些实施例中,所述装置包括模板,所述模板用于定位和保持所述热传感器构件和所述加热探头。

[0053] 在本发明的一些实施例中,所述光发射区域适于扩散所述被发射的光。

[0054] 在本发明的一些实施例中,所述第一和第二热传感器构件的传感器区域的至少一个,能够被定位于所述光发射区域的深度(深处)。

[0055] 根据本发明的另一个方面,本文公开了一种计算机可读介质,其具有在其上实施的用于通过计算机处理的计算机程序,所述计算机例如是本文所述的装置的控制单元,所述计算机程序包括多个代码段。

[0056] 一个代码段用于通过加热探头附近的第一热传感器构件获得被测量的第一温度值和/或由在治疗病变的边界之内或之外的第二热传感器构件获得温度。

[0057] 一个代码段用于在升温阶段期间,控制被连接至加热探头的光源的功率输出,所述加热探头被间质地插入治疗病变。

[0058] 一个代码段用于在治疗阶段期间,控制所述功率输出,使得所述第一温度不超过最高温度和/或将所述第二温度维持在目标温度和/或将第三温度维持在目标温度。

[0059] 在所述计算机可读介质的一些实施例中,进一步的代码段被储存在其上,它用于在所述最高温度和/或目标温度在所述升温阶段之前或之后被达到时,提供警报和/或关闭所述功率输出。

[0060] 根据本发明的进一步的方面,提供了通过治疗病变的热疗获得抗肿瘤免疫反应的方法,所述治疗病变覆盖肿瘤的至少一部分。所述方法包括:根据测量的第一温度控制光源的功率输出,使得在操作中的第一温度低于200°C,并使得在治疗病变和周围组织之间的边界的第二温度在50至55°C之间。

[0061] 在本发明的一些实施例中,所述方法包括:通过间质地位于治疗病变中的加热探头,加热所述肿瘤的一部分。

[0062] 在本发明的一些实施例中,所述方法包括:测量所述加热探头附近的第一温度。

[0063] 在本发明方法的一个实施例中,所述方法包括:测量所述边界之外2-7 mm距离的第三温度。所述第三温度优选在44至48 °C之间。

[0064] 在本发明方法的一个实施例中,所述方法包括:测量在所述边界之内2-7 mm距离的温度,并估算周围组织的温度;44至48°C之间的温度被保持在所述边界之外2-7 mm距离和/或根据测量的温度估算在所述边界的第二温度。

[0065] 进一步的实施方式在从属权利要求中界定,其中本发明的第二和后续方面的特征作为关于第一方面的必要修正。

[0066] 应当强调的是,术语“包括”在本文中使用时应当被认为说明存在所述特征、整体、步骤或部件,而不排除存在或加入一个或更多的其他特征、整体、步骤、部件或它们的组合。

附图说明

[0067] 根据本发明的实施方式的以下说明,并且参考附图,本发明的实施方式的这些或其他方面、特点和优点将是显而易见的和明了的。

[0068] 图1是示例性的用于通过肿瘤的热疗获得免疫反应的装置的示意图。

[0069] 图2是示例性的装置的安装的示意图。

[0070] 图3A、3B、3C和3D是示例性的治疗病变和加热探头和热传感器构件的定位的示意图。

[0071] 图4A和4B是加热探头和热传感器构件相对于加热探头的定位的实施例的示意图。

[0072] 图5是多传感器热传感器构件相对于加热探头的实施例的示意图。

[0073] 图6是加热探头周围的组织中的热分布的实施例的示意图。

[0074] 图7是示出通过肿瘤的热疗控制免疫反应的方法的流程图。

[0075] 图8是示出通过肿瘤的热疗获得免疫反应的方法的流程图。

[0076] 图9是示出激光输出和加热探头附近和治疗病变之外的热之间的关系的实施例的图。

具体实施方式

[0077] 现在将参考附图描述本发明的具体实施方式。然而,本发明可以用多种不同的形式来实施,并且不应当被解释成将本发明限制至本文所述的实施方式。相反地,提供这些实施方式使得本发明是完善的和完整的,并且将本发明的范围完全地表达给本领域技术人员。附图中所示的在实施方式的详细描述中使用的术语并不是用于限制本发明。在附图中,相同的数字代表相同的元件。

[0078] 以下说明着重于适于用于控制治疗病变的热疗的装置、方法和在计算机上实施的计算机软件的实施例,所述治疗病变覆盖肿瘤的至少一部分。特别地,本发明涉及用于通过肿瘤的至少一部分的热疗获得抗肿瘤免疫反应的装置、方法和在计算机上实施的计算机软件。但是,应该理解的是,本发明不被限制至本申请,还可以被应用至肿瘤的热疗治疗的其他领域。

[0079] 在根据图1的实施例中,给出了示例性的用于通过肿瘤的热疗获得免疫反应的装置1(即用于免疫刺激的激光热疗的装置)的示意图。

[0080] 示出的装置1包括主单元50,它具有输出单元(例如显示器)和输入单元(例如键盘、鼠标和/或触摸屏)(未在图1中示出)。所述主单元50进一步具有控制单元51,它用于控制和调节热源(例如激光发生器)的功率输出。所述控制单元被连接至泵单元52和至少一个激光发生器53(例如激光光源)。替代地或额外地,可以使用其他热源(例如RF和微波源)。

[0081] 泵单元52和激光发生器53能够连接至能够被间质地插入的加热探头10。实施例中的加热探头10包括被插入冷却导管中的光纤(未在图1中示出)。冷却导管被流体地连接至泵单元52的泵,使得流体(例如冷却液体)能够在冷却导管的通道内和外循环,借此冷却加热探头10。

[0082] 内部冷却系统的目的是冷却加热探头,从而避免加热探头的表面的大量的热。得益于该内部冷却系统,至少有利地降低或避免焦炭建立在探头上的风险,它可能损坏探头使它破裂。

[0083] 在加热探头10的尖端附近的是光发射区域,它用于从光纤发射光从而加热治疗病变。在一定功率的示例性的光中,在其运行中,从加热探头10的发射区域发射能量,从而加热病变。所述探头优选与治疗病变并置,或者至少被定位在治疗病变。治疗病变可以覆盖将要被处理的肿瘤的至少一部分。肿瘤的被覆盖的部分具有靠近该肿瘤周围的健康组织的边界。此外,加热探头可以从发射区域发射扩散光。可以通过使光纤的远端匹配有光扩散器从而提供扩散光。

[0084] 在示出的实施例中,只示出了一个加热探头10,但是根据将要被处理的肿瘤的尺寸和形状,可以使用一个以上的加热探头。

[0085] 除了加热探头10之外,所述装置1可以包含第一热传感器构件20(例如高温探头),它用于测量加热探头10的发射区域附近的温度。第一热传感器构件20被连接至控制单元51。

[0086] 除了将第一热传感器构件20置于加热探头10外面,第一热传感器构件20还可以被置于加热探头10的通道中。借此可以有利地避免用于热传感器构件20的独立的打孔位置。

[0087] 热传感器构件20的目的是防止或最小化加热探头10周围的肿瘤组织的碳化的风险。术语“周围”指“靠近”和/或“与……并置”。碳化可以消极地影响肿瘤的治疗或破坏加热探头,而这是应该被避免的。进一步地,组织的碳化可以提高负面影响(例如细菌感染或组织的脓肿)的风险。再者,高温还可能破坏加热探头10的材料,使加热探头10破裂并因此可能使冷却系统泄漏。加热探头的破裂还可以导致外来材料沉积于治疗位点,带来潜在的毒性效应。至少通过所提供的第一热传感器构件20,有效地避免了这些问题。

[0088] 额外地和/或替代地,在一些条件下,由第一热传感器构件20测量的温度可以被用来估算离治疗病变预定距离的组织的温度或在肿瘤的所述至少一个部分和周围的健康组织之间的边界上的温度。这可以通过运行计算机模拟(即Monte Carlo方法、有限元法或基于光学性质的光线跟踪),通过获得温度梯度(例如每毫米改变多少温度)来实现。额外地和/或替代地,在一些实施例中,可以使用具有以已知距离分开的多个测量点的第一热传感器构件来估算温度梯度。

[0089] 对于所述第一热传感器构件20,额外地和/或替代地,在一些实施例中,第二热传

感器构件30(例如主探头)可以被定位在预定的治疗病变的边界之外数毫米的周围组织中。因此,可以控制在被治疗病变覆盖的所述肿瘤的部分之外的周围组织中的温度,从而获得针对所治疗的癌症的有效的抗肿瘤免疫效应。

[0090] 除了所述第一和/或第二热传感器构件之外,在一些实施例中,额外的热传感器构件或多个这种热传感器构件可以被用作防护热传感器构件40。作为预防措施,防护热传感器构件40可以十分靠近器官的敏感区域地被定位,从而避免由热引起的损伤。敏感区域可以是治疗病变之内或病变之外的任何地方。

[0091] 在第一热传感器构件20、第二热传感器构件30和防护热传感器构件40中的用于测量温度的传感器可以例如是热敏电阻、热电偶或光纤光栅(FBG)。

[0092] 替代地,除了使用截断性(punctuating)探头从而间质地测量温度之外,磁共振成像可以被用来测量温度,同时用间质地放置的加热探头(例如包含基于激光源的光纤)加热肿瘤。

[0093] 额外地和/或替代地,在一些实施例中,热传感器构件20、30、40中的任一个都可以具有单个测量点或多个测量点,从而在测量点进行测量。

[0094] 有所提供的传感器构件(例如示出的热传感器构件20、30、40)测量的温度可以被用作对控制单元51的输入,从而通过调节其激光源的功率(例如通过反馈系统)调节激光发生器53的功率输出。

