



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109982698 A

(43)申请公布日 2019.07.05

(21)申请号 201880003352.9

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(22)申请日 2018.05.18

利商标事务所 11038

(30)优先权数据

代理人 李华英

62/507,962 2017.05.18 US

(51)Int.Cl.

15/807,011 2017.11.08 US

A61K 31/436(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/337(2006.01)

2019.02.27

A61K 31/404(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/407(2006.01)

PCT/US2018/033482 2018.05.18

A61K 31/4745(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 31/513(2006.01)

W02018/213760 EN 2018.11.22

A61K 31/517(2006.01)

(71)申请人 雷诺沃尔克斯股份有限公司

A61K 31/519(2006.01)

地址 美国加利福尼亚

A61K 31/555(2006.01)

(72)发明人 R·阿迦 K·纳伊马巴迪

A61K 31/704(2006.01)

S·R·巴盖

A61K 31/7068(2006.01)

A61K 33/243(2019.01)

A61P 35/00(2006.01)

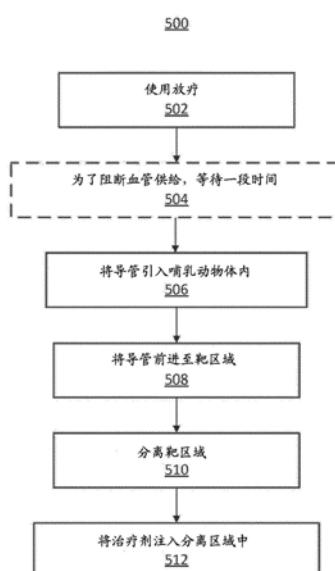
权利要求书6页 说明书18页 附图15页

(54)发明名称

治疗癌性肿瘤的方法

(57)摘要

本文中所述的装置和方法涉及使用放疗和化疗来治疗癌性肿瘤。在一些实施方案中，一种治疗方法包括靶向肿瘤施用放疗，分离肿瘤附近的血管区段，并将一定剂量的化疗剂施用于所述血管区段。所述方法可以进一步包括在施用放疗后施用所述化疗剂前等待一段时间。在一些实施方案中，将包括第一和第二阻塞元件的导管设备用于分离所述血管区段。



1. 用于肿瘤治疗的一种化疗剂,其包括一种或多种选自以下任意的化合物:阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼,其中在将一个疗程的放疗施用于肿瘤周围的组织后,在足以使得所述放疗减少或阻断组织血管供应的时间段后,给予所述化疗剂。

2. 用于肿瘤治疗的一种化疗剂,其包括一种或多种选自以下任意的化合物:阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼,其中在将一个疗程的放疗施用于组织后,将所述化疗剂给药于肿瘤周围组织附近的血管。

3. 权利要求1和2任一项的化疗剂,其中所述化疗剂包括至少两种选自以下的化合物:阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼。

4. 权利要求1和2任一项的化疗剂,其中所述给药是通过导管设备。

5. 权利要求4的化疗剂,其中所述导管设备限定了腔和输注部分,所述腔与输注口连通并且设置成用于给予所述化疗剂。

6. 权利要求5的化疗剂,其中所述导管设备包括至少一个设置成用于分离血管区段的阻塞元件,并且所述腔设置成用于将所述化疗剂给药于通过所述至少一个阻塞元件分离的血管区段。

7. 权利要求1和2任一项的化疗剂,其中所述肿瘤是胰腺肿瘤。

8. 权利要求2的化疗剂,其中将所述疗程的放疗施用于组织后,在一段时间后,使得所述放疗疗程能够阻断组织血管供应,将所述化疗剂给药于所述血管,

9. 权利要求1和8任一项的化疗剂,其中所述时间段为两周至六个月。

10. 权利要求1和2任一项的化疗剂,其中所述放疗疗程包括在一个或多个疗程和一至五周时间段中给予20至50戈瑞(Gy)的辐射量。

11. 权利要求10的化疗剂,其中基于肿瘤的一个或多个特征选择辐射量,所述一个或多个特征包括以下的至少一个:肿瘤的位置和肿瘤的大小。

12. 权利要求1和2任一项的化疗剂,其中在给予第一种药剂后给予所述化疗剂。

13. 权利要求12的化疗剂,其中所述第一种药剂是染料。

14. 权利要求12的化疗剂,其中所述第一种药剂是第一种化疗剂,并且所述化疗剂是不同于第一种化疗剂的第二种化疗剂。

15. 权利要求2的化疗剂,其中将血管区段的腔内压调节至血管和组织之间的间质间隙的压力水平后,给予所述化疗剂。

16. 一种方法,包括:

在第一时间,将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤的靶组织;和

在第二时间,将一定剂量的化疗剂递送至靶组织,第二时间在第一时间后的一段时间,所述剂量的放疗在所述时间段中能有效减少靶组织内的微血管系统,使得化疗剂的洗脱降

低。

17. 权利要求16的方法,其中递送所述剂量的化疗剂包括:

分离靶组织附近的血管区段;

将区段的腔内压调节至血管和靶组织之间的间质间隙的压力水平;和

将所述剂量的化疗剂通过导管设备递送至所述区段。

18. 权利要求17的方法,其中所述导管设备包括设置成用于分离血管区段的阻塞元件。

19. 权利要求17的方法,其中:

所述导管设备包括第一阻塞元件和第二阻塞元件;和

分离所述区段包括使第一阻塞元件和第二阻塞元件膨胀。

20. 权利要求16的方法,其中递送所述剂量的化疗剂包括将化疗剂通过存储器或与靶组织相连的血管壁扩散所述化疗剂。

21. 权利要求16的方法,其中所述化疗剂包括选自以下的一种或多种化合物:阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼。

22. 权利要求16的方法,其中所述时间段为两周至六个月。

23. 一种方法,包括:

将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤在内的靶区域;

将导管设备插入血管中,所述导管设备包括第一阻塞元件和第二阻塞元件;

使用所述第一阻塞元件和第二阻塞元件分离靶区域附近的血管区段;

通过所述导管设备将一定剂量的药剂递送至所述区段。

24. 权利要求23的方法,其中所述药剂是化疗剂。

25. 权利要求24的方法,其中所述化疗剂包括一种或多种选自以下的化合物:阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼。

26. 权利要求24的方法,其中所述化疗剂包括至少两种选自以下的化合物:阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼。

27. 权利要求23的方法,其中所述导管设备限定了腔和输注口,所述腔与输注口连通并且设置成用于将所述剂量的药剂递送至所述区段。

28. 权利要求27的方法,其中将输注口放置在导管设备上所述第一阻塞元件和第二阻塞元件之间,使得输注口可以将所述剂量的药剂递送至第一阻塞元件和第二阻塞元件之间分离的区段中。

29. 权利要求23的方法,其中所述肿瘤是胰腺肿瘤。

30. 权利要求23的方法,其中在施用所述剂量的放疗后将所述导管插入血管中。

31. 权利要求23的方法,其中在施用所述剂量的放疗后,在预定的时间段后,进行所述剂量的药剂的递送。

32. 权利要求31的方法,其中所述预定的时间段允许所述剂量的放疗阻断靶区域的血管供给。

33. 权利要求31的方法,其中所述的预定时间段为两周至六个月。

34. 权利要求23的方法,进一步包括将一种或多种另外剂量的放疗施用于所述靶区域,其中在一至五周的时间段中施用所述剂量的放疗和另外剂量的放疗,和其中所述剂量的放疗和另外剂量的放疗包括总共20至50戈瑞(Gy)的辐射量。

35. 权利要求34的方法,其中基于肿瘤的一个或多个特征选择所述辐射量,所述一个或多个特征包括以下的至少一个:肿瘤的位置和肿瘤的大小。

36. 权利要求23的方法,其中所述剂量的药剂是第一剂的第一种药剂,并且进一步包括将第二剂的第二种药剂递送至分离的动脉区域。

37. 权利要求36的方法,其中所述第一种药剂是染料而第二种药剂是化疗剂。

38. 权利要求36的方法,其中所述第一种药剂是第一种化疗剂而第二种药剂是不同于第一种化疗剂的第二种化疗剂。

39. 一种方法,包括:

将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤在内的靶区域;

分离靶区域附近的血管区段;

将所述区段的腔内压调节至血管和靶区域之间的间质间隙的压力水平;和

将一定剂量的药剂通过所述导管设备递送至所述区段。

40. 权利要求39的方法,其中使用包括第一阻塞元件和第二阻塞元件的导管设备分离所述血管区段。

41. 权利要求40的方法,其中所述导管设备进一步包括设置成用于测量所述区段的腔内压的压力传感器,并且

其中所述腔内压的调节是基于通过压力传感器进行的测量。

42. 权利要求39的方法,其中腔内压的调节包括将所述区段的腔内压调节至高于靶区域压力的水平,使得在所述区段和靶区域之间形成压力梯度,所述压力梯度设置成用于提高药剂渗透至靶区域中。

43. 待插入血管中的导管设备用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了一定剂量的放疗的包括肿瘤在内的靶区域附近的血管区段的用途,所述导管设备包括第一阻塞元件和第二阻塞元件,其中所述第一阻塞元件和第二阻塞元件是用于分离靶区域附近的血管区段。

44. 系统的用途,所述系统包括:(i) 用于将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤在内的靶区域的辐射源;和(ii) 待插入血管中用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了所述剂量的放疗的靶区域附近的血管区段的导管设备,所述导管设备包括第一阻塞元件和第二阻塞元件,其中所述第一阻塞元件和第二阻塞元件用于分离靶区域附近的血管区段。

45. 权利要求43或44的用途,其中所述药剂是化疗剂。

46. 权利要求45的用途,其中所述化疗剂由选自阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂和苹果酸舒尼替尼的一种或多种化合物组成。

47. 权利要求45的用途,其中所述化疗剂由选自阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-

FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂和苹果酸舒尼替尼的至少两种化合物组成。

48. 权利要求43或44的用途，其中所述导管设备限定了腔和输注口，所述腔与输注口连通并设置成用于将所述剂量的药剂递送至所述区段。

49. 权利要求48的用途，其中将所述输注口放置在导管设备上所述第一阻塞元件和第二阻塞元件之间，使得输注口可以将所述剂量的药剂递送至第一阻塞元件和第二阻塞元件之间分离的区段中。

50. 权利要求43或44的用途，其中所述肿瘤是胰腺肿瘤。

51. 权利要求43或44的用途，其中在施用所述剂量的放疗后，将导管设备插入血管中。

52. 权利要求43或44的用途，其中在施用所述剂量的放疗后，在预定的时间段后，将导管设备用于递送所述剂量的药剂。

53. 权利要求52的用途，其中所述预定的时间段允许所述剂量的放疗阻断靶区域的血管供给。

54. 权利要求52的用途，其中所述的预定时间段为两周至六个月。

55. 权利要求43或44的用途，其中所述靶区域已经施用了一个或多个另外剂量的放疗，其中在一至五周的时间段中施用所述剂量的放疗和另外剂量的放疗，和其中所述剂量的放疗和另外剂量的放疗包括总共20至50戈瑞(Gy)的辐射量。

56. 权利要求55的用途，其中基于肿瘤的一个或多个特征选择所述辐射量，所述一个或多个特征包括以下的至少一个：肿瘤的位置和肿瘤的大小。

57. 权利要求43或44的用途，其中所述剂量的药剂是第一剂的第一种药剂，并且进一步包括将第二剂的第二种药剂递送至分离的动脉区域。

58. 权利要求57的用途，其中所述第一种药剂是染料而第二种药剂是化疗剂。

59. 权利要求57的用途，其中所述第一种药剂是第一种化疗剂而第二种药剂是不同于第一种化疗剂的第二种化疗剂。

60. 导管设备用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了一定剂量的放疗的包括肿瘤在内的靶区域附近的血管区段的用途，所述导管设备设置成用于分离靶区域附近的血管区段，并且将所述区段的腔内压调节至血管和靶区域之间的间质间隙的压力水平。

61. 权利要求60的用途，其中所述导管设备包括第一阻塞元件和第二阻塞元件，其中所述第一阻塞元件和第二阻塞元件用于分离血管区段。

62. 权利要求61的用途，其中所述导管设备进一步包括设置成用于测量所述区段的腔内压的压力传感器，并且其中所述腔内压的调节是基于通过压力传感器进行的测量。

63. 权利要求60的用途，其中腔内压的调节包括将所述区段的腔内压调节至高于靶区域压力的水平，使得在所述区段和靶区域之间形成压力梯度，所述压力梯度设置成用于提高药剂渗透至靶区域中。

64. 待插入血管中的用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了一定剂量的放疗的包括肿瘤在内的靶区域附近的血管区段的导管设备，所述导管设备包括第一阻塞元件和第二阻塞元件，其中所述第一阻塞元件和第二阻塞元件用于分离靶区域附近的血管区段。

65. 权利要求64的导管设备，其中所述药剂是化疗剂。

66. 权利要求65的导管设备,其中所述化疗剂由选自阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂和苹果酸舒尼替尼的一种或多种化合物组成。

67. 权利要求65的导管设备,其中所述化疗剂由选自阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂和苹果酸舒尼替尼的至少两种化合物组成。

68. 权利要求64的导管设备,其中所述导管设备限定了腔和输注口,所述腔与输注口连通并且设置成用于将所述剂量的药剂递送至所述区段。

69. 权利要求68的导管设备,其中将所述输注口放置在导管设备上所述第一阻塞元件和第二阻塞元件之间,使得输注口可以将所述剂量的药剂递送至第一阻塞元件和第二阻塞元件之间分离的区段中。

70. 权利要求64的导管设备,其中所述肿瘤是胰腺肿瘤。

71. 权利要求64的导管设备,其中在施用所述剂量的放疗后,将导管设备插入血管中。

72. 权利要求64的导管设备,其中在施用所述剂量的放疗后,在预定的时间段后,将导管设备用于递送所述剂量的药剂。

73. 权利要求72的导管设备,其中所述预定的时间段允许所述剂量的放疗阻断靶区域的血管供给。

74. 权利要求72的导管设备,其中所述的预定时间段为两周至六个月。

75. 权利要求74的导管设备,其中所述靶区域已经施用了一个或多个另外剂量的放疗,其中在一至五周的时间段中施用所述剂量的放疗和另外剂量的放疗,和其中所述剂量的放疗和另外剂量的放疗包括总共20至50戈瑞(Gy)的辐射量。

76. 权利要求75的导管设备,其中基于肿瘤的一个或多个特征选择所述辐射量,所述一个或多个特征包括以下的至少一个:肿瘤的位置和肿瘤的大小。

77. 权利要求74的导管设备,其中所述剂量的药剂是第一剂的第一种药剂,并且进一步包括将第二剂的第二种药剂递送至分离的动脉区域。

78. 权利要求77的导管设备,其中所述第一种药剂是染料而第二种药剂是化疗剂。

79. 权利要求77的导管设备,其中所述第一种药剂是第一种化疗剂而第二种药剂是不同于第一种化疗剂的第二种化疗剂。

80. 一种系统,其包括(i)用于将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤在内的靶区域的辐射源;和(ii)待插入血管中用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了所述剂量的放疗的靶区域附近的血管区段的导管设备,所述导管设备包括第一阻塞元件和第二阻塞元件,其中所述第一阻塞元件和第二阻塞元件用于分离靶区域附近的血管区段。

81. 权利要求80的系统,其中所述药剂是化疗剂。

82. 权利要求81的系统,其中所述化疗剂由选自阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂和苹果酸舒尼替尼的一种或多种化合物组成。

83. 权利要求81的系统，其中所述化疗剂由选自阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂和苹果酸舒尼替尼的至少两种化合物组成。

84. 权利要求80的系统，其中所述导管设备限定了腔和输注口，所述腔与输注口连通并且设置成用于将所述剂量的药剂递送至所述区段。

85. 权利要求84的系统，其中将所述输注口放置在导管设备上所述第一阻塞元件和第二阻塞元件之间，使得输注口可以将所述剂量的药剂递送至第一阻塞元件和第二阻塞元件之间分离的区段中。

86. 权利要求80的系统，其中所述肿瘤是胰腺肿瘤。

87. 权利要求80的系统，其中在施用所述剂量的放疗后，将导管设备插入血管中。

88. 权利要求80的系统，其中在施用所述剂量的放疗后，在预定的时间段后，将导管设备用于递送所述剂量的药剂。

89. 权利要求88的系统，其中所述预定的时间段允许所述剂量的放疗阻断靶区域的血管供给。

90. 权利要求88的系统，其中所述的预定时间段为两周至六个月。

91. 权利要求80的系统，其中所述靶区域已经施用了一个或多个另外剂量的放疗，

其中在一至五周的时间段中施用所述剂量的放疗和另外剂量的放疗，和

其中所述剂量的放疗和另外剂量的放疗包括总共20至50戈瑞(Gy)的辐射量。

92. 权利要求91的系统，其中基于肿瘤的一个或多个特征选择所述辐射量，所述一个或多个特征包括以下的至少一个：肿瘤的位置和肿瘤的大小。

93. 权利要求80的系统，其中所述剂量的药剂是第一剂的第一种药剂，并且进一步包括将第二剂的第二种药剂递送至分离的动脉区域。

94. 权利要求93的系统，其中所述第一种药剂是染料而第二种药剂是化疗剂。

95. 权利要求93的系统，其中所述第一种药剂是第一种化疗剂而第二种药剂是不同于第一种化疗剂的第二种化疗剂。

96. 一种导管设备，用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了一定剂量的放疗的包括肿瘤在内的靶区域附近的血管区段中，所述导管设备设置成用于分离靶区域附近的血管区段，并且将所述区段的腔内压调节至血管和靶区域之间的间质间隙的压力水平。

97. 权利要求96的用途，其中所述导管设备包括第一阻塞元件和第二阻塞元件，其中所述第一阻塞元件和第二阻塞元件用于分离血管区段。

98. 权利要求97的用途，其中所述导管设备进一步包括设置成用于测量所述区段的腔内压的压力传感器，并且其中所述腔内压的调节是基于通过压力传感器进行的测量。

99. 权利要求96的用途，其中腔内压的调节包括将所述区段的腔内压调节至高于靶区域压力的水平，使得在所述区段和靶区域之间形成压力梯度，所述压力梯度设置成用于提高药剂渗透至靶区域中。

## 治疗癌性肿瘤的方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2017年5月18日提交的发明名称为“治疗癌性肿瘤的方法(Methods for Treating Cancerous Tumors)”的美国临时专利申请No.62/507,962和2017年11月8日提交的发明名称为“治疗癌性肿瘤的方法(Methods for Treating Cancerous Tumors)”的美国非临时专利申请No.15/807,011的优先权和权益,将每篇的公开内容全部按引用并入本文中。

### 背景技术

[0003] 当细胞开始不受控制地分裂时,开始产生癌症。最终,这些细胞形成明显的团块或肿瘤。实体肿瘤是源于通常不包括流体区域的器官或软组织的异常组织的团块。实体肿瘤的一些实例包括:胰腺癌、肺癌、脑癌、肝癌、子宫癌和结肠癌。

[0004] 传统上,已经用手术切除、放疗和/或化疗来治疗肿瘤。手术切除涉及肿瘤组织的去除。放疗使用强能量的波束来杀灭癌细胞并使肿瘤缩小。而化疗涉及使用治疗剂或药物来治疗癌症。但手术切除可能没有完全除去肿瘤。放疗和化疗可以具有不良的全身性副作用,包括极度疲劳、脱发、感染、恶心和呕吐,以及限制其效用的其他情况。最近,直接激活患者的免疫系统来攻击癌细胞已经在治疗某些实体肿瘤中显示出希望,但不是全部。因此,对于目前的治疗的安全性和效率的提高仍然存在着需求。

[0005] 使用局部动脉内治疗,包括经动脉化疗递送(TAC)或经动脉化疗阻塞(TACE),已经显示出对于某些亚组的实体肿瘤在临幊上是有益的。TAC或TACE可以涉及使用血管造影将带有肿瘤的器官成像,分离营养肿瘤或含有肿瘤的器官部分的动脉分支,并且随后以快速浓注方式通过分离的动脉注射化疗剂。局部动脉内治疗允许较高的药物浓度到达肿瘤,克服了与健康组织相比到肿瘤团块的血液流动差的问题。此外,局部动脉内治疗还可以通过在肿瘤细胞膜产生较高水平的药物浓度来利用首过效应,并且因此与非局部灌注相比增强了细胞药物吸收。最后,局部递送可以降低化疗的全身性副作用。

[0006] TAC和TACE的限制之一是需要选择性插管并且分离可以靶向含有肿瘤的器官的最小部分的肿瘤营养血管或动脉分支。但可能难以将药物递送靶向并限于含有肿瘤的器官的小部分同时使癌症治疗实现所需的功效水平。一方面,将药物递送限于小部分的器官可以降低施用的药物对周围健康组织的潜在影响。但另一方面,分离的区域变得太小时,肿瘤的药物吸收水平可能降低并且降低癌症治疗的功效。基于这些限制,非常需要除了和独立于需要插管和分离特定的肿瘤营养血管的营养/供给分支的递送充足剂量的化疗药物的方法。

[0007] 胰腺癌

[0008] 在2016年,胰腺癌列为美国癌症死亡的第四大原因,并且是男性和女性中第十大最常诊断的肿瘤类型。由胰腺癌引起的发病率和死亡的估算分别大约为53,070和41,780(American Cancer Society:Cancer Facts and Figures,American Cancer Society,2016)。基于美国人口变化以及发病率和死亡率变化的预测揭示了,除非可以进行早期诊断

或可以利用更好的治疗选择,否则预期到2020年胰腺癌将从第四变成美国癌症死亡的第二大原因。

[0009] 由于胰腺中的低药物渗透,全身性化疗作为针对胰腺癌的治疗可能是适度有效的,因为全身性灌注的药物只适度地渗透了胰腺,这通常可能提高患者体内的毒性,但对癌症不具有作用。在许多情况中,位于胰腺中的肿瘤位于动脉周围的组织中,但不在可以靶向和分离的动脉区域中。因此,对于生物药剂或药物到达并治疗肿瘤可能是困难的。在实体肿瘤中,由于胰腺的血管少和灌注差的性质,药物递送至胰腺肿瘤尤为困难。胰腺的独特环境导致自身器官组织内降低的药物水平,这降低了依赖于向肿瘤细胞递送的功能性血管系统的全身性化疗的有效性。此外,化疗的作用是浓度依赖性的,而全身性灌注常常导致低浓度。除了治疗胰腺癌中的给药限制,治疗可能产生化疗剂的许多全身性副作用。

[0010] 在降低全身性毒性的同时提高化疗剂对胰腺肿瘤的有效性的尝试中,不同的研究者已经使用传统的血管内导管将药物直接递送至胰腺。由于胰腺及其邻近器官的多余的血液供应的性质,这些最初的尝试受到了限制。胰腺血管的非选择性啮合(engagement)还可能导致化疗剂洗脱至其他邻近器官。大部分到胰腺的动脉分支是小的;因此,通过常规导管选择性啮合这些小的分支是困难的。因此,存在解决这些和其他缺陷的需求。

#### [0011] 肺癌

[0012] 肺癌是另一种难以治疗的致命癌症。肺癌占据了总癌症死亡的23%。长期暴露于香烟烟雾引起80至90%肺癌。不吸烟者占据10至15%肺癌病例,并且这些病例常常归因于遗传因素或其他环境暴露的结合(Vogl, T. J. 等, Seminars in Interventional Radiology, 2013, 30 (2) :176-184)。

[0013] 肺癌的常规治疗取决于癌症的特定病理学、分期和患者的体力状况(例如,呼吸能力)。传统的治疗选择是外科手术、化疗、免疫治疗、放疗和姑息疗法。用于局部递送化疗剂的血管内技术也已经用于治疗肺癌,并且包括如动脉化疗阻塞、支气管动脉输注(BAI)、隔离肺灌注(ILP)和肺溢血(suffusion)这样的癌症治疗。美国批准用于非小细胞肺癌治疗的化疗剂包括甲氨蝶呤、紫杉醇白蛋白稳定纳米颗粒制剂、马来酸阿法替尼、依维莫司、alectinib、培美曲塞二钠、atezolizumab、贝伐单抗、卡波铂、色瑞替尼、crizotinib、雷莫芦单抗、多西他赛、盐酸厄洛替尼、吉非替尼、马来酸阿法替尼、盐酸吉西他滨、帕姆单抗、盐酸氮芥、甲氨蝶呤、酒石酸长春瑞滨、耐昔妥珠单抗、纳武单抗、紫杉醇、雷莫芦单抗和奥西替尼,以及卡波铂-紫杉酚和吉西他滨-顺铂的组合(<https://www.cancer.gov/aboutcancer>)。批准用于治疗小细胞肺癌的药物包括氨甲喋呤、依维莫司、盐酸阿霉素、磷酸依托泊苷、盐酸拓扑替康、盐酸氮芥和拓扑替康(<https://www.cancer.gov/aboutcancer>)。肺癌,如小细胞肺癌,有时候可以用放疗和一种或多种化疗剂的组合来治疗。但其他类型的肺癌,如非小细胞肺癌,可能对目前的化疗剂不敏感。在许多情况中,目前的治疗方法对于提供有意义的治疗或姑息疗法是无效的。因此,需要更有效的用于治疗肺癌肿瘤的方法。

#### [0014] 脑癌

[0015] 恶性神经胶质瘤构成成人中原发性恶性脑肿瘤的高达80%。在这些中,胶质母细胞瘤是最致命的,并且占全部恶性神经胶质瘤的82% (Suryadevara, C. M. 等, Surg. Neurol. Int., 2015, 6 (1) :S68-S77)。目前的护理标准包括手术切除,接着是辅助的外