[0095] 如果在任何测量点的温度超过预定的温度值,则控制单元51可以降低激光发生器53的功率输出。替代地,控制单元51可以反激活激光发生器53。

[0096] 如果在任何测量点的温度变得低于预定的温度值,则控制单元51可以提高激光发生器53的功率输出。替代地,如果先前激光发生器53已经被反激活,则控制单元51可以激活激光发生器。

[0097] 预定的温度可以是单一的最大值或目标值。替代地,预定的温度可以是具有较高和较低的阈值温度的范围。

[0098] 输出功率的调节可以通过控制单元51自动地进行。这可以例如通过在控制单元51的软件中实施的控制算法进行。替代地和/或额外地,控制单元51可以提供警报,例如警告执业医师手动地设定和/或调节激光发生器53的功率输出。

[0099] 由第一热传感器构件20(即高温探头)测量的、在加热探头10附近的设定的最高温度取决于两个主要特性。第一,加热探头10的材料特性。预定的最高温度应该被设置为防止加热探头破裂的值。主要问题是,根据冷却导管的材料,所述探头可能被热量熔化或减弱,使得加热探头10破裂。另一个问题可以是加热探头中的流体循环可能蒸发,因此可能膨胀。然后内部压力可能会使探头破裂。例如,如果一些塑料被用在冷却导管中,所述温度应该不超过170°C(例如160 °C),而一些玻璃材料可能容忍被暴露至高得多的温度。对于冷却导管中的流体,最高温度取决于这些因素:例如通道的尺寸、泵速、冷却液体的热常数、最大功率输出和在激光所使用的波长的吸收系数。最大输出不仅取决于激光发生器,还被发射区域的尺寸限制。加热探头的发射区域的长度优选为5至30mm。

[0100] 所述波长可以是任何波长,只要在被辐射的组织中存在适当的吸收以产生热量。优选地,所述波长应该具有在加热探头附近的高穿透(即低吸收)。太高的能量吸收可能非常快速地增加在加热探头周围传递的热量和温度,因此它可能不会在被治疗病变覆盖的肿

瘤的至少一部分的边界提供足够的能量。如果没有提供足够的能量，产生的热量可能不会提供免疫反应。例如，可以在可视或近红外波长区域发现具有适当吸收的波长，例如在700至1300nm的区域，例如900至1100nm，例如1064nm。并且，如本领域技术人员已知的，光的散射将在能量在组织内的传输中起到作用。

[0101] 其次，加热探头10附近的最高温度应该被设定为降低患者的风险但同时给出光学治疗(例如光学抗肿瘤免疫反应)的值。所述最高温度应该被设定为不使探头周围的组织在热疗期间碳化的值。并且，根据治疗的总时间，可能需要不同的温度来使碳化的风险最小化。其他可能影响加热探头10附近的最高温度的事项可以是肿瘤的形状、肿瘤或预定的治疗病变的尺寸和/或组织的光学特征。

[0102] 从医学角度看，限制组织中的最高温度是有利的。最高温度可以在离被冷却的加热探头10的发射区域约2至5mm处达到。因此，第一热传感器构件20的至少一个传感器应该优选地被置于该距离范围内，在加热探头的发射区域的中间的侧面，或者在靠近发射区域(例如靠近尖端316)的另一个位置。

[0103] 优选地，由第一热传感器构件20测量的在加热探头10附近的最高温度应该被保持低于200°C，从而使碳化最小化，碳化可能会引起例如细菌性炎症或组织的脓肿。同时，所述最高温度必须在加热探头10附近足够高，使得可以在肿瘤的所述部分的边界达到目标温度。额外地和/或替代地，所述最高温度必须足够高，使得可以在离治疗病变的既定边界的预定距离处得到目标温度。可以通过第二传感器构件30测量所述目标温度。

[0104] 优选地，目标温度是50至55°C之间并且应该被提供在被治疗病变覆盖的肿瘤的至少一部分的边界，从而得到抗肿瘤免疫反应。太低的温度需要更长的治疗时间。更长的治疗时间可能会将患者暴露至治疗风险和并发症。对于大部分类型的肿瘤，所述最高温度应该优选在60°C以上，从而能够在边界提供优选的温度。优选地，在加热探头10附近的最高温度应该低于200°C(例如170°C，例如160°C，例如150°C)以使碳化最小化，从而提高病人的治疗后康复并降低负面效应的风险(例如炎症和组织的脓肿的风险)。再者，不超过150°C还使得大部分材料能够被用在加热探头10中，而没有由于材料的减弱或冷却流体的蒸发而引起的破裂的风险。加热探头的破裂还会导致外来材料沉积在治疗位点。并且，一些材料可以具有在高温的潜在毒性效应。

[0105] 替代地和/或额外地，在加热探头附近的最高温度可以被设置为更高或更低的温度，这取决于是否需要根治或非根治治疗。根治治疗可以要求更高的温度以破坏肿瘤，而非根治治疗可能要求更低的温度以避免损坏组织或附近的敏感区域。

[0106] 可以通过第二热传感器构件30，监控在肿瘤的所述至少一部分的边界、或离所述治疗病变的边界一定距离的温度。所述第二热传感器构件30(例如主探头)可以被置于治疗病变的既定边界之外2-7 mm(例如2至5 mm之间)。距离的选择取决于肿瘤和周围组织的特征。在第二热传感器构件30的目标温度可以是44至48°C，从而得到局部辐射和抗肿瘤免疫反应。在该位置的优选温度是约46°C，从而得到抗肿瘤免疫反应。

[0107] 为了获得抗肿瘤免疫反应并将患者的风险维持最小，所述目标温度应该被稳定地保持20至60分钟。优选地，治疗时间应该是约30分钟。在开始治疗时间之前，需要达到目标温度。在该升温阶段期间，调节激光输出，直至在肿瘤的所述至少一个部分的边界或在第二热传感器构件30得到正确的温度。到达目标的时间可以花费5至15分钟(例如5至10分钟之

间),这取决于前述的相同参数,例如不同组织的和不同患者之间的最大功率输出和光系数。

[0108] 如果在第一热传感器构件20预定的最高温度被太快地达到和超过,则在加热探头10附近会有出血的迹象。加热探头10附近的出血可能要求调节所述最高温度或者可能必须中止治疗。如果没有在所述升温阶段达到在第二传感器构件30的目标温度,则在第一热传感器构件20的最高温度可能需要被增加。替代地,例如,如果被治疗的病变的尺寸已经被设置得太大,则所述治疗可能需要被中止。

[0109] 在一些实施例中,当已经由于加热探头10附近的第一温度的过快上升而中止了治疗时,或者如果没有达到周围组织中的第二温度,则加热探头10和第一热传感器20可以被重新放置并且升温可以被重复。

[0110] 此外,在一些实施例中,当至少一个防护热传感器构件40被用来保护治疗病变之内或之外的至少一个敏感区域时,所测量的温度也可以被用在对控制单元51的反馈中。因此输出功率可能必须被调节不超过可能对所述敏感区域造成损伤的温度。在治疗皮肤表面附近的肿瘤时,防护热传感器可以被置于皮肤表面上,从而保护皮肤不受热损伤。

[0111] 图2示出了用于通过热疗获得抗肿瘤免疫反应的装置100的安装。主单元150包括显示器160、输入单元165(例如键盘或鼠标)。替代地和/或额外地,显示器160也可以是输入单元,例如触摸屏。主单元150进一步包括控制单元(未示出)、泵单元152以及光发生器(未示出)。加热探头110通过光纤111被连接至主单元150。光纤111可以被连接至主单元150中的光发生器。进一步地,加热探头110可以通过两个管112被连接至泵单元152,从而泵送和循环在加热探头110中的冷却流体。加热探头110能够被间质地插入位于例如人体器官170的肿瘤180中。在示出的实施例中,治疗病变和肿瘤具有相同的尺寸。

[0112] 在加热探头110附近,放置了第一热传感器构件120。所测量的第一温度可以被用在对控制单元51的反馈中,从而调节激光的功率,从而防止组织的碳化和加热探头110的破裂。额外地和/或替代地,所测量的第一温度可以被用在对控制单元51的反馈中,从而调节在加热探头110内循环的冷却流体的冷却。

[0113] 额外地和/或替代地,在一些实施例中,第二热传感器构件130可以被用于测量在治疗病变的边界之外的周围组织中的第二温度。所测量的第二温度可以被用在对控制单元51的反馈中,从而调节激光的功率。额外地和/或替代地,所测量的第二温度可以被用在对控制单元的反馈中,从而调节在加热探头110内循环的冷却流体的冷却。所测量的第二温度可以被用在对控制单元51的反馈中,从而调节激光的功率,从而在治疗期间维持正确的温度,并借此获得针对被治疗的肿瘤的免疫反应。

[0114] 额外地和/或替代地,在一些器官中,敏感区域190不应该被暴露至正在被治疗的组织中存在的或在其附近的热量。为了保护该敏感区域190,防护传感器构件140可以被置于敏感区域190附近。在防护传感器构件140测量的温度可以被用在对控制单元的反馈中,从而调节激光的功率,因此降低在敏感区域190的温度。

[0115] 为了帮助医生放置加热探头110和第一和/或第二热传感器构件120、130,可以使用模板。可以在已经使用图像引导(例如超声)调查肿瘤之后提供所述模板。