束放疗和使用药物(如替莫唑胺)的化疗。常规治疗是非特异性的,并且常常导致健康脑组织的不幸破坏。这些治疗可能是不适合的并且只产生十二至十五个月的中值整体存活期。此外,胶质母细胞瘤的侵袭性特性使得完全切除是困难的,并且最初治疗后神经胶质母细胞瘤可能复发。恶性神经胶质瘤还是高度血管化的肿瘤,并且它们独特的调控血管生成的能力促进了它们对抗已知治疗的抵抗力。

[0016] 恶性神经胶质瘤,包括多形性胶质母细胞瘤,已经用动脉间化疗来治疗。通常,将导管插入股动脉并且结束于颈动脉,同时还将分开的微导管插入股动脉并用于探查营养肿瘤的特定血管,用于化疗剂的给药(Burkhardt, J-K. 等, Interventional Radiology, 2011, 17:286-295)。但这样的方法不总是有效并且可以改进。

[0017] 肝癌

[0018] 肝癌是另一种难以治疗的特征在于实体肿瘤的癌症。在2016年,估计美国有39,230名成人(28,410男性和10,820女性)将被诊断为原发性肝癌。肝癌通常还转移至身体的其他部位。估计这年将有27,170例死于该疾病(18,280男性和8,890女性)。肝癌是男性中的第十大常见癌症和第五大癌症死亡原因。还是女性中第八大癌症死亡原因(American Cancer Society:Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 2016)。与美国相比时,肝癌在非洲和东亚内的发展中国家中常见得多。患有肝癌的人的一年存活率为44%。五年存活率为17%。对于43%早期诊断的人,五年存活率为31%,同时如果癌症已经扩散至周围组织或器官和/或区域淋巴结,五年存活率仅有11%。如果癌症已经扩散至身体的远端部位,5年存活率仅为3% (<http://www.cancer.net/cancer-types/liver-cancer/statistics>)。

[0019] 目前,患有肝细胞癌和肝硬化的患者常常使用非特异性经动脉治疗来治疗,使用将治疗直接递送至肝中的技术(Lewandowski, R.J. 等, Radiology, 2011, 259 (3):641-657)。医生使用股动脉来获得肝动脉的入口,肝动脉是营养肝脏的两条血管之一。经动脉治疗,如TACE,涉及将化疗剂直接递送至肝脏,接着是将化疗剂阻塞的过程。在这种治疗中,将稠的油性物质(例如,碘化油(Lipiodol))与化疗剂(例如,氟尿苷、甲苯磺酸索拉非尼,或顺铂、丝裂霉素和阿霉素的混合物)混合,并在放射导引下通过导管直接注入供给肿瘤的动脉中。碘化油,或其他颗粒,帮助在肿瘤内包含化疗剂并阻断更多的血流,由此截断肿瘤的食物和氧供给。使用充满阿霉素的珠子的TACE将珠子直接递送至肝脏,其随着时间缓慢释放化疗剂并且还阻断至肿瘤的血流。在相似的治疗中,通过导管将放射性钇珠递送至肝动脉。珠子将放射递送至肿瘤,这杀灭了肿瘤细胞,但是肝脏的其他未计划区域也受到了放射,导致不合需要的健康组织的破坏。因此,需要改进目前的治疗方法。

[0020] 子宫癌

[0021] 在2016年,在美国估算有60,050名女性被诊断为子宫内膜癌,估算发生了10,470例死亡(<http://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics>)。子宫癌是美国女性的第四大常见癌症。子宫内膜癌的发病率渐增,主要是由于肥胖的增加,这是这种疾病的重要风险因素。这是美国女性第六大癌症死亡原因,5年存活率为82%。

[0022] 同期化放疗(CCRT)是用于局部晚期宫颈癌的主要治疗。新辅助化疗(NAC)被广泛使用,直至CCRT成为标准,并且已经报道了冲突的结果。新辅助动脉内化疗(IANAC)是另一种用于递送NAC的方法,作为全身性化疗的替代方案。已经报道了IANAC实现了全身性化疗

或CCRT无法获得的有益结果。Kawaguchi等报道了对于IIIB期宫颈癌,使用顺铂的IANAC,接着根治性子宫切除术或放疗,获得了与同期放化疗相似的结果(Kawaguchi等,World Journal of Oncology,2013,4(6):221-229)。美国批准用于治疗宫颈癌的药物包括贝伐单抗、博来霉素和盐酸拓扑替康,以及组合吉西他滨-顺铂。子宫内膜源的子宫癌可以用例如醋酸甲地孕酮来治疗。但目前的治疗方法可能导致化疗剂的许多全身性副作用。期望具有靶向子宫肿瘤的特异性方式。

[0023] 结肠癌

[0024] 在美国,对于所有组合的成人,结直肠癌是每年诊断的第四大常见癌症。分开地,其是男性中的第三大常见癌症和女性中的第三大常见癌症。在2016年,美国估计有134,490名成人被诊断为结直肠癌,95,270例新的结肠癌病例和39,220例新的直肠癌病例。估计2016年有49,190例死亡(26,020名男性和23,170名女性)归因于结肠或直肠癌。结直肠癌是美国第二大癌症死亡原因,尽管早期检测时,常常可以治愈。从20世纪80年代中期开始,这种类型癌症的死亡率逐渐降低,可能是因为早期诊断的提高。结直肠癌的5年存活率为65%,而10年存活率为58% (<http://www.cancer.net/node/18707>)。

[0025] 可能时,结直肠肿瘤的手术切除是选择的治疗,因为其可以完全消除癌症。然而,转移至其他器官,特别是肝脏和肺,是常见的,并且明显使得结肠和直肠癌的治疗变得复杂。因此期望具有治疗存在于身体其他器官中的转移性结肠和直肠癌的方法。美国批准用于治疗结肠癌的药物包括贝伐单抗、盐酸伊立替康、卡培他滨、西妥昔单抗、雷莫芦单抗、奥沙利铂、5-FU、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸钙、曲氟尿苷、盐酸替吡嘧啶、奥沙利铂、帕尼单抗、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、ziv-阿柏西普,以及组合capox、folfiri-贝伐单抗、folfiri-西妥昔单抗、FU-LV、xeliri和xelox。

## 发明内容

[0026] 本文中描述了涉及例如治疗癌性肿瘤的装置和方法。在一些实施方案中,所述方法包括:a)首先施用一个疗程的靶向包括实体肿瘤的区域的放疗;b)其次等待一段时间,使得放疗对所述区域中的微血管起作用;和c)第三将治疗有效剂量的化疗剂给药于实体肿瘤附近的分离的动脉部分。

[0027] 在一些实施方案中,所述方法包括:a)首先将靶向剂量放疗施用于包括实体肿瘤的区域;b)其次等待一段时间;c)第三分离含有癌性肿瘤的区域,例如,通过分离肿瘤附近的动脉区段;和d)第四给药局部治疗有效剂量的化疗剂。

[0028] 在一些实施方案中,所述方法包括:a)将一个疗程的放疗施用于包括实体肿瘤的区域;b)分离最接近肿瘤的脉管系统的近端和远端部分,产生分离的动脉区段;c)将分离的动脉区段的腔内压降至间质组织的水平;和d)给药治疗有效剂量的化疗药物。在一个实施方案中,所述方法包括在施用放疗疗程步骤后等待一段时间的附加步骤。

[0029] 在一些实施方案中,所述方法包括将放疗递送至包括肿瘤的靶区域;并将导管设备插入动脉中,其中所述导管设备包括第一阻塞元件、第二阻塞元件和主体,所述主体限定与输注口流体连通的内腔。所述输注口放置在第一阻塞元件和第二阻塞元件之间。将第一阻塞元件和第二阻塞元件移动至位于靶区域附近的动脉区域。将第一阻塞元件和第二阻塞元件展开,以分离位于靶区域附近的动脉区域。随后将一定剂量的化疗剂通过内腔和输注

口递送至分离的动脉区域。化疗剂从分离的动脉区域渗透至包括肿瘤在内的靶区域。

[0030] 在一些实施方案中,所述方法包括将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤在内的靶区域;将导管设备插入血管中,所述导管设备包括第一阻塞元件和第二阻塞元件;使用第一阻塞元件和第二阻塞元件分离靶区域附近的血管区段;并将一定剂量的药剂通过导管设备递送至所述区段。

[0031] 在一些实施方案中,所述方法包括将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤的靶区域;分离靶区域附近的血管区段;将所述区段的腔内压调节至血管和靶区域之间的间质间隙的压力水平;并将一定剂量的药剂通过导管设备递送至所述区段。

[0032] 在一些实施方案中,公开了待插入血管中的导管设备用于将一定剂量的药剂递送至靶区域附近的血管区段的用途,所述靶区域包括已经施用了一定剂量的放疗的肿瘤。所述导管设备可以包括第一阻塞元件和第二阻塞元件,其中所述第一阻塞元件和第二阻塞元件用于分离靶区域附近的血管区段。

[0033] 在一些实施方案中,公开了系统的用途,所述系统包括: (i) 用于将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤在内的靶区域的放射源;和 (ii) 待插入血管中用于将一定剂量的药剂递送至已经施用所述剂量的放疗的靶区域附近的血管区段的导管设备。所述导管设备可以包括第一阻塞元件和第二阻塞元件,其中所述第一阻塞元件和第二阻塞元件用于分离靶区域附近的血管区段。

[0034] 在一些实施方案中,公开了导管设备用于将一定剂量的药剂递送至包括已经施用了一定剂量的放疗的肿瘤的靶区域附近的血管区段的用途。所述导管设备可以分离靶区域附近的血管区段并将区段的腔内压调节至血管和靶区域之间的间质间隙的压力水平。

[0035] 在一些实施方案中,公开了待插入血管中用于将一定剂量的药剂递送至包括已经施用了一定剂量的放疗的肿瘤的靶区域附近的血管区段的导管设备。所述导管设备可以包括第一阻塞元件和第二阻塞元件,其中所述第一阻塞元件和第二阻塞元件用于分离靶区域附近的血管区段。

[0036] 在一些实施方案中,公开了一种系统,其包括: (i) 用于将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤在内的靶区域的放射源;和 (ii) 待插入血管中用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了所述剂量的放疗的靶区域附近的血管区段的导管设备。所述导管设备可以包括第一阻塞元件和第二阻塞元件,其中第一阻塞元件和第二阻塞元件用于分离靶区域附近的血管区段。

[0037] 在一些实施方案中,公开了用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了一定剂量的放疗的包括肿瘤在内的靶区域附近的血管区段的导管设备。所述导管设备可以分离靶区域附近的血管区段并将区段的腔内压调节至血管和靶区域之间的间质间隙的压力水平。

[0038] 在一些实施方案中,公开了用于肿瘤治疗中的包含选自以下的一种或多种化合物的化疗剂:阿霉素(doxorubicin)、盐酸厄洛替尼(erlotinib hydrochloride)、依维莫司(everolimus)、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、丝裂霉素C(mitomycin C)、mitozytrex、突变霉素(mutamycin)、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼。可以在施用于肿瘤周围的组织的一个放疗疗程后,在足以使得放疗降低或阻断组织血液供应的时间段后,给予所述化疗剂。

[0039] 在一些实施方案中,公开了用于肿瘤治疗的包含选自以下的一种或多种化合物的化疗剂:阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼。可以将一个疗程的放疗施用于组织后,将所述化疗剂给药于肿瘤周围的组织附近的血管。

[0040] 在一些实施方案中,一种方法包括将一个疗程的放疗施用于肿瘤周围的组织;将导管设备插入血管中,所述导管设备包括至少一个阻塞元件;使用至少一个阻塞元件分离组织附近的血管区段;以及将化疗剂通过导管设备递送至所述区段。

[0041] 在一些实施方案中,一种方法包括在第一个时间将一定剂量的放疗施用于包括肿瘤的靶组织;以及在第二个时间将一定剂量的化疗剂递送至靶组织,第二个时间在第一个时间后的一段时间,所述剂量的放疗有效地减少了所述时间段期间靶组织内的微脉管系统。

[0042] 在阅读以下的说明书和权利要求时,本领域技术人员将清楚本发明的其他目的。

## 附图说明

[0043] 本专利或申请文件含有至少一幅颜色绘制的图。带有彩色附图的本专利或专利申请公开的拷贝将在应要求并且支付必需的费用时由局提供。

[0044] 图1是根据实施方案,放置在血管内的导管设备的图示。

[0045] 图2是根据本文中所述的实施方案,说明了用于治疗癌性肿瘤的方法的流程图。

[0046] 图3是根据实施方案,显示了同时正经历治疗的血管中随着时间的压力变化(mmHg)的图。

[0047] 图4A是根据实施方案,放置在血管内的以膨胀构造显示的导管设备的示意图。

[0048] 图4B是根据实施方案,输注的药剂分散至血管周围的组织中的示意图。

[0049] 图5是根据本文中所述的实施方案,说明用于治疗癌性肿瘤的方法的路程图。

[0050] 图6A是没有施用放疗,输注的药剂分散至血管周围的组织中的图示,而图6B是根据本文中所述的实施方案,施用了放疗,输注的药剂分散至血管周围的组织中的图示。