[0116] 图3A至3C通过建立治疗病变而示出了剂量计划的不同实施例。所述剂量计划可以根据肿瘤尺寸、形状或附近的敏感器官而改变。例如,剂量可以被计划为根治治疗,从而同

时破坏整个肿瘤，并可以获得抗肿瘤免疫反应。替代地，所述治疗可以是非根治的，其中除了肿瘤的一部分的组织破坏之外，可以获得抗肿瘤免疫反应。替代地，非根治治疗可以仅导致抗肿瘤免疫反应，而具有或不具有最小的组织破坏。

[0117] 图3A示出了肿瘤280的横截面视图，它的尺寸使得整个肿瘤可以被预定的治疗病变覆盖和治疗。为了能够治疗整个肿瘤，肿瘤的直径可以优选地小于6 cm，例如直径小于3 cm。因此，如图3A所示，治疗病变285可以用肿瘤的尺寸来近似。治疗病变285逼近肿瘤280的边界可以通过如图3A所示地完成，其中圆形或椭圆形被匹配至成像的肿瘤280的横截面。在该视图中，该匹配的形状可以近似于肿瘤的整个边界，因此整个肿瘤被治疗病变覆盖。替代地，肿瘤280可以被近似至3D体积，例如球体或三轴椭球体。进一步的替代可以是使用例如多项式或样条曲线制造肿瘤边界的匹配。

[0118] 在近似的治疗病变285之内是被间质地插入的加热探头210。此外，第一热传感器构件220可以被间质地插入加热探头附近。在一些实施例中，额外的加热探头可以被置于肿瘤的不同位置，其中每个都具有相关的邻近地放置的热传感器构件。替代地，多于一个的加热探头可以被用来加热处理较大的肿瘤。

[0119] 对于所述第一热传感器构件220，额外地和/或替代地，第二热传感器构件230可以被插入在治疗病变285的边界的外面2至7 mm之间的距离处的组织。

[0120] 替代地，在一些实施例中，当界定的治疗病变285的边界与既定的肿瘤280的边界相同时，第二热传感器构件230可以被插入在肿瘤280和周围组织的边界的外面2至7 mm之间的距离处的组织。

[0121] 图3B是示出肿瘤280的横截面视图，其中整个肿瘤的治疗可能不是适当的，因为肿瘤太大或者由于敏感区域290太靠近肿瘤280。在这种情况下，预定的治疗病变可以仅覆盖肿瘤280的一部分283。在该情况下，边界284必须被建立在可以获得免疫响应的地方。这可以通过如图3B所示地完成，其中圆形或椭圆形被用适当的尺寸匹配至成像的肿瘤的横截面。如图所示，治疗病变的边界284的一部分与肿瘤的边界282的一部分重叠。为了优化条件，从而提供免疫响应效应，由治疗病变的边界284近似的肿瘤的边界282应该尽可能大。因为是在被治疗病变覆盖的肿瘤283的一部分和周围组织之间的肿瘤边界282的界面内，可以通过抗原的触发在此获得抗肿瘤免疫反应效应。

[0122] 替代地，治疗病变可以被近似至3D体积，例如球体或三轴椭球体。进一步的替代可以是使用例如多项式或样条曲线将治疗病变的边界284近似至肿瘤的边界282。

[0123] 如果由于敏感区域290太接近肿瘤280，而使整个肿瘤的治疗是不适当的，则如在图3B中所示，所述治疗病变可以被选择得离敏感区域290足够远。

[0124] 在近似的治疗病变之内是间质地插入的加热探头210。此外，第一热传感器构件220可以被间质地插入加热探头附近。替代地，在一些实施例中，可以使用额外的加热探头，其中每个都具有相关的邻近地放置的第一热传感器构件。

[0125] 对于所述第一热传感器构件220，额外地和/或替代地，第二热传感器构件230可以被插入在治疗病变的边界284的外面2至7 mm之间的距离处。

[0126] 替代地，在一些实施例中，当界定的治疗病变的边界284与既定的肿瘤283的边界282相同时，第二热传感器构件230可以被插入在肿瘤部分283的边界282的外面2至7 mm的距离处的组织。

[0127] 进一步的替代是,界定一个以上的治疗病变,从而覆盖肿瘤的更大部分。每个界定的治疗病变具有与其相关的其自身的加热探头、附近的第一热传感器构件和第二热传感器构件。

[0128] 图3C示出了具有不规则形状的肿瘤280。在该实施例中,预定的治疗病变287被界定来覆盖整个肿瘤(例如用于根治治疗)。为了优化条件从而提供免疫反应,所述肿瘤的既定的边界被治疗病变的边界近似,使得所述肿瘤边界的尽可能多的部分和治疗病变的边界重叠或靠近。

[0129] 在近似的治疗病变之内是被间质地插入的加热探头210。此外,第一热传感器构件220可以被间质地插入加热探头附近。替代地,在一些实施例中,可以使用额外的加热探头,其中每个都具有相关的邻近地放置的第一热传感器构件。

[0130] 对于所述第一热传感器构件220,额外地和/或替代地,第二热传感器构件230可以被插入在治疗病变287的边界的外面2至7 mm之间的距离处。

[0131] 替代地,在一些实施例中,当界定的治疗病变287的边界与肿瘤280的一部分的既定的边界相同时,第二热传感器构件230可以被插入在肿瘤280的边界的外面2至7 mm的距离处的组织。

[0132] 进一步的替代是,界定一个以上的治疗病变,从而覆盖肿瘤的更大部分。每个界定的治疗病变具有与其相关的其自身的加热探头、附近的第一热传感器构件和第二热传感器构件。

[0133] 除了在图3A至3C中示出的设置之外,一个以上的第二热传感器构件230可以被插入在治疗病变的边界和/或肿瘤的边界的外面2-7 mm之间的距离处的不同位置。

[0134] 此外,在一些实施例中,敏感区域290出现在肿瘤或治疗病变附近的位置,防护热传感器构件240可以被放置在所述敏感区域290附近。

[0135] 在图3D中是与所示的预定的治疗病变相关的治疗体积286的实施例。所述治疗体积286可以由第二热传感器构件230(即主探头)的传感器的位置231与加热探头210的发射区域213的距离232以及发射区域的长度来确定。

[0136] 在一些实施例中,只使用了加热探头210附近的第一热传感器构件(即高温探头)。治疗体积286可以通过计算治疗病变之外温度为44-48°C(优选为46°C)的位置来估算。这可以使用组织的已知的光学特性以及在第一热传感器构件的测量温度,使用模拟或计算来进行。所述模拟或计算可以是基于Monte Carlo方法、有限元法或光线跟踪。如果所述第一热传感器构件设有分隔开的多个传感器,则所测量的温度可以被用来计算温度梯度,从而估算治疗病变之外温度为44-48°C(优选为46°C)的位置。

[0137] 对于在图3A至3D中示出的实施例,替代地和/或额外地,第二热传感器构件230可以被定位在治疗病变之内2-7 mm。通过测量治疗病变之内的温度,可以通过计算来估算在治疗病变和周围组织之间的边界的第二温度。替代地和/或额外地,在一些实施例中,还可以通过测量治疗病变之内2-7 mm的温度,计算治疗病变之外2-7 mm的第三温度。

[0138] 可以通过模拟(例如Monte Carlo方法、光线跟踪或有限元法)进行第二和/或第三温度的估算。温度梯度的估算或其他方法对于本领域技术人员来说是容易获得的。

[0139] 额外地和/或替代地,在一些实施例中,所述第二热传感器构件可以具有彼此分隔开的多个传感器。所测量的温度可以被用来计算温度梯度。

[0140] 定位所述第二热传感器构件的该方法,对于其中光学特征没有被良好地建立来仅使用第一温度来估算第三温度的固体肿瘤来说是可行的,但是其中将第二热传感器构件置于治疗病变之外是不利的,其中会有一些存活的癌症细胞在进行治疗之后出现的风险。在移除第二温度传感器构件时,一些存活的癌细胞可以在治疗之后与温度传感器一起被拉出,这被称为癌细胞的跟踪播种。可以通过将第二热传感器构件置于所述治疗病变之内,显著地降低跟踪播种的风险。

[0141] 图4A示出了加热探头310的远端。加热探头310的远端包括光纤312,它被定位在冷却导管中心,所述冷却导管包括内管314和外管315,其中通过外部泵使冷却流体循环。纤维尖端具有至少一个光发射区域313。光发射区域的长度可以在5至30mm之间。此外,为了提供发射光的更均匀的分布,光纤312可以包括扩散器317。

[0142] 再者,加热探头310的远端可以进一步包括导管尖端316。

[0143] 图4B示出了在治疗病变的肿瘤380中定位加热探头310的远端、第一热传感器构件320和第二热传感器构件330的实施例。第一热传感器构件320被定位在离加热探头310距离321的位置。距离321是2至5 mm。此外,在一些实施例中,第一热传感器构件320的至少一个传感器被定位在加热探头310的发射区域313的中间。

[0144] 额外地和/或替代地,在一些实施例中,当使用第二热传感器构件330时,所述第二热传感器构件330应该被定位在所治疗的病变的所估算的边界(在此被示出为肿瘤380的边界)的外面约2至7 mm(优选在2至5 mm之间)的距离331。