[0051] 图7是根据本文中所述的方法,经历治疗后胰腺肿瘤的图像。

[0052] 图8是根据实施方案,显示了输注的药剂通过微脉管系统渗透至血管周围的组织中的图像。

[0053] 图9是比较了根据本文中所述的不同方法治疗的患者的存活率的图。

[0054] 图10是比较了根据本文中所述的不同方法治疗的患者的存活率的柱形图。

[0055] 图11是根据实施方案,放置在患者的股骨沟区中的血管中的导管设备的图像。

[0056] 图12是根据实施方案,显示出经历治疗后输注的药剂渗透至血管周围的组织中的图像。

[0057] 图13是根据本文中所述的实施方案,说明了用于治疗肿瘤的方法的流程图。

[0058] 图14是根据本文中所述的实施方案,施用于包括肿瘤的靶组织的放疗的示意图。

[0059] 图15是根据本文中所述的实施方案,递送至包括肿瘤的靶组织的一定剂量的化疗剂的示意图。

[0060] **发明详述**

[0061] 本申请不限于所述的特定方法或特定组合物。还理解本文中所用的术语只是用于描述特定实施方案的目的，并且不是用于限制，因为本申请的范围只受所附权利要求及其等同方案的限制。

[0062] 除非另外限定，本文中使用的技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。尽管与本文中所述那些相似或等同的任何方法和材料可以用于本申请的实施或测试中，但现在描述优选的方法和材料。

[0063] 如本文中和所附权利要求中使用的，单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”，包括复数指代物，除非上下文明确另外指出。因此，例如，术语“化疗剂”用来表示单一的化疗剂或化疗剂的组合，“一个疗程的放疗”用来表示一个或多个疗程的放疗，或其组合；术语“药剂”用来表示单一的药剂或药剂的组合，诸如此类。

[0064] 根据本发明公开内容中使用的，以下术语，除非另外说明，应当理解为具有以下含义：

[0065] 词语“近侧(端)”或“远侧(端)”分别表示更接近和远离将医疗器械插入患者中的操作者(例如，外科医生、医师、护士、技术人员等)的方向，首先将设备的尖端(即，远端)插入患者的身体内。因此，例如，首先插入患者身体内的植入物末端将是植入物的远端，而最后进入患者身体内的植入物末端将是植入物的近端。

[0066] 癌性肿瘤的动词“治疗(treat)”、动名词“治疗(treating)”和名词“治疗(treatment)”是指降低癌症的症状的频率(包括将其完全消除)，避免癌症的发生，和/或降低癌症症状的严重性。

[0067] “治疗有效量”和“治疗有效剂量”表示给药于患者用于治疗癌性肿瘤时，足以实现这样的治疗效果的化合物的含量或剂量。“治疗有效量”或“治疗有效剂量”将根据例如化合物、肿瘤的大小以及待治疗患者的年龄、体重等而改变。

[0068] **发明概述**

[0069] 本发明申请提供了用于治疗或减轻实体癌性肿瘤的方法，其中首先将一个疗程的靶向的放疗施用于包括一个或多个肿瘤的区域。允许经过一段时间，使得放疗实现减小肿瘤的作用。放疗还可以减少包括肿瘤的区域中的组织中的微脉管系统。这个时间段后是将治疗有效量的化疗剂给药于实体肿瘤附近的分离的动脉部分。可以通过分离最接近肿瘤的脉管系统的近侧和远侧部分来实现动脉部分的分离，由此随后将腔内压降至间质组织的水平。随后可以通过输注给药治疗有效剂量的化疗剂。放疗后接着适当给药的化疗的组合是互补的，并且联合时具有协同的临床效果。

[0070] 包括TAC和TACE的化疗的动脉内递送已经显示出在某些实体肿瘤的治疗中是有效且安全的。有效的TAC或TACE的前提条件是附近的动脉血管和(更常见的)营养肿瘤自身的血管的选择性啮合。营养或分支血管的精确啮合仍然是扩展TACE和TAC在实体肿瘤中的使用的主要限制，包括但不限于胰腺癌。出于各种原因，供给肿瘤或相关组织的动脉的分离可能是个技术挑战，例如，a) 存在非专用的供给那些特定组织的单个血管的器官；b) 动脉的侧支和末梢支可能引起到超过目标区域以外的组织和器官的侧支流；和c) 肿瘤营养血管对于通过血管造影的检测而言可能太小；和d) 营养分支/动脉不能插管。

[0071] 为了解决这些问题，本文中公开的方法可以涉及将放疗施用于包括肿瘤的区域。

放疗可以减少包括肿瘤的区域中的组织中的微脉管系统。放疗后,使用双气囊导管分离最接近肿瘤的脉管系统(例如,动脉)的近侧和远侧部分。排除侧支和末梢支,这防止了药物洗脱。组织中的微脉管系统的减少降低了药物的洗脱。分离的动脉区段中的两个气囊膨胀时,腔内压降至间质组织的水平(通常,10–20mmHg)。治疗剂,如,例如,化疗药物,可以输注至分离的动脉区段中。分离的区域中的化疗药物的输注,没有任何大径流量,导致分离的脉管区段中至少约30mmHg的腔内压的升高。压力梯度迫使输注的药剂穿过动脉壁并进入周围组织中,尤其是血管壁周围的血管滋养管,随后治疗剂流入组织中。这种技术在本文中称为“经动脉微灌注(trans-arterial micro-perfusion)”或TAMP。

[0072] 根据本文中所述的某些实施方案,TAMP不依赖于肿瘤动脉供给或营养血管的血管造影鉴别和套管插入,并且因此克服了目前的技术的缺陷。在TAMP中,药物在进入外膜和间质组织前通过动脉壁(例如,血管内皮和血管中层)。获得的间隙浓度依赖于药物通过动脉壁流入组织中以及通过组织区域和静脉系统中的毛细血管的间质组织的药物流出。因此,可以通过使用上述方法提高流入和降低流出来提高局部的组织浓度。决定药物通过TAMP的流入的输注参数包括,但不限于,气囊之间获得的腔内压,腔内药物浓度和输注的持续时间。通过改变这些参数,可以改变药物流入和间隙浓度。

[0073] 在一些实施方案中,导管设备,如2014年6月2日提交的发明名称为“用于将治疗物质递送至靶动脉的设备、方法和试剂盒(Devices, methods and kits for delivery of therapeutic materials to a target artery)”的美国专利申请No.14/293,603,现在授权为美国专利No.9,457,171和2015年12月3日提交的发明名称为“闭塞导管系统及使用方法(Occlusion catheter system and methods of use)”的美国专利申请No.14/958,428中描述的那些(将其公开内容按引用并入本文中),可以使用和/或改进用于与本文中所述的TAMP技术一起使用。图1描绘了实例导管设备100。该导管设备100包括第一阻塞元件102和第二阻塞元件104。所述阻塞元件102、104可以是任何合适的设置成用于选择性地限制、阻断、阻塞或另外堵塞其中放置阻塞元件102、104的体腔(例如,动脉)的设备或机械装置。例如,在一些实施方案中,阻塞元件102、104可以是可充气气囊或可以在折叠(例如,放气)构造和扩张(例如,充气)构造之间转换的类似构造。第一阻塞元件102可以结合第一导管的远端部分,而第二阻塞元件104可以结合第二导管的远端部分。或者,在一些实施方案中,第一阻塞元件102和第二阻塞元件104可以在沿着导管的不同点结合单个导管。所述导管设备100可以用于分离第一阻塞元件102和第二阻塞元件104之间限定的空间内的体腔(例如,动脉)的区段120。在分离区段120后,可以在分离的区段120内进行程序,如,例如,将治疗剂递送至分离的区段120和周围的组织110。

[0074] 尽管将导管设备100描绘为具有两个阻塞元件102、104,可以与本文中公开的方法一起使用的其他导管设备可以按照需要包括单个阻塞元件或超过两个阻塞元件(例如,三个阻塞元件),来分离体腔的一部分。例如,具有单个阻塞元件的导管设备可以用于分离脉管的闭合或末端邻近或附近的脉管部分。或者,具有三个或更多个阻塞元件的导管设备可以用于分离分裂成一个或多个分支的脉管区段。

[0075] 图2说明了用于进行TAMP程序的方法200。所述方法包括在202,将导管(例如,导管设备100)引入哺乳动物体内至体腔(例如,动脉)中。在204,导管可以前进至靶区域,并在206,用于分离靶区域。在一些实施方案中,导管可以包括两个阻塞元件(例如,阻塞元件

102、104)，其可以展开(例如，膨胀)，以分离体腔区段，将该区段从其侧支和末梢支排除。例如，在207，可以将第一阻塞元件(例如，远侧阻塞元件)膨胀，并在208，将第二阻塞元件(例如，近侧阻塞元件)膨胀。在阻塞元件展开后，在210，可以通过导管设备的注射口将药剂注射至放置在两个阻塞元件之间的分离区段中。在一些实施方案中，所述导管可以包括单个阻塞元件，并且所述单个阻塞元件可以用于分离体腔区段，如末端或尽头附近的脉管部分。在一些实施方案中，可以将对照染料注入分离的区段中，并且可以观察周围区域，以确定所述区段是否已经被正确分离。例如，通过输注口注入对照剂可以确保没有将额外的脉管或体腔包括在分离的区域中。如果需要，可以移动导管并重复程序，直至临床医生可以确认导管被正确放置。确认导管放置后，可以将治疗细胞/生物制品/药剂通过输注口引入分离的区段中。

[0076] 图3用图说明了随着TAMP程序的进行(例如，方法200)，体腔(例如，动脉)中的压力(mmHg)怎样随着时间变化。如图3中所示，第一球囊或阻塞元件膨胀时，体腔内的压力下降，并持续下降直至第二球囊或阻塞元件膨胀。随后将药剂(例如，对照染料、治疗剂)输注至通过第一球囊和第二球囊分离的区段中时，压力升高。

[0077] 图4A和4B用图描绘了在体腔310(例如，动脉)内放置的导管设备300和输注的药剂360通过体腔310分散至周围组织中的实例。根据本文中所述的方法(例如，方法200)，输注的药剂360可以注射至分离的区段320中并使其通过例如浓度梯度输注至周围的组织中。如图4B中所示的，输注的药剂360可以通过体腔310的壁312输注至周围组织中。如所示的，药剂360的浓度随着与分离的体腔310区段320的距离(以毫米(mm)显示)增加而降低。

[0078] 结合上述技术，如果可以降低化疗药物的组织流出，则可以有利地提高分离的体腔区段附近的药物浓度。在这个区域中分离肿瘤时，提高的浓度可以提高化疗药物对肿瘤的作用。可以降低组织流出的一种技术是在治疗前对组织进行辐射(放疗)。放疗可以减少含有癌性肿瘤的组织中的组织微脉管系统。因此，减少组织微脉管系统的在先放疗与TAMP相结合可以具有协同作用。在治疗前结合癌性组织的放疗步骤，等待两周或更长时间，使脉管系统减少，接着使用TAMP技术，以在最接近肿瘤的体腔(例如，动脉)的分离区段中递送化疗剂，产生单独使用TAMP技术所没有的协同作用。

[0079] 本文中所述的方法可以用于治疗从任何身体器官产生的实体癌性肿瘤，在所述器官中，肿瘤具有由可分离的体腔(例如，动脉)提供的其自身或附近的血液供给。可以使用本文中所述的方法治疗的癌症的实例可以是，但不限于，胰腺癌、肺癌、肝癌、子宫癌、结肠癌或脑癌。

[0080] 例如，本文中所述的装置和方法可以用于分离患者胰腺中的靶向区域。研究已经表明在TAMP治疗前的放疗疗程在患有局部晚期胰腺癌的患者中具有显著的临床益处。联合这两种方法导致中值存活显著的提高、肿瘤标志物的降低和肿瘤体积的缩小。通过本文中所述的方法给予的相似联合治疗在其中认为TAMP可以作为治疗选择的其他器官和组织区域中的实体肿瘤中可以具有临床益处。这样的肿瘤包括，但不限于，胰腺肿瘤、肺肿瘤、脑肿瘤、肝肿瘤、子宫肿瘤和结肠肿瘤。

[0081] 在一些实施方案中，治疗癌性肿瘤的方法可以涉及：首先施用靶向包括实体癌性肿瘤的组织的放疗疗程；其次等待一段时间，使得放疗对脉管系统的破坏作用奏效；和第三将治疗有效剂量的化疗剂给药于实体肿瘤附近的体腔的分离区段。靶向的实体肿瘤可以