[0145] 在图5中,示出了形式为多传感器探头的第一热传感器构件720的实施例。在该实施例中,示出的第一热传感器构件具有四个传感器722a至722d,它们位于沿传感器构件的间质地插入的部分的长度的不同位置。第一热传感器720被定位在肿瘤780中的加热探头710附近。在该实施例中,血液790的局部出血和/或积累被示出为靠近探头尖端716。在大多数情况下,血液比肿瘤具有更高的吸收。因此温度可能快速地提升至可能破坏探头或引起负面影响的温度。如果存在例如血液,则通过使用最远端传感器构件722d监控接近尖端716的温度,可以调节激光的功率,从而避免过度加热。所述传感器元件可以具有相关的最高温度,例如在该位置低于200°C,例如低于170°C,例如低于150°C。在一些实施例中,在加热探头710的发射区域713的中间的侧面的传感器元件722b,可以具有不同的最高温度,例如低于140°C,例如低于130°C,例如低于120°C。

[0146] 在检测到热量的不正常增加(它可以指示存在血液的出血或积累)时,将传感器元件722b的最高温度调节至新的值,可以降低将加热探头和组织暴露至过高的热量的风险。得益于可以控制激光的功率输出,这可以使用来自一个以上的热传感器元件的反馈来获得。

[0147] 通过使用多传感器探头(例如第一热传感器720),可以在除此之外必须中止治疗的条件期间进行治疗。

[0148] 在图6中,示出了具有发射区域413的被内部地冷却的加热探头410周围的热分布500的实施例。在加热探头410的外面2至5 mm之间的距离505处大约地测量到最高温度506。因此邻近的第一热传感器构件的最佳定位是,环绕最大温度峰506附近。根据加热探头的特性和肿瘤的光学特性,可以得到其他形状的热分布500。

[0149] 图7是通过治疗病变的热疗控制抗肿瘤免疫反应的方法1000的流程图,所述治疗

病变覆盖肿瘤的至少一个区域部分。该方法1000中的步骤可以手动地进行,或者被实施为计算机程序中的代码段并在计算机或处理器(例如以上描述的装置的控制单元)上执行。

[0150] 所述示例性方法的步骤包括:通过在加热探头附近的第一热传感器构件获得1001被测量的第一温度值和/或由在治疗病变的边界之内或之外的第二热传感器构件获得温度。

[0151] 再者,所述方法1000包括:在升温阶段期间,控制1002被连接至所述加热探头的光源的功率输出,所述加热探头被间质地插入治疗病变。所述光源可以是前述的实施例中的光源。

[0152] 在升温阶段期间可以加热组织。在该阶段,可以手动地或自动地控制热源(例如被连接至加热探头的激光发生器)的功率输出,直至达到目标温度。所述目标温度可以是在治疗病变的边界的温度,或者在治疗病变的边界之外一定距离(即在周围组织中)的温度。该目标温度可以是计算的值,它基于根据加热探头附近的温度测量而被提供至所述组织的积累的能量。

[0153] 在所述治疗病变的升温阶段,应该注意避免加热探头附近的测量温度超过预定的最高温度。该最高温度可以被设置为可以降低碳化的风险并保护探头不受热量引起的破坏的值。

[0154] 进行升温的一个方式是,连续地或在不连续的步骤中提高输出功率,直至在治疗病变的边界之外的位置或在边界上达到目标温度。同时,加热探头附近的温度应该不超过其最高温度。可以自动地或手动地进行该反馈。

[0155] 替代地,进行升温的另一个方式是,连续地或在不连续的步骤中从高输出降低输出功率,直至在治疗病变的边界之外的位置或在边界上达到目标温度。同时,加热探头附近的温度应该不超过其最高温度。可以自动地或手动地进行该反馈。

[0156] 在升温阶段之后,或者在存在治疗病变时,所述方法包括:在治疗阶段期间,控制1003功率输出,使得第一温度不超过最高温度和/或将第二温度维持在目标温度和/或将第三温度维持在目标温度。

[0157] 通过监控加热探头附近的温度,该温度可以被防止超过可以破坏或损坏探头的最高温度。它还可以避免组织的碳化,该碳化可以延长愈合或对被治疗的患者具有负面效果。

[0158] 额外地和/或替代地,监控在治疗病变的边界上或在肿瘤或治疗病变的边界的外面一定距离的位置上的温度,可以提高获得免疫反应的成功率。因为该被监控的温度将会是对装置的反馈的一部分。这还可以对用于获得免疫反应的在肿瘤的边界上所需的温度的稳定性有影响。

[0159] 额外地和/或替代地,可以根据在治疗病变之内的测量的温度,估算在边界上和/或在边界之外一定距离上的温度。在治疗病变之内的该测量的温度,可以是来自被定位在加热探头附近的热传感器的温度,也可以是来自被定位在治疗病变之内的第二热传感器构件的温度。

[0160] 重要的是,在治疗阶段期间,监控所测量的温度中的任何变化,使得加热探头附近的温度不超过最大值。它可能是开始碳化或光学特性的异常变化的指示。因此,可能需要相应地调节对激光的输出功率。额外地和/或替代地,有时可能需要在治疗期间调节第一热传感器的最高温度。

[0161] 此外,重要的是,将在治疗病变的边界上或在治疗病变的边界的外面的温度维持在正确的水平,从而增加针对肿瘤的优化的免疫反应的可能性。此外,在一些实施例中,治疗病变的边界被定义为被治疗病变覆盖的肿瘤部分的估算的边界。

[0162] 此外,在一些实施例中,所述方法包括:如果在升温阶段之外达到最高温度和/或目标温度,则提供警报和/或关闭功率输出。

[0163] 如果加热探头附近的温度太快地增加(例如超过最高温度),这会表明加热探头和/或第一热传感器构件周围的血液的局部出血或积累。出血可以导致由于高吸收引起的问题,并且由于破坏加热探头的风险或者对患者造成负面影响的风险,可能需要中止治疗。

[0164] 此外,如果在预期的时间期间,没有在治疗病变的边界上或在离治疗病变的边界外面一定距离处达到目标温度,则这可能表明输出太低和/或加热探头附近的目标温度被设得太低。这可能是由于患者之间的光学特性的变化。需要增加加热探头附近的目标温度和/或需要调节对激光的输出功率。

[0165] 替代方案是,重新定位加热探头,使其更靠近治疗病变的边界。

[0166] 并且,在肿瘤的边界的上面或外面的温度跌至低于它们的目标温度时,控制单元可以给出警报和/或自动地临时暂停治疗计时器。在获得正确的温度时,可以再次手动地和/或自动地开始该计时器。因此,治疗期间可以持续有效的时间。

[0167] 图8是通过治疗病变的热疗获得抗肿瘤免疫反应的方法2000的流程图,所述治疗病变覆盖肿瘤的至少一个区域部分。首先,必须调查肿瘤和周围组织,从而建立肿瘤的尺寸和形状。这可以使用超声、MRI或其他适当的成像方式来进行。

[0168] 所述方法包括:根据测量的温度,控制2001光源的功率输出,使得在操作中在光源附近的第一温度低于200°C,并且使得在治疗病变和周围组织之间的边界的第二温度是50至55°C之间。

[0169] 额外的和/或替代地,所述方法可以包括:将加热探头间质地定位2002在治疗病变内,从而加热被治疗病变覆盖的肿瘤的一部分。

[0170] 额外的和/或替代地,所述方法可以包括:将第一热传感器构件定位2003在加热探头附近,从而测量第一温度。额外的和/或替代地,步骤2002可以包括:将第二热传感器构件定位在所述边界之外2-7 mm的距离,从而监控周围组织的第三温度在44至48°C之间。额外的和/或替代地,步骤2002可以包括:将第二热传感器构件定位在所述边界之内2-7 mm的距离,从而测量温度。如果所述第二探头被定位在治疗病变之内,例如在被治疗病变覆盖的肿瘤的部分之内,则第三温度被用于估算周围组织的第三温度,在边界之外2-7 mm的距离处在44至48°C之间和/或在边界的第二温度为50至55°C。

[0171] 额外地和/或替代地,所述方法可以包括控制步骤,其中在升温阶段期间,控制2003被连接至加热探头的光源的功率输出。此外,所述控制步骤可以包括:在治疗阶段期间,控制功率输出,使得第一温度不超过最高温度和/或将第二温度维持在目标温度。

[0172] 此外,如果使用了至少一个第二热传感器构件,则所述控制步骤可以包括:在升温阶段期间,控制2003被连接至加热探头的光源的功率输出。所述控制步骤还可以包括:在治疗阶段期间,控制功率输出,使得第一温度不超过最高温度和/或将第二温度维持在目标温度和/或将第三温度维持在目标温度。

[0173] 额外地和/或替代地,所述方法可以包括:如果最高温度和/或目标温度在升温阶

段之前或之后被达到，则提供2004警报和/或关闭所述功率输出。

[0174] 在升温阶段和治疗阶段期间，所述加热可以使用连续的光源或脉冲的光源来进行。替代地，连续的光和脉冲的光都可以被使用，例如在升温阶段期间使用连续光，而在治疗阶段期间使用脉冲光。

[0175] 此外，在一些实施例中，如果在治疗阶段期间，在肿瘤的边界之上或边界之外的监控的或估算的温度跌至低于目标温度，则控制单元可以给出警报和/或自动地临时暂停治疗计时器。在获得正确的温度时，可以再次手动地和/或自动地开始该计时器。因此，治疗期间可以持续有效的时间。

[0176] 此外，所述方法进一步包括：使用防护热传感器构件测量温度，所述防护热传感器构件被定位于接近关于上述装置而在上文中被公开的器官的敏感区域。

实施例

[0177] 在体外进行实验性实施例，从而证明加热探头的冷却导管能够处理整个治疗间隔的所需的激光水平，而不造成损坏。同样它还被证明，用于检测所述导管的温度并根据该温度调节功率的反馈系统可以被用来防止碳化，所述碳化可以导致导管故障或对被治疗的患者造成负面影响。