是,例如,胰腺肿瘤、肺肿瘤、脑肿瘤、肝肿瘤、子宫肿瘤或结肠肿瘤。对靶向的组织区域施用放疗可以包括,例如在大约1至25个节段(session)中在大约一至五周内递送大约20至50Gy的辐射。放疗的施用和化疗剂的给药之间的时间段可以选择,以最大化肿瘤周围的组织的血液供应阻断。根据各种因素,包括特定的放疗疗程和特定的组织区域或器官,这个时间段可以例如是大约一至六个月,短如两周,或长如六个月。合适的化疗剂的实例包括阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼,或这些药物的组合。在一些实施方案中,可以通过使用导管设备来分离癌性肿瘤附近的部分体腔以递送化疗剂。在一些实施方案中,所述导管设备可以用于提高体腔的分离部分中的腔内压,以获得提高的组织渗透。

[0082] 在一些实施方案中,治疗癌性肿瘤的方法可以涉及:首先将靶向剂量的放疗施用于包括实体肿瘤的组织;其次等待一段时间;第三分离含有癌性肿瘤的区域;和第四给药局部治疗有效剂量的化疗剂。与本文中所述的其他方法相似,靶向的实体肿瘤可以是,例如,胰腺肿瘤、肺肿瘤、脑肿瘤、肝肿瘤、子宫肿瘤或结肠肿瘤。对靶向的组织区域施用放疗可以包括,例如在大约1至25个节段中在大约一至五周内递送大约20至50Gy的辐射。放疗的施用和化疗剂的给药之间的时间段可以选择,以最大化肿瘤周围的组织的血液供应阻断。根据各种因素,包括特定的放疗疗程和特定的组织区域或器官,这个时间段可以例如至少一个月。所述分离的区域可以是例如肿瘤附近的动脉。在一些实施方案中,导管设备可以用于分离所述区域。所述导管设备可以用于提高分离的动脉中的腔内压。所述分离的区域可以是,例如涉及肿瘤的组织区域。合适的化疗剂的实例包括阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼,或这些药物的组合。

[0083] 在一些实施方案中,治疗癌性肿瘤的方法可以涉及:将一个放疗疗程施用于包括实体肿瘤的组织;分离最接近肿瘤的脉管系统的近侧和远侧部分,以产生分离的动脉区段;将分离的动脉区段的腔内压降至间质组织的水平;和给药治疗有效剂量的化疗药物。放疗疗程可以降低化疗药物的组织流出。在一些实施方案中,可以使用放置来排除动脉的侧支和末梢支的双球囊导管来分离所述脉管系统。所述化疗药物可以通过高于间隙压力的腔内压的升高产生的压力梯度穿过动脉壁并进入周围组织中。在一些实施方案中,所述方法可以在施用放疗疗程的步骤后另外包括等待一段时间。放疗的施用和化疗剂的给药之间的时间段可以选择,以最大化肿瘤周围的组织的血液供应阻断。例如,根据各种因素,包括特定的放疗疗程和特定的组织区域,这个时间段可以为至少两周。靶向的实体肿瘤可以是,例如,胰腺肿瘤、肺肿瘤、脑肿瘤、肝肿瘤、子宫肿瘤或结肠肿瘤。化疗药物可以是,例如,单一化疗药物或化疗药物的组合。

[0084] 图5是说明了涉及使用放疗的治疗肿瘤的方法500的流程图。特别地,所述方法涉及在502,将一个疗程的放疗施用于靶区域。例如,可以在一段时间内(例如,几天至六个月)在多个节段中(例如,1-25个节段),将一定量的放疗(例如,20-50Gy)施用于患者。靶区域可以是包括肿瘤的组织区域。所述方法随后任选包括在504,等待一段时间,使得放疗将靶区

域中的组织的血液供应阻断。

[0085] 所述方法500进一步包括在506,将导管(例如,导管设备100)引入哺乳动物体内至体腔(例如,动脉)中。在508,导管可以前进至靶区域,并且在510,用于分离靶区域。在一些实施方案中,所述导管可以包括两个阻塞元件(例如,阻塞元件102、104),其可以展开(例如,膨胀),以分离体腔区段,将该区段从其侧支和末梢支排除。阻塞元件展开后,在512,可以将药剂通过导管设备的注射口注入位于两个阻塞元件间的分离区段中。在一些实施方案中,可以将对照染料注入分离的区段中,并且可以观察周围区域,以确定所述区段是否已经被正确分离。例如,通过输注口注入对照剂可以确保没有将额外的脉管或体腔包括在分离的区域中。如果需要,可以移动导管并重复程序,直至临床医生可以确认导管被正确放置。确认导管放置后,可以将治疗细胞/生物制品/药剂通过输注口引入分离的区段中。

[0086] 在一些实施方案中,施用放疗的步骤(502)可以在将导管引入哺乳动物体内(506)、将导管前进至靶区域(508)、分离靶区域(510)和/或将治疗剂注入靶区域(512)的步骤之中和/或之后进行。在一些实施方案中,方法500的一个或多个步骤可以在方法500的其他步骤之前、之中和/或之后重复。

[0087] 图6A和6B用图说明了放疗对体腔610的分离区段620周围的组织中的血管滋养管微脉管系统的作用。通过减少微脉管系统,使用本文中所述的方法(如,例如,TAMP)将药物递送至所述区域时,放疗降低了药物洗脱并且提高了药物组织浓度。图6A描绘了放疗前,体腔610的分离区段620周围的组织区域。图6B描绘了放疗后的组织区域。放疗后,微脉管系统连接632(例如,从分离区段620延伸至静脉系统630的微脉管)的数量减少,由此允许更高浓度的输注药物660保持在所述组织区域中。

[0088] 如图6A和6B中所绘,导管设备600可以用于将输注药物660递送至靶区域。所述导管设备600可以与本文中所述的其他导管设备(例如,导管设备100和导管设备300)相似。例如,所述导管设备600可以具有第一阻塞元件602和第二阻塞元件604,其分别结合第一导管601和第二导管603的远端部分。所述导管设备600还包括用于将输注药物660递送至第一阻塞元件602和第二阻塞元件604之间的分离区段620的口605。一旦输注药物660被递送至分离区段620,其可以通过体腔610的壁612进入周围组织中。

#### [0089] 放疗

[0090] 在本文中所述的方法中,放疗可以包括,例如,通过X-射线、 $\gamma$ 射线、质子束或其他合适来源递送的外部束放疗。放疗通过破坏控制细胞怎样生长和分裂的遗传物质而损伤细胞。尽管健康和癌细胞都被放疗损伤,但放疗的目标是尽可能少地破坏正常的健康细胞。本文中所述的放疗可以尽可能窄地靶向待治疗的实体肿瘤或紧密围绕实体肿瘤的组织。

[0091] 通常,基于显示患者肿瘤及其周围的正常区域的位置的详细图像扫描,针对患者单独定制放疗计划。身体不同部位中的正常组织可以安全接收的辐射量是本领域技术人员已知的。计算机断层(CT)扫描是最频繁使用的,但磁共振成像(MRI)、正电子成像术(PET)和超声波扫描也可以使用。放射肿瘤学医生确定将要治疗的确切区域、待递送至肿瘤的总辐射剂量、对于肿瘤周围的正常组织将允许多少剂量和辐射递送的最安全角度(途径)。用于癌症治疗的辐射剂量以Gy测量,其是一千克人组织吸收的辐射能量的量的测量。杀灭不同类型的癌细胞需要不同剂量的辐射(radiation,或译为放疗、放射)。患者可以在几周过程中的每日治疗节段中接受外部束放疗。节段的数量取决于许多因素,包括将要给予的总辐

射剂量。例如,每天可以给予由总的计划的辐射剂量的一部分构成的一个剂量。在不同的情况下,一天可以给予两次治疗。

[0092] 如本领域技术人员所知的,适用于本发明的方法中的放疗疗程将取决于待治疗的特定癌性肿瘤。针对任何特定个体的特定剂量的放射、放射的持续时间和治疗的数量将取决于各种因素,包括癌症的类型、肿瘤的大小以及患者的年龄和病史,包括,例如,之前接受的放射量。同步化疗也可能影响所给予的放射的剂量。

[0093] 治疗胰腺癌时,例如,放疗的疗程可以是在大约一至五周内在一至25个节段中递送大约20至50Gy放射。或者,可以在大约一周的时间段内给予两至五个放射节段。对于某些类型的癌症,递送的放疗量可以低如一Gy。在优选实施方案中,放疗的疗程可以为在大约四至五周内在大约22至25个节段中递送大约40至50Gy。如本领域技术人员已知的,本文中所述的方法中有用的放疗量是阻断目标实体肿瘤的血液供应需要的量,由此允许有利地使用TAMP技术。

[0094] 在本文中所述的方法中,施用放疗后,在施用化疗(例如,化疗剂)之前,医生可以等待一段时间,使得肿瘤组织死亡(例如,坏死)或变成血液供应被阻断的。例如,可以在将一个疗程的放疗施用于肿瘤周围组织后,在足以使得放疗降低或阻断组织血液供应的时间段后,给药用于肿瘤治疗中的化疗剂。可替换地或另外地,将一个疗程的放疗施用于组织后,可以将用于肿瘤治疗中的化疗剂给药于肿瘤周围的组织附近的血管。

[0095] 在一些实施方案中,可以选择这个时间段,以最大化实体肿瘤和/或含有实体肿瘤的组织的血液供应阻断。在一些实施方案中,可以选择这个时间段,以基于足量的血液供应阻断最大化化疗的效果。例如,在一些实施方案中,组织微脉管系统的减少可以通过降低药物洗脱增强之后递送的化疗剂的功效。在某些情况中,在施用化疗前流逝的这个时间段可以为至少一个月。在其他情况中,所述时间段大约为两周至六个月。

#### [0096] 化疗药

[0097] 可以基于待治疗的特定实体癌性肿瘤,来选择特定的化疗药。例如,以下的化疗剂和其他可以用于胰腺癌的治疗中:阿霉素、盐酸厄洛替尼、依维莫司、5-FU、氟尿嘧啶、folfirinox、盐酸吉西他滨、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、盐酸伊立替康脂质体、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素C、mitozytrex、突变霉素、奥沙利铂、紫杉醇、紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂或苹果酸舒尼替尼。在一些实施方案中,可以使用药剂的组合。例如,治疗胰腺癌时,可以使用盐酸吉西他滨(**Gemzar®**)和紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂(**Abraxane®**)。

[0098] 上述化疗剂可以从许可提供这些药剂用于人使用的各种公司来源获得。非专利化疗药的通用制剂通常可从各种制造商获得。这些许可的供应商的清单可以从美国食品药品管理局的“经批准的具有治疗评价的药品”,俗称“橙皮书”(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>)获得。专利化疗药通常可以从一个制造商获得,也是在橙皮书中可认明的。例如,**Gemzar®**的公司来源是Eli Lilly and Company(Indianapolis, IN)和Celgene Corporation(Summit, NJ) supplies **Abraxane®**。

[0099] 本文中所述的方法可以使用已知在治疗肿瘤中是治疗上有效的化疗剂的含量。例

如,使用的化疗剂的含量可以基于针对特定化疗药物的处方信息。医生可以将化疗剂的含量调节至适用于与本文中所述的TAMP技术一起使用的含量。

[0100] 在本文中所述的方法中,可以通过快速输注(例如,在几分钟的时间段中直接注入动脉中)、静脉输注(例如,通过在大约20分钟至几小时的时间段中通过滴注或泵)或持续输注(例如,在数周至数月的时间段内通过连续输注泵),来递送治疗剂(例如,化疗药物)。药物输注至分离的空间中将脉管的腔内压或内压提高至高于周围组织的间隙压,并且压力梯度迫使药物穿过脉管壁并进入周围组织中。

[0101] 导管设备

[0102] 在一些实施方案中,本文中所述的方法可以使用导管设备,如,例如,双阻塞球囊导管,来分离体腔(例如,动脉)区段,并且允许治疗剂(例如,化疗药物)输注至膨胀后的球囊之间的分离区段中。例如,本文中公开的方法可以使用导管设备,如2014年6月2日提交的发明名称为“用于将治疗物质递送至靶动脉的设备、方法和试剂盒(Devices, methods and kits for delivery of therapeutic materials to a target artery)”的美国专利申请No.14/293,603,现在授权为美国专利No.9,457,171和2015年12月3日提交的发明名称为“闭塞导管系统及使用方法(Occlusion catheter system and methods of use)”的美国专利申请No.14/958,428中描述的那些,将其按引用并入本文中。简而言之,适用于分离实体肿瘤附近的部分体腔的导管系统包括,但不限于,以下的特征和功能,如,例如:(1)选择性分离动脉部分的靶向部分,用于将治疗剂靶向递送至实体肿瘤;(2)输注口,首先允许对照剂注入分离的区段中,以允许直接观察供给癌组织的动脉的分支源头,和其次允许引入化疗药物;和(3)自含装配单元(self-contained assembly unit),在完成程序后容易收回。在一个实施方案中,所述导管设备包括可充气球囊形式的可膨胀阻塞元件,其可以用于分离目标体腔的近端和远端。

[0103] 本文中所述的方法包括,例如,将导管引入胰腺的脾动脉。所述导管设备可以具有例如两个腔—一个用于球囊/阻塞元件的膨胀/展开,而第二个用于将浸液(例如,治疗剂)引入两个球囊之间的空间中。导管可以前进至脾动脉的目标部分中。选择性地分离脾动脉的目标部分的区域并且将浸液注入分离的区域中。在一些实施方案中,所述方法可以包括将导管设备的至少一部分前进至腹腔动脉的口,其肝分支(及其分支),或如果需要,肠系膜上动脉,这取决于患者的解剖结构。在一些实施方案中,将对照染料注入分离的区域中,以在注射浸液之前排除侧支。

[0104] 在一些实施方案中,所述导管设备可以具有一个或多个特征来实现所需的对肿瘤的特定解剖结构的作用。例如,可以存在(1)用于近端或远端阻塞器/球囊的分开膨胀腔,允许不同大小的阻塞器/球囊在近端和远端;(2)可滑动导管,允许调节阻塞器/球囊之间的距离;和(3)尖端的传感器,监测体腔的分离区段中的压力。

[0105] 在一些实施方案中,插入脉管中的导管设备可以用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了一剂化疗的包括肿瘤在内的靶区域附近的血管区段。所述导管设备可以包括第一阻塞元件和第二阻塞元件,用于分离靶区域附近的脉管区段。在一些实施方案中,所述导管设备可以包括单个阻塞元件,其中单个阻塞元件可以分离脉管的闭合端或终止端邻近或附近的脉管区段。

[0106] 在一个实施方案中,一种系统包括:(i)辐射源,用于将一剂辐射施用于包括肿瘤

在内的靶区域；和(ii)插入脉管中的导管设备，可以用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了一定剂量的放疗的靶区域附近的脉管区段。所述导管设备可以包括第一阻塞元件和第二阻塞元件，用于分离靶区域附近的脉管区段。

[0107] 在一些实施方案中，导管设备可以用于将一定剂量的药剂递送至已经施用了一定剂量的放疗的包括肿瘤在内的靶区域附近的脉管区段。所述导管设备可以分离靶区域附近的脉管区段，并且将区段的腔内压调节至脉管和靶区域之间的间质间隙的压力水平。

[0108] 图4A和4B用图描绘了放置在体腔(310)(例如，动脉)内的导管设备300以及输注的物质360通过体腔310分散至周围组织中的实例。所述导管设备300可以与本文中所述的其他导管设备相似(例如，导管设备100)。例如，导管设备300包括第一阻塞元件302和第二阻塞元件304，用于阻塞体腔310的一部分320。第一阻塞元件302结合第一导管301的远端部分，而第二阻塞元件304结合第二导管303的远端部分。阻塞元件302、304是滤器元件，其可以在用于将导管300插入患者体腔中(例如，插入动脉中)的折叠构造和用于阻塞体腔一部分的膨胀或扩张构造(如图4A和4B中所示的)之间移动。阻塞元件302、304在折叠构造时具有小于膨胀构造时的外周长(或直径)。

[0109] 如图4A和4B中所绘的，所述导管设备300可以用于分离在第一阻塞元件302和第二阻塞元件304之间限定的空间内的体腔310的区段320。所述导管设备300可以包括与口或开口305流体连通的腔，所述口或开口用于将药剂360(例如，染料或化疗药物)递送至第一阻塞元件302和第二阻塞元件304之间的空间中。第一导管301可以限定腔和开口305。所述开口305可以放置在远离第一阻塞元件302的第一导管301的远端部分上。所述第二导管303可以可移动地放置在通过第一导管301限定的腔内，使得第二导管303可以相对于第一导管301移动，以相对于第一阻塞元件302移动第二阻塞元件304。根据所述公开内容的一些实施方案，所述第二阻塞元件304可以朝向第一阻塞元件302移动，以提高分离区段320内的压力。所提高的压力可以用于例如驱动药剂360通过体腔310的壁312递送并进入周围组织中。

[0110] 在一些实施方案中，所述导管设备310可以具有传感器，如压力传感器306，其可以辅助实现阻塞的动脉区段内的最佳压力，用于优化癌症治疗方法(例如，TAMP程序)期间的输注物质的经动脉扩散。压力传感器306可以在分离的动脉区段320中沿着导管设备300放置(例如，放置在第一阻塞元件302和第二阻塞元件304之间(如图4A和4B中所绘的))。压力传感器306可以放置在导管301、303中的一个上，或放置在阻塞元件302、304中的一个上。压力传感器306可以设计成测量分离区段320的腔内压。压力测量可以用于将分离区段320的腔内压调节至预定的或最佳的压力水平。医师可以使用压力测量来确定将药物或其他治疗物质输入分离区段320中的速率，以降低或提高分离区段320的腔内压。例如，医师可以增加药物输注的速率，以将分离区段320的腔内压提高至高于分离区段320周围的组织的压力(例如，高于间质组织的压力)，以在腔内空间和周围组织之间形成压力梯度，来提高输注的药物通过动脉壁并进入组织中的渗透。另外地或替换地，医师可以通过调节两个阻塞元件302、304相对于彼此的位置来提高或降低分离区段320的腔内压(例如，将两个阻塞元件302、304移动得彼此更近或更远)。

[0111] 治疗有效性的确定

[0112] 可以在美国食品药品管理局(FDA)列出的合适标准和道德准则下进行的人临床试验中评价本发明的方法在实体癌性肿瘤治疗中的功效。根据临床试验规范的美国和国际标

准来进行这样的研究。通常，这样的试验是比较试验，其中在一群患者中利用本发明的方法，同时一个或多个其他的群接受可替换的治疗肿瘤的方法。可替换的方法可以包括，例如，单独使用全身性化疗的治疗。

[0113] 针对癌性肿瘤治疗的临床试验可以具有评价患者存活的主要目的，所述患者经历了放疗，接着在合适的时间间隔流逝后，将化疗剂动脉内递送至实体肿瘤附近的分离动脉段中。这样的试验的第二个目的是在施用化疗剂的主要部位通过已知成像技术评价肿瘤应答。特别地，可以测定治疗前后的肿瘤体积并且在不同的治疗方法中评价。此外，可以测定从不可切除或不明确可切除到可能可切除或可切除肿瘤的转变率。可以使用本领域技术人员已知的标准统计学技术来分析结果。

[0114] 通过说明的方式且绝不是限制的方式来提供以下的实施例，包括临床研究。

## 具体实施方式

[0115] 实施例：使用猪组织的实验

[0116] 图7是用TAMP方法治疗后，猪的胰腺肿瘤710的图像700。所述方法涉及用双球囊导管闭塞猪的腹腔动脉，并以每分钟六毫升将染料快速输注至腹腔动脉的分离区段中，持续十分钟，并收集靠近腹腔动脉的组织。如所绘的，输注的染料渗透至收集的组织中。

[0117] 图8是用TAMP方法治疗后猪的腹腔动脉周围组织的图像800。所述方法涉及用双球囊导管(即，具有阻塞元件或球囊802的球囊导管)阻塞猪的腹腔动脉，并以每分钟六毫升将染料快速输注至腹腔动脉的分离区段中，持续十分钟。所述图像显示了开始快速输注染料后十个区段内原位的腹腔动脉周围组织。如图8中所绘的，染料804已经通过血管滋养管微脉管系统渗透至周围组织中。

[0118] 图11和12涉及使用TAMP技术对猪进行的实验，来评价放疗对药物/分子的组织渗透的作用。所述实验涉及将放疗施用于猪的左侧腹股沟区域，并且比较左侧腹股沟区域中使用TAMP技术引入的染料的渗透(在本文中称为测试1200) vs. (相对于)右侧腹股沟区域中的染料渗透(在本文中称为对照1210)。将Yucatan猪麻醉，用于股动脉的CT扫描，来计划放疗。采用两条股动脉，用于放置无菌金基准标志物，来标记用于放疗和染料输注后比较的目标区域。在金标志物邻近的动脉外，在15Gy下，使用 CyberKnife® 系统，用单个放疗疗程处理了左侧腹股沟区域。图11描绘了使用金标志物1106的左侧腹股沟区域的图像1100。放疗后一个月，使用全身麻醉下的动物，完成了左侧和右侧股动脉的经皮暴露。从左侧颈动脉，将双球囊导管1110前进至左侧股动脉的区域，并且放置导管1110的近端球囊1102和远端球囊1104，并且邻近金基准标志物1106膨胀，如图11中所示。导管1110分离了邻近金基准标志物1106的左侧股动脉的相关区段，以确保排除任何大的侧支并在分离的区段中获得最佳的血管内压。随后使用注射器泵通过两个球囊导管之间的输注口来注射染料，以每分钟六毫升持续大约30秒。对于右侧股动脉，重复相同的程序。在左侧和右侧股动脉的程序结束时，测量了血管周围的染料渗透区域。如图12中所示的，与对照右侧(即，对照1210)相比，辐射过的左侧(即，测试1200)上的渗透存在大约三倍的增加。

[0119] 实施例：治疗胰腺癌的临床研究

[0120] 按照表1中所述的，用于将化疗剂递送至胰腺时，在临床、前瞻性观察设置中，使用 RenovoCath™ RC120导管 (RenovoRx, Los Altos, CA) 进行了上市后注册研究，来评价患者存

活和临床结果。

[0121] 表1

[0122]

研究标题:	使用 RenovoCath™ RC120 导管的胰腺癌的动脉间治疗
研发阶段:	上市后

[0123]

研究类型:	全球多中心, 前瞻性, 观察注册
产品描述:	RenovoCath™ RC120 导管是血管内多腔, 双柄导管, 设计成使用两个可滑动的、依从性球囊来分离供给靶器官的可变动脉区段。
研究人群:	患有胰腺癌的患者, 之前使用或未使用放疗。
化疗剂:	吉西他滨注射 (Gemzar®)
主要目的	<ol style="list-style-type: none"> <li>评价诊断为胰腺癌的患者的存活, 所述患者经历了化疗剂动脉内递送至胰腺。</li> <li>评价主要施用部位中的肿瘤应答, 如通过成像来评价的。</li> </ol>
主要终点	<ol style="list-style-type: none"> <li>存活</li> <li>肿瘤应答</li> <li>RenovoCath 在临床情况中的限定人群 (胰腺癌) 中的性能。</li> </ol>
次要目的/终点	<ol style="list-style-type: none"> <li>评价从不可切除或不明确可切除到可能可切除或可切除胰腺癌的转变率</li> <li>进一步限定和分析针对目前患有局部晚期癌症的可以得益于动脉内程序的患者的选择标准。</li> </ol>
研究部位:	多中心

[0124] 患者筛选和注册后, 使用以上针对局部递送吉西他滨接着闭塞剂碘化油的所述的TAMP技术, 使符合条件的患者接受选择性插管, 通过股动脉引入至腹腔动脉中, 至脾脏、肝和/或肠系膜上动脉中。介入放射科医生使用了RenovoCath™ RC 120导管, 来优化药物递送至肿瘤。在病例结束时, 将股动脉切口密封, 并且按照标准机构方案监测患者。

[0125] 周期性地追踪在两年注册登记期间登记的所有患者的存活结果。在最终动脉内治疗后的以下间隔:6个月±30天,1年±30天和2年±30天,通过电话接触患者。针对严重的不良事件来评价患者,特别关注涉及化疗剂局部递送至胰腺以及设备性能的事件。

[0126] 图9显示了与标准全身性化疗相比,TAMP技术的优越性。图900显示了与使用全身性静脉内输注相同药物(即,吉西他滨)治疗的那些相比,使用TAMP治疗的患者中存活效益的提高。线902表示使用TAMP技术完成八个吉西他滨治疗的患者的存活百分比。线904表示使用TAMP技术完成超过两个吉西他滨治疗的患者的存活百分比。以及线906表示给予全身性吉西他滨输注的患者的存活百分比,其结果取自Chauffert等,Ann.Oncol.,2008,19:1592-9。如图9中所绘,用TAMP技术治疗的患者的存活率(即,线902,904)高于给予全身性相同药物输注(即,线906)的患者存活率。