[0178] 通过在水浴中被加热至37°C的切碎的牛肌肉进行所述测试。加热探头、离所述加热探头2 mm定位的第一热传感器构件和离所述加热探头20 mm定位的第二热传感器探头被插入切碎的肌肉。所述加热探头的冷却导管被填充有室温的水，并以20 ml/分钟的流速被泵送。为了真正推送它，从开始就已经将功率效应设置至几乎最大，然后再使其下降。测试条件被视为是极端的，并且被应用来对系统加压。

[0179] 当在第二热传感器构件达到目标温度46°C时，实施反馈控制，激光热疗被递送30分钟。当在第二热传感器构件的温度超过46°C时，关闭激光；当它下跌低于46°C时，开启激光(开/关调节)。并且，当在第一热传感器构件的温度超过150°C时，通过1W的步骤降低激光发射功率，直至监控的温度下跌低于150°C。如果需要，在升温间隔期间和在治疗期间都进行调节。

[0180] 通过5分钟的冷却阶段，结束治疗期。

[0181] 图9示出了执行的一个测试的结果的图600。实线601示出了功率输出，上虚线602示出了第一热传感器构件的测量的温度，下虚线603示出了第二热传感器构件的测量的温度。当第二热传感器构件的测量的温度在时间t1达到46°C的目标温度时，升温阶段结束并且治疗阶段开始。在t0和t1之间，每当第一热传感器构件的温度超过150°C时，调低输出。如从图600清楚地看到的，当调低功率输出时，温度首先下降然后开始上升。在时间t1之后，当治疗间隔开始时，调节激光的输出功率，从而将在第二热传感器构件(即主探头)的温度维持稳定在46°C。即使是在治疗间隔期间，也可能需要调节输出。例如，峰604是功率输出中的增量，它几乎立即导致加热探头附近的温度中的增量(峰605)。

[0182] 在所述肉样品上和在导管尖端上进行的检查显示，可以通过调节功率来避免加热探头的损坏，从而在第一热传感器构件的位置获得最高温度。

[0183] 相似的测试显示，达到150°C的最高温度需要的时间可以根据组织的光学特性而显著不同，主要由于其血液含量。事实上，在使用较黑的样品时，仅在升温期间的数秒钟之

后,就已经达到了150°C的最高温度。就通过处理较亮的样品得到的而言,热扩散似乎具有不同的行为,趋势是由第二热传感器构件(即主探头)检测的温度的反应更慢。因此,在治疗时间的开始时,该温度趋于在46°C上提高数度。一个解释是,扩散的加热探头附近的更强的吸收引起了在升温时间之后被分散至被处理的肿瘤的边界的能量的过冲(overshoot)。这方面需要在体内被调查,因为血液灌流会显著地影响该现象。

[0184] 从病变的着色可以观察到,由于冷却系统,在离扩散的纤维尖端的中心轴约2 mm的距离,达到了最高温度。这表明,将第一热传感器构件(即高温探头)定位在离加热探头的中心轴2 mm的距离是正确的,从而检测在组织中达到的最高温度,这是考虑到后者大约是均匀的。

[0185] 上文中参考具体的实施方式已经描述了本发明。但是,除了上述实施方式,其他实施方式同样可能处于本发明的范围内。除了上述方法,在本发明的范围内可以提供通过硬件或软件执行上述方法的不同的方法步骤。除了上述结合方式,本发明的不同特征和步骤可以采用其他的组合方式而被组合。本发明的范围仅通过附属的权利要求来限定。

[0186] 如在本说明书和在权利要求书中使用的不定冠词“一”和“一个”,除非明确地相反指出,应该被理解为指“至少一个”。如在本说明书和在权利要求书中使用的短语“和/或”,应该被理解为指如此联接的元素的“一个或两个”,即在一些情况下结合地出现的元件,在其他情况下分离地出现。