[0127] 图10是图1000,说明了与没有使用放疗的TAMP技术的效果相比,放疗后TAMP技术对患者存活的作用。使用TAMP技术,在四个周期中给药的剂量递增实施方案中,用吉西他滨治疗了十五名局部晚期胰腺癌患者。每个周期由隔开两周的两次治疗组成。接受了超过一个周期的TAMP治疗的十五名患者的功效数据显示于图10中。在这十五名患者中,在进入研究前,五名之前没有任何种类的治疗,五名之前进行了全身性化疗,而另五名除了全身性化疗还接受了放疗。平均,患者在加入研究并接受TAMP治疗前接受放疗一至六个月。对于三组患者,在TAMP治疗开始前接受了放疗的患者中看到了最明显的存活效益。具体地,与之前没有治疗或之前只有全身性化疗而没有放疗的患者相比,之前进行了放疗的患者具有显著的存活提高。用TAMP疗法治疗了患者,不论其之前的病史。条(1020,1030)的虚线部分表示从诊断到第一次TAMP治疗的平均时间,而条(1010,1022,1032)的清晰部分表示从第一次TAMP治疗到死亡的平均时间。

[0128] 这个研究证明了通过TAMP技术施用的化疗治疗前的放疗疗程在局部晚期胰腺癌的患者中具有显著的临床益处。联合这两种方法导致中值存活显著提高,肿瘤标志物降低,并且肿瘤体积缩小。预期相似的联合治疗在其中将化疗剂的扩散依赖性输注认为是治疗选项的任何实体肿瘤中将具有临床益处。

[0129] 尽管一些方法在以上已经描述为包括治疗剂的递送,使用具有两个阻塞元件的导管(如导管100),在一些实施方案中,一种方法可以包括使用任何合适的机制来递送一定剂量的化疗剂。例如,在一些实施方案中,一种治疗肿瘤的方法可以包括首先施用一定剂量的放疗,并且随后,在一定时间段后,递送一定剂量的化疗剂。如本文中所述的,通过在流逝所述时间段后递送所述剂量的化疗剂,可以通过降低从靶向组织的洗脱来增强化疗剂的有效性。可以使用任何合适的机制来递送化疗剂,如,例如,插入靶组织附近血管的导管、注射器、植入的存储器(例如,微球体等)等。例如,图13是根据实施方案,治疗癌性肿瘤的方法10的流程图。与图14和15中的靶组织中的肿瘤T(表示为组织TISSUE)的示意图一起描述了所述方法。

[0130] 方法10包括在11,在第一时间将一定剂量的放疗(表示为RAD)施用于包括肿瘤T的靶组织。靶组织可以是本文中显示和描述的任何类型的组织。例如,在一些实施方案中,靶组织可以是胰腺、肝、脑、肺组织、子宫组织或包括不良肿瘤T的任何其他组织。可以通过任何合适的系统20(例如,包括放射源的系统)并根据本文中所述的任何合适的实验方案来递送放疗RAD。例如,在一些实施方案中,所述放疗系统20可以是在体内产生辐射RAD的内部放

疗系统。在其他实施方案中，放疗系统20可以是在体外产生辐射RAD的外部放疗系统。以有效降低靶组织内的微血管系统的剂量来递送放疗，与以上参照图6A和6B所述的相似。例如，在一些实施方案中，所述方法包括在大约1至25个节段中，在大约一周五周内，递送大约20至50Gy辐射。

[0131] 方法10进一步包括在12，在第二时间，将一定剂量的化疗剂(表示为化疗CHEM)给药于靶组织。可以通过任何合适的系统30并根据本文中所述的任何合适的方案来递送化疗剂CHEM。例如，在一些实施方案中，递送系统30可以是本文中显示和描述类型的导管。在其他实施方案中，递送系统30可以是具有两个阻塞元件的导管，所述阻塞元件相对于彼此在固定位置。在这样的实施方案中，两个阻塞元件之间的距离确定了分离用于递送药剂的血管的区域(或长度)。再在其他实施方案中，递送系统30可以是具有单个阻塞元件的导管。例如，在这样的实施方案中，所述导管可以被传送至邻近靶组织的终末血管中，并且可以足以分离终末血管的区段。再在其他实施方案中，所述递送系统30不必然是导管，而可以是注射器、存储器或其他递送系统。

[0132] 第二时间在第一时间的一段时间后。如本文中所述的，所述剂量的放疗能在该时间段内有效减少靶组织内的微血管系统。如本文中所述的，组织的微血管系统的减少通过降低药物洗脱增强了之后递送的化疗剂的功效。所述时间段可以是，例如，两周至六个月。

[0133] 尽管以上已经描述了各种实施方案，但应当理解它们只是通过实施例进行了呈现，并非限制。在以上所述的示意图和/或实施方案表示以特定方向或位置排列的某些组成部分的情况下，所述组成部分的排列可以改变。尽管已经特别地显示和描述了实施方案，将理解可以进行形式和细节的各种变化。尽管已经将各种实施方案描述为具有特定的特征和/或组成部分的组合，但具有来自如上所述的任一个实施方案的任何特征和/或组成部分的组合的其他实施方案也是可能的。例如，各种组成部分的大小和特定形状可以不同于所示的实施方案，同时仍然提供如本文中所述的功能。此外，本文中公开的每个特征可以被起到相同、等同或相似目标的可替换特征来替代，除非另外特意陈述。因此，除非另外特意陈述，所公开的每个特征只是相同或相似特征的一般系列的一个实例。

[0134] 在以上所述的方法和/或事件表示以特定顺序发生的特定事件和/或程序的情况下，特定事件和/或程序的顺序可以改变。另外，可能时，特定事件和/或程序可以在平行的过程中同时进行，以及如上所述按序进行。