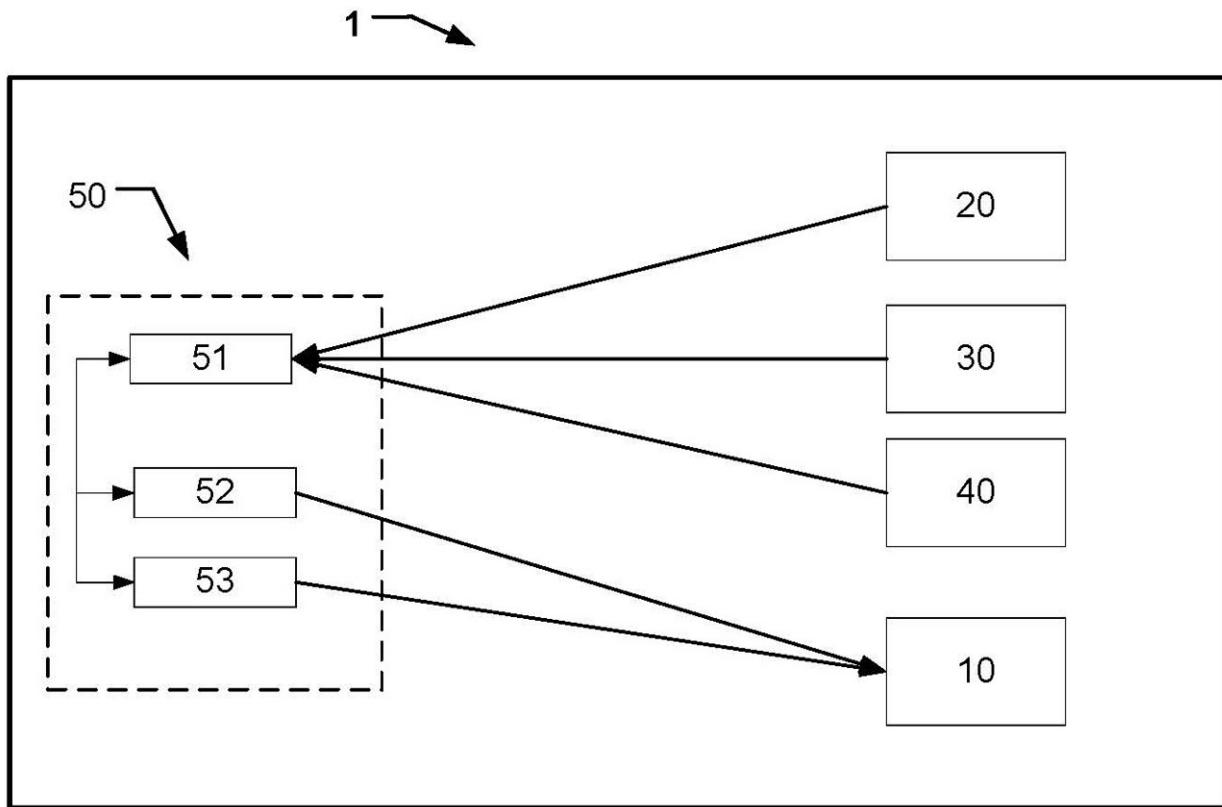


图1

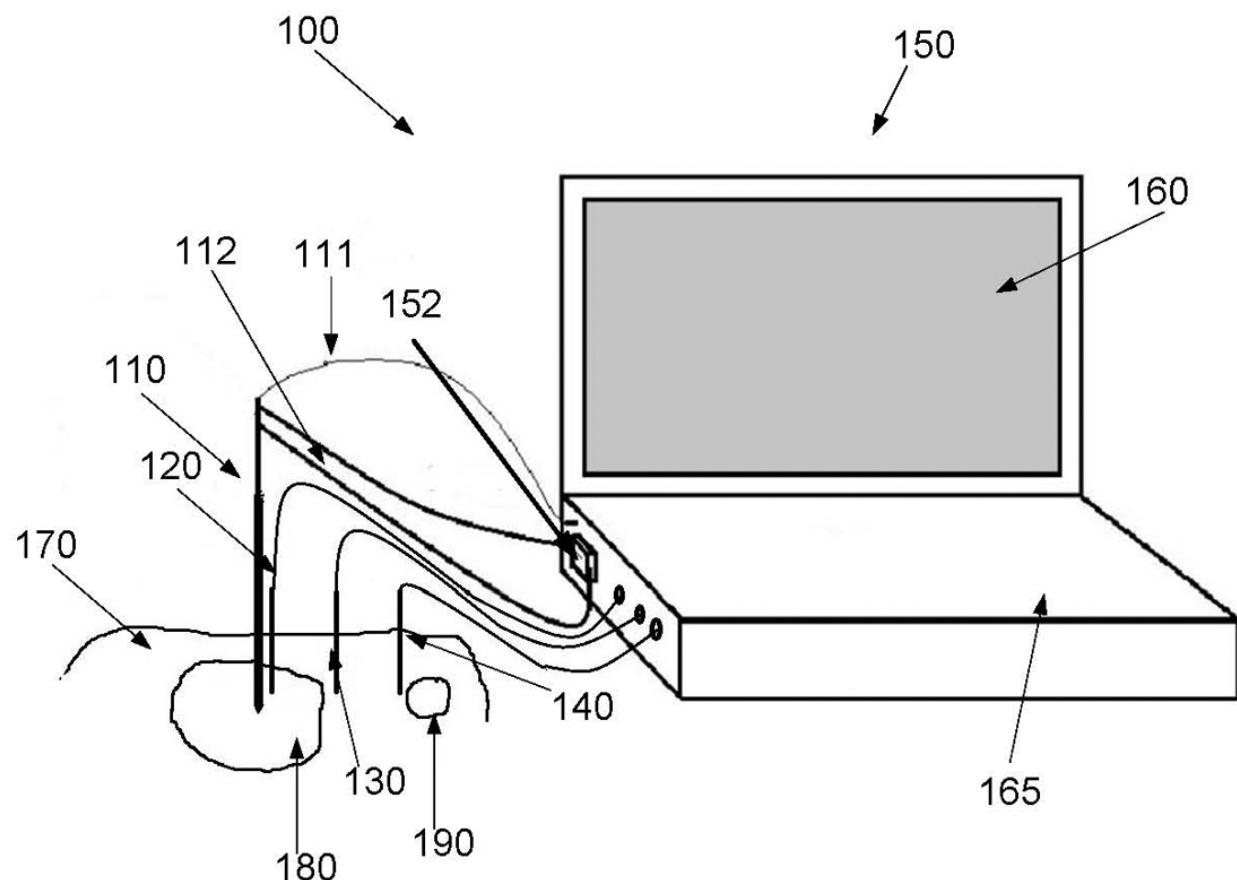


图2

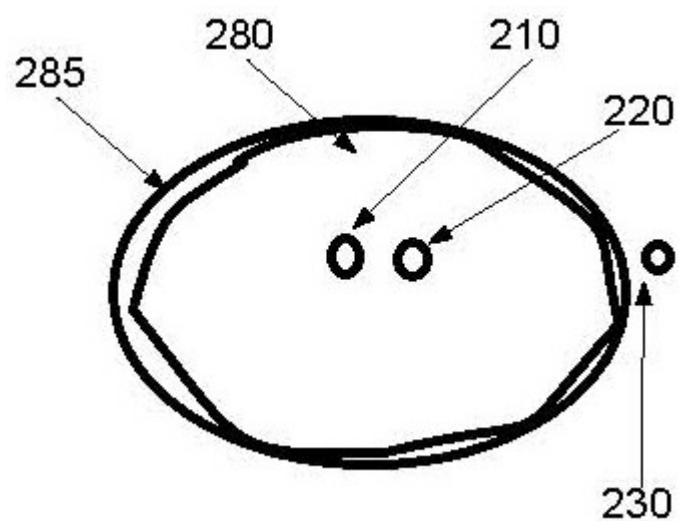


图3A

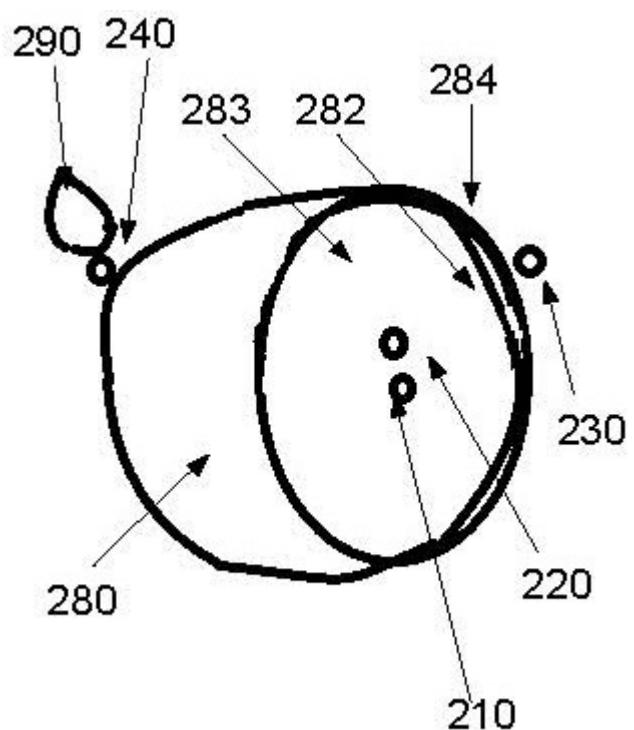


图3B

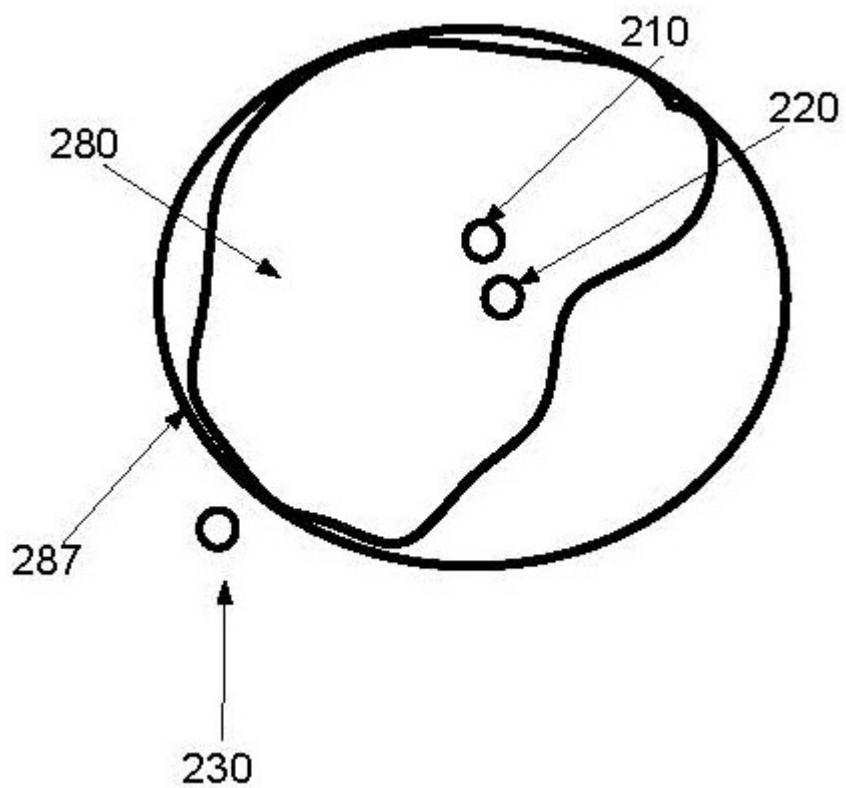


图3C

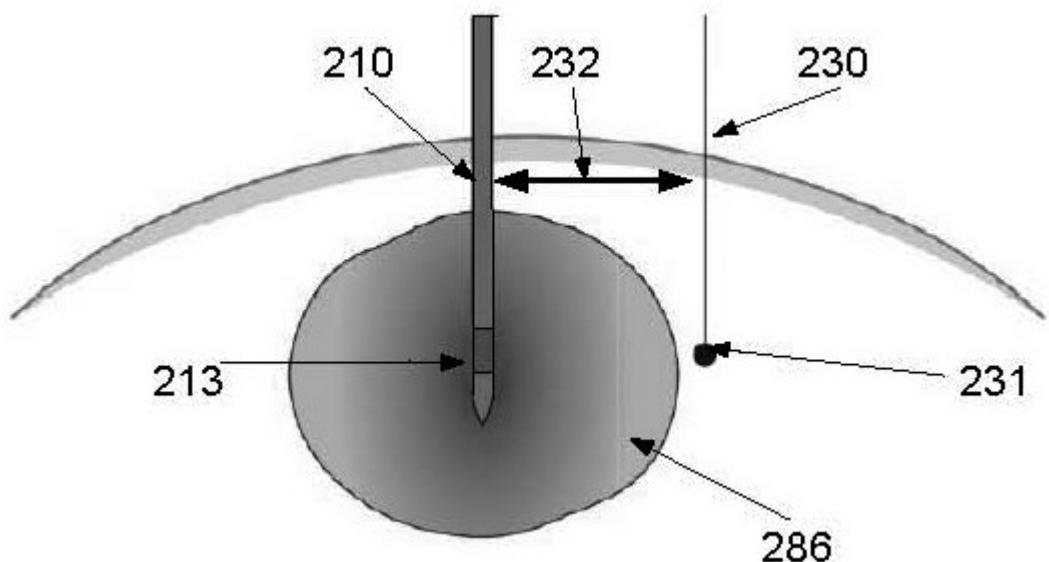


图3D

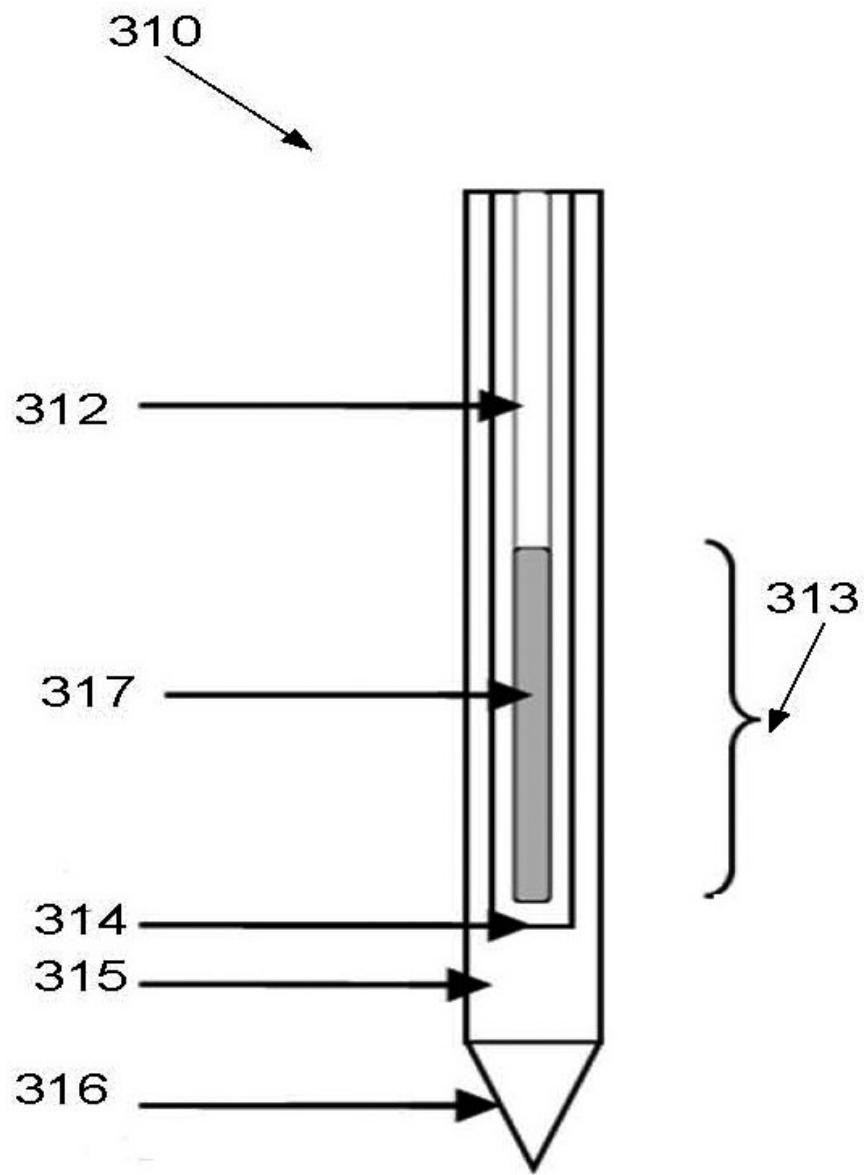


图4A

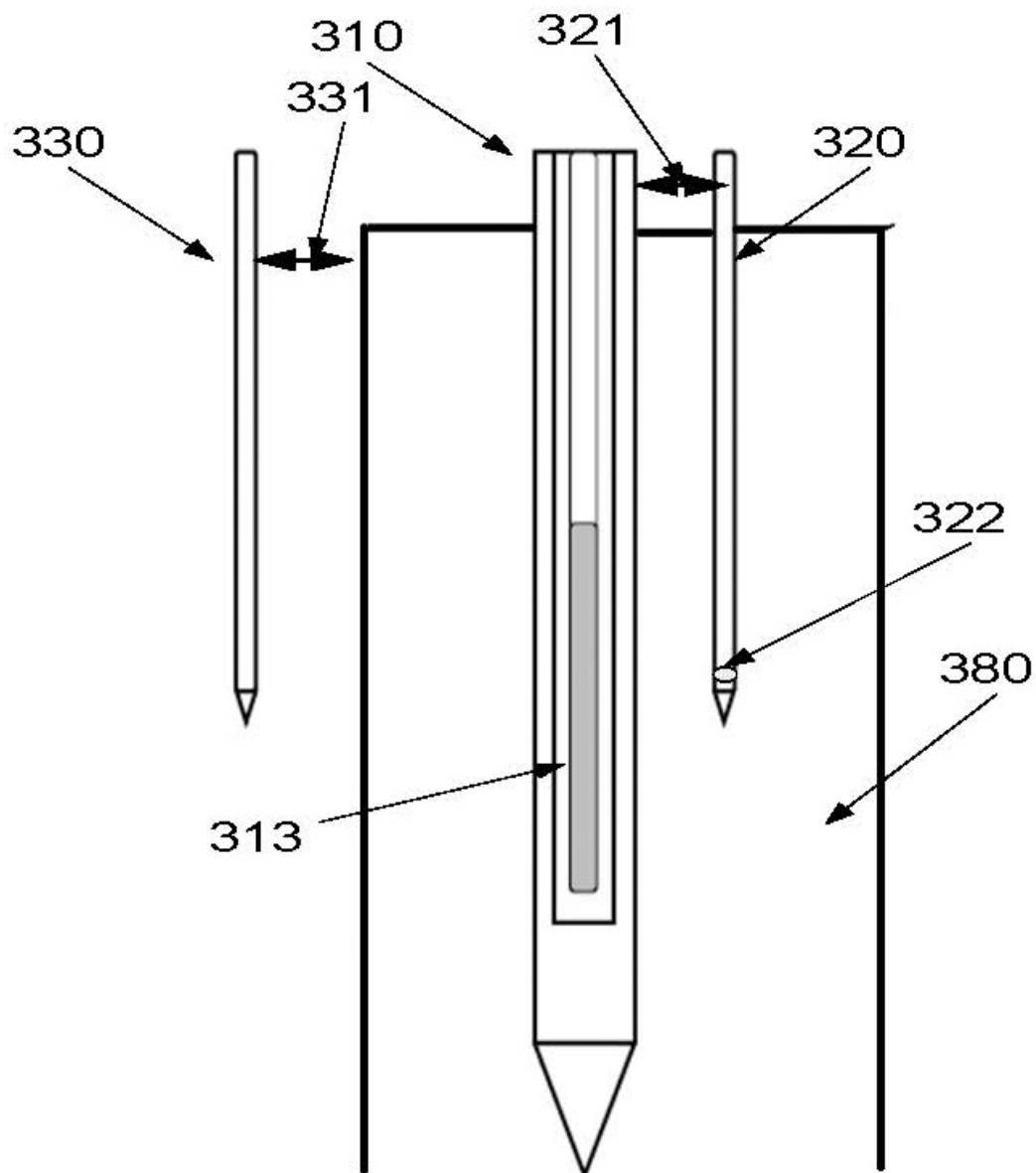


图4B

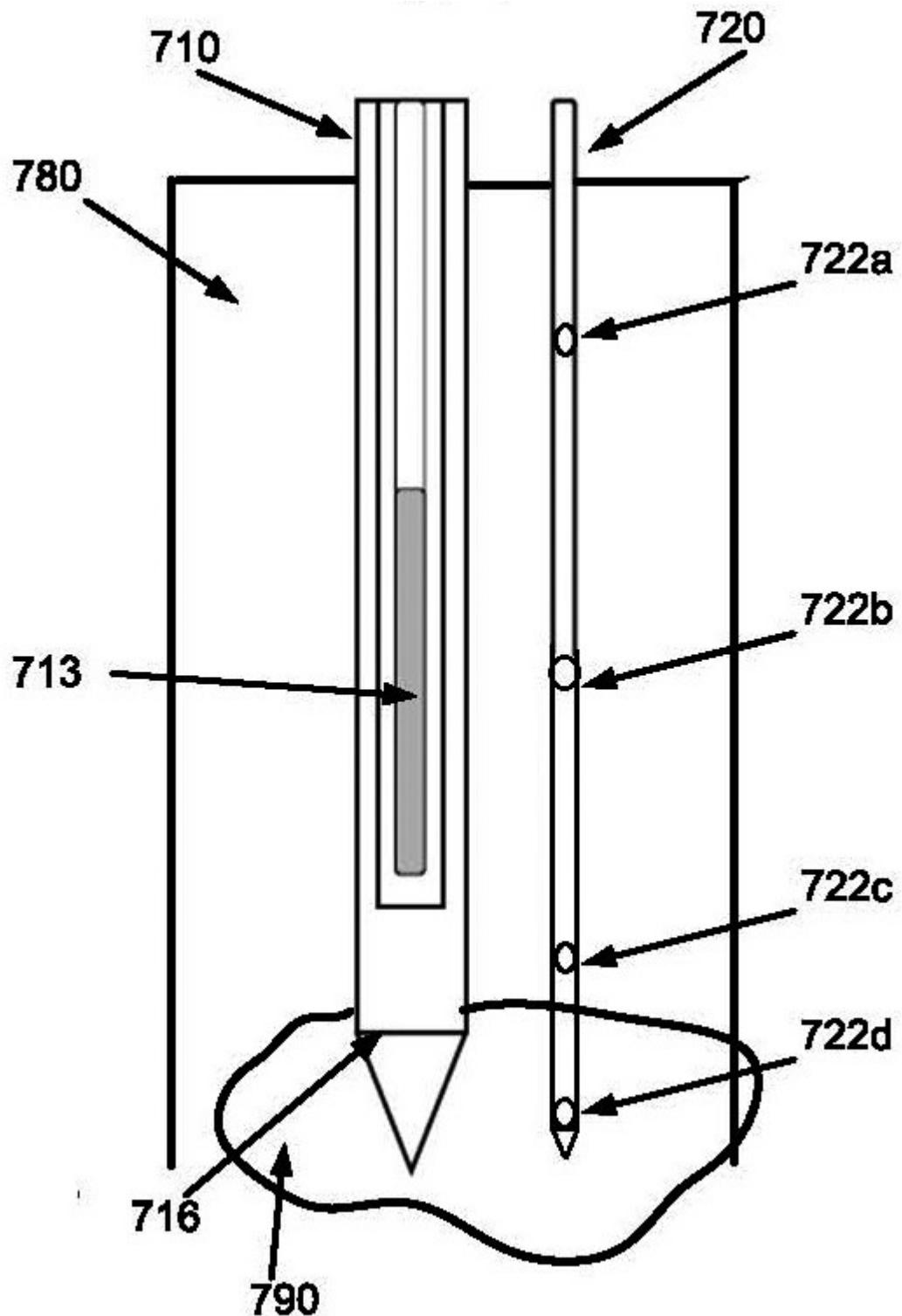


图5

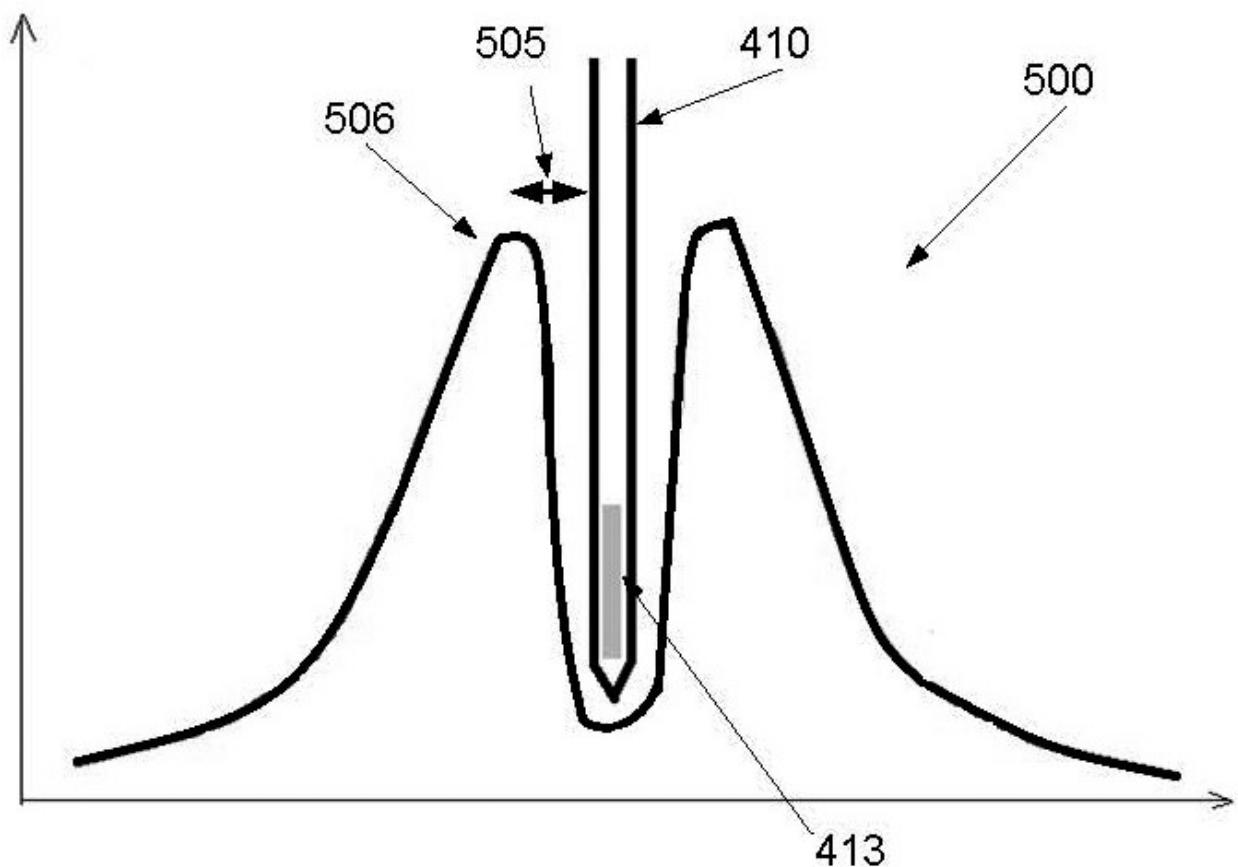


图6

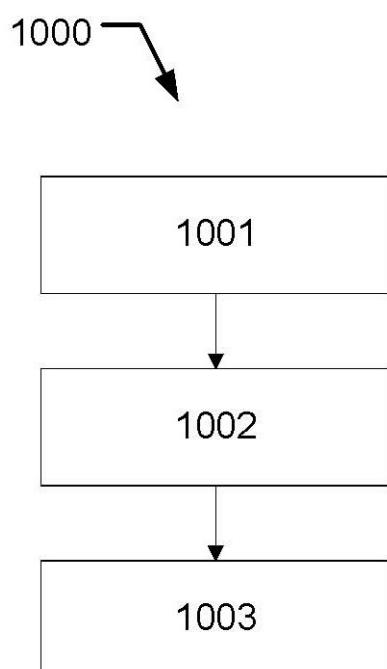


图7

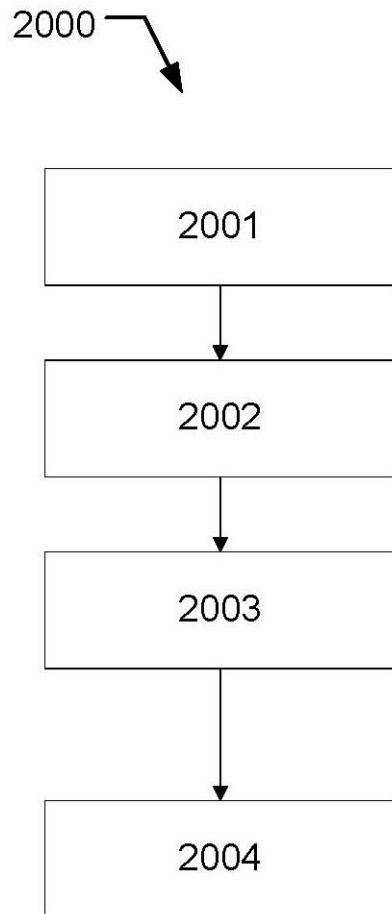


图8

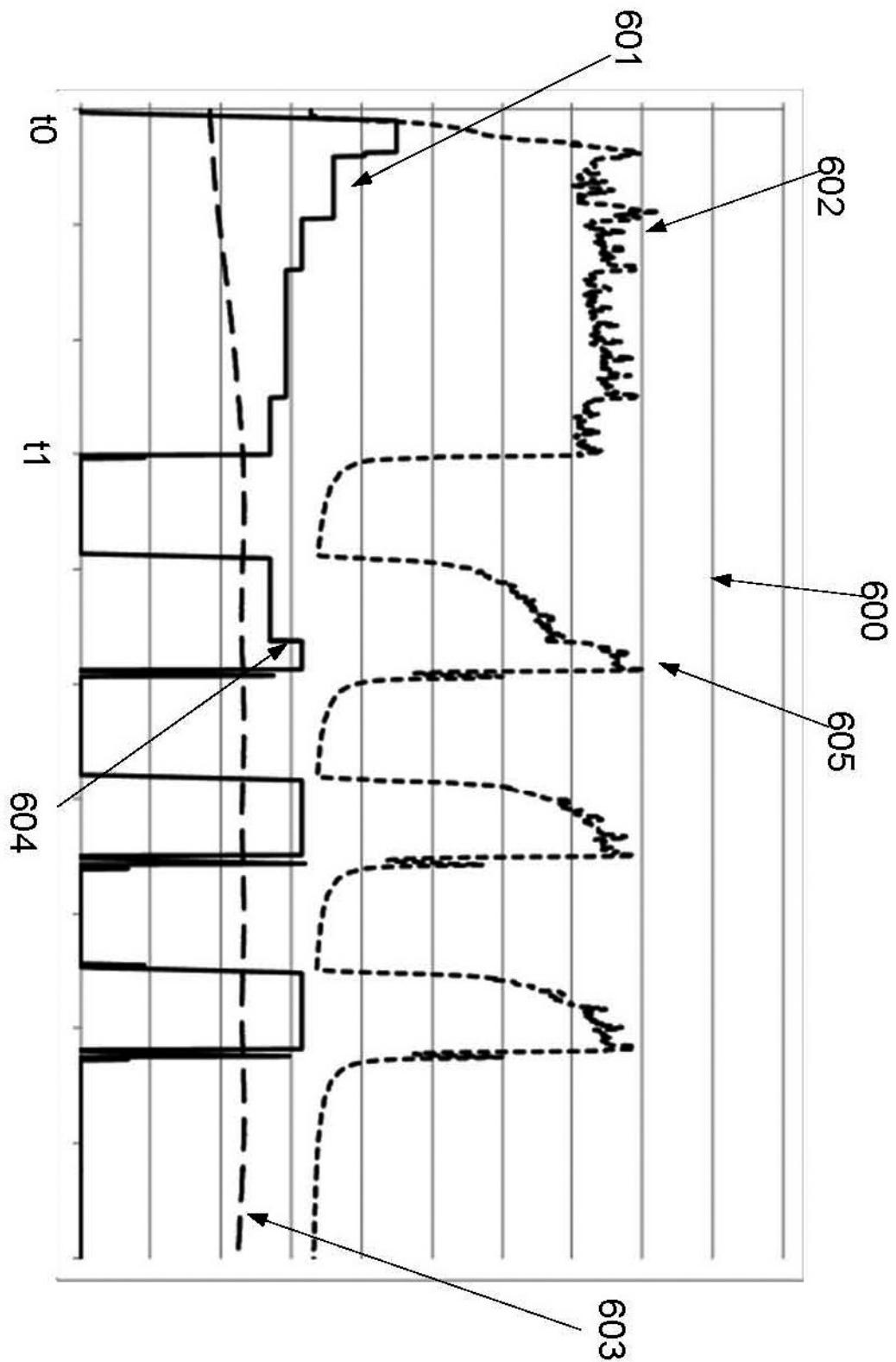


图9