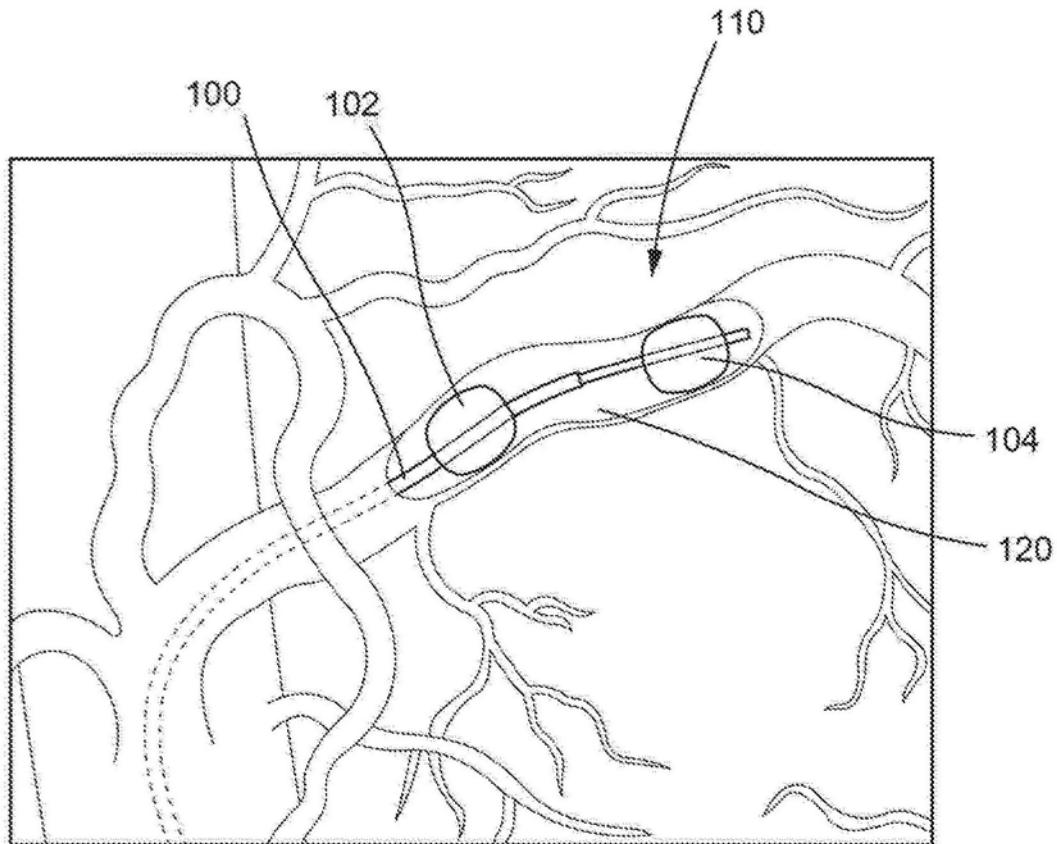


图1

200



图2

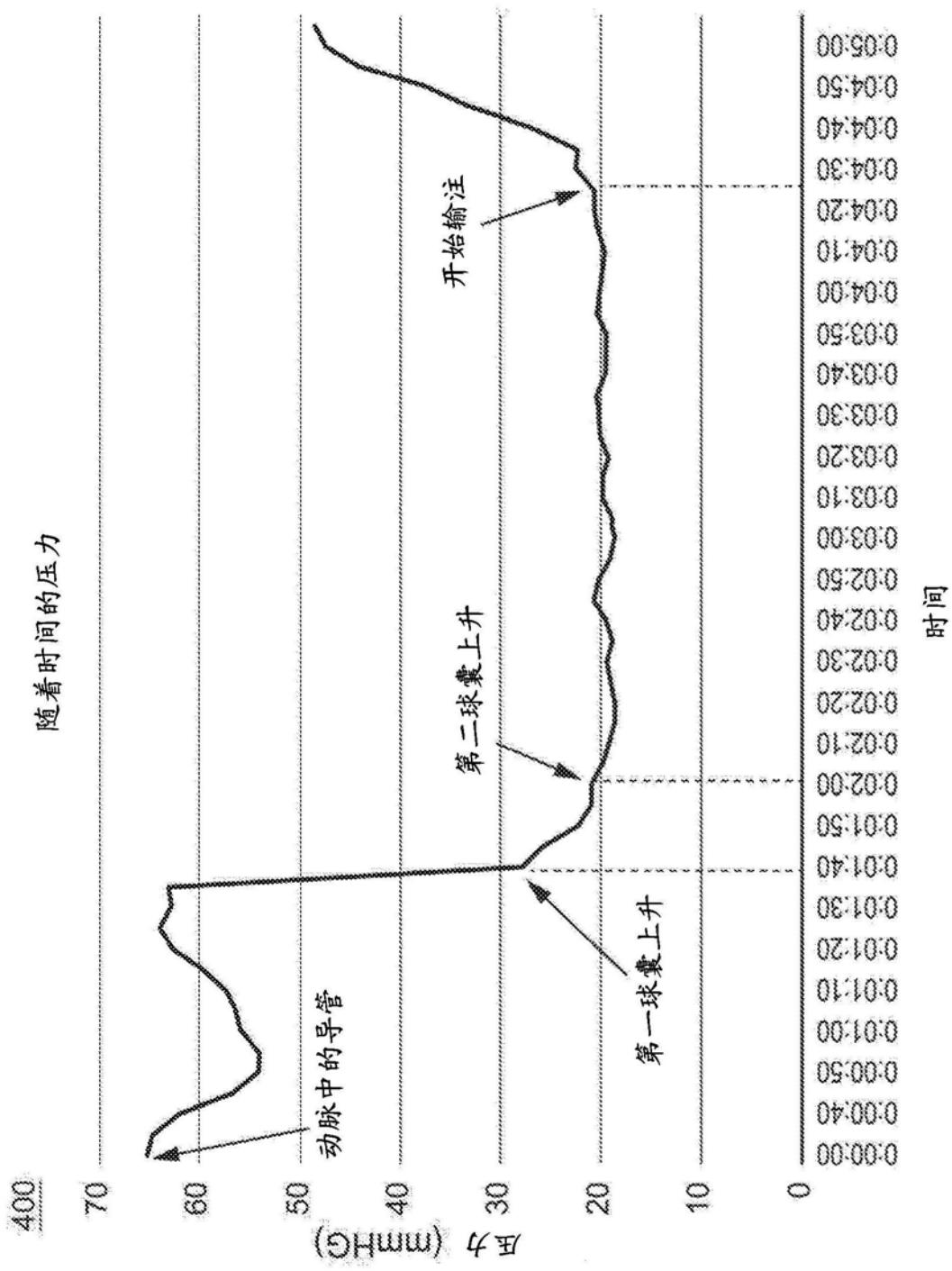


图3

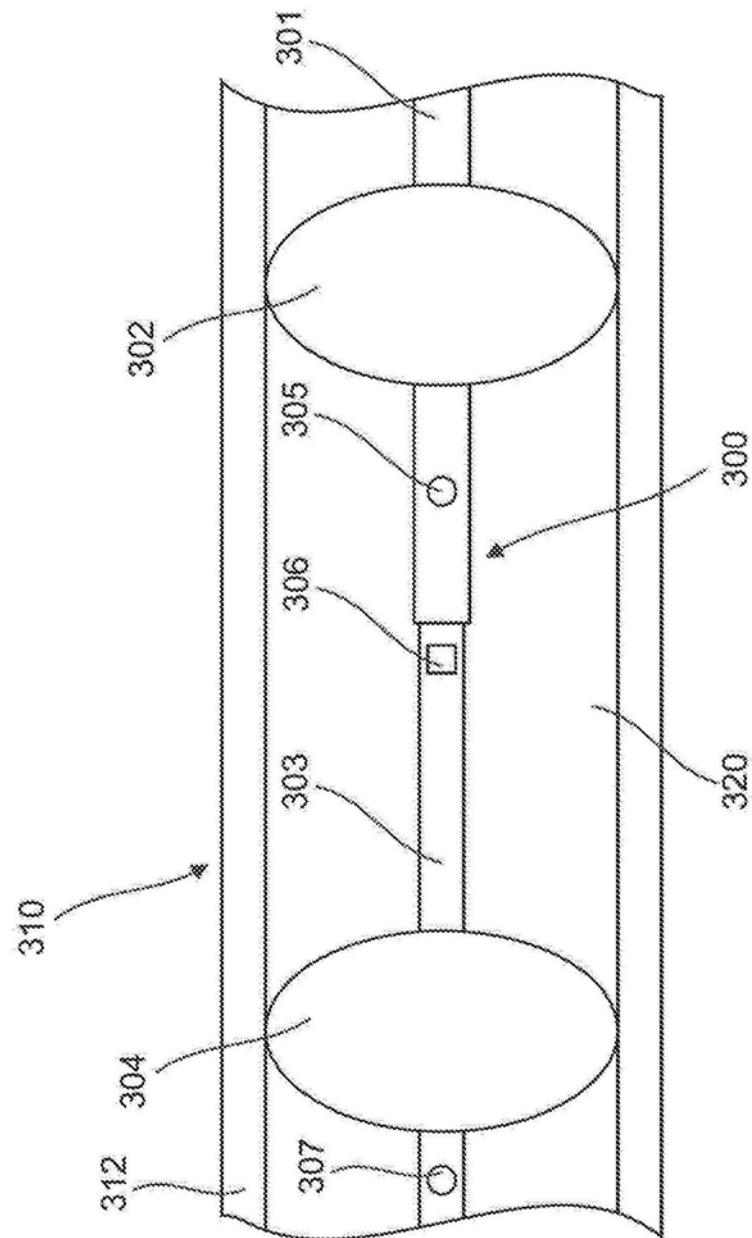


图4A

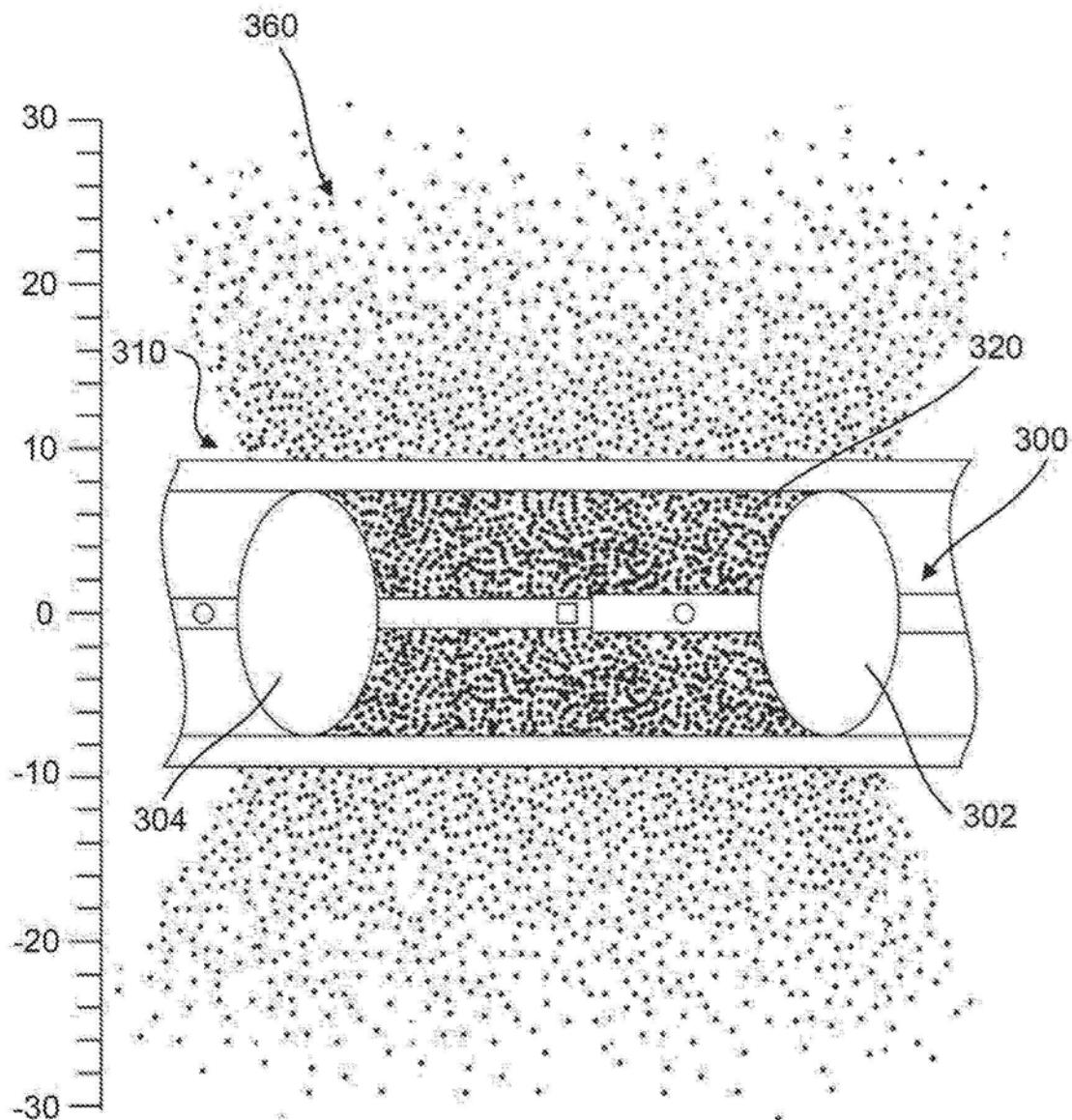


图4B

500

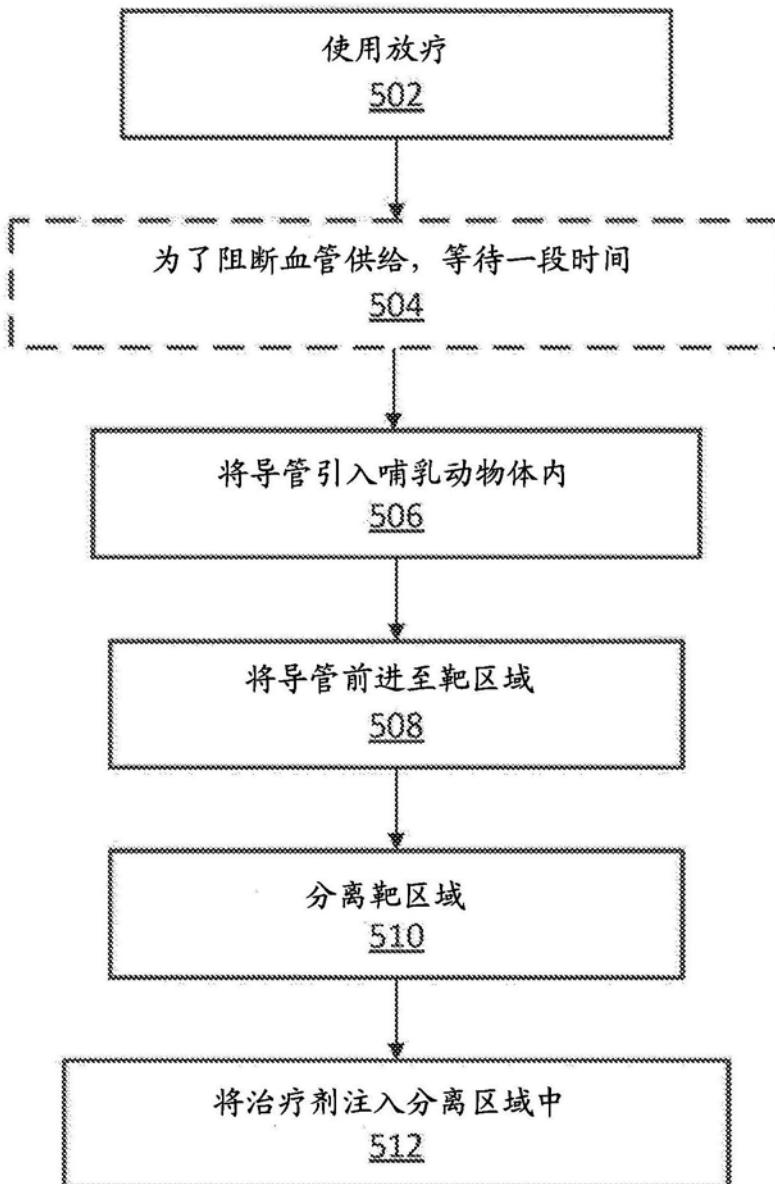


图5

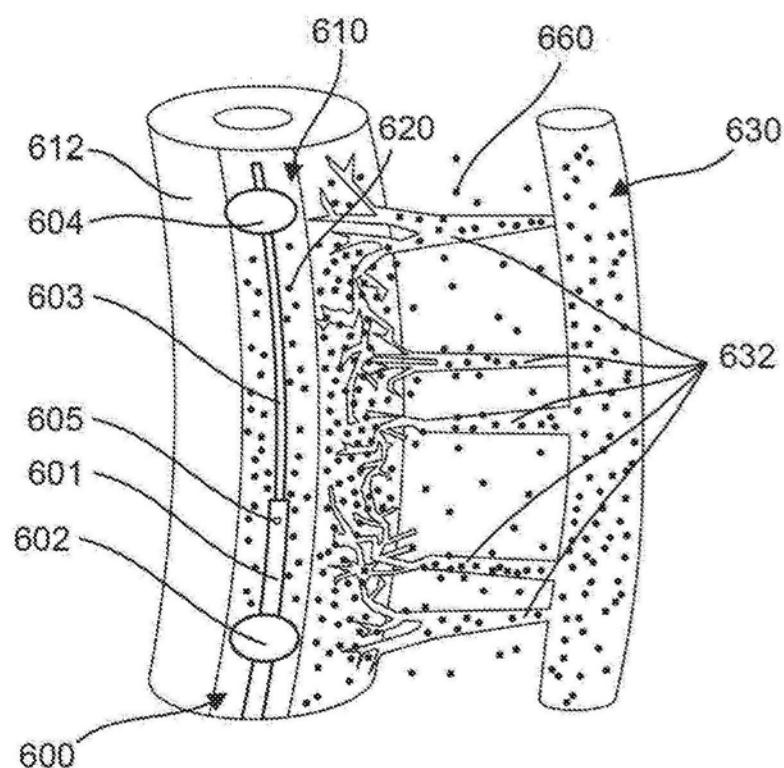


图6A

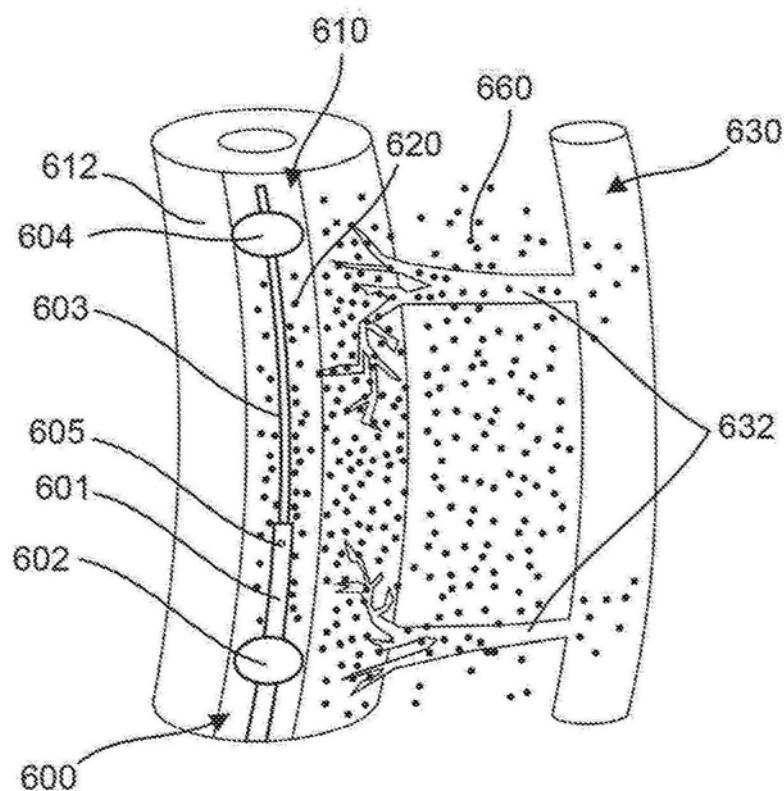


图6B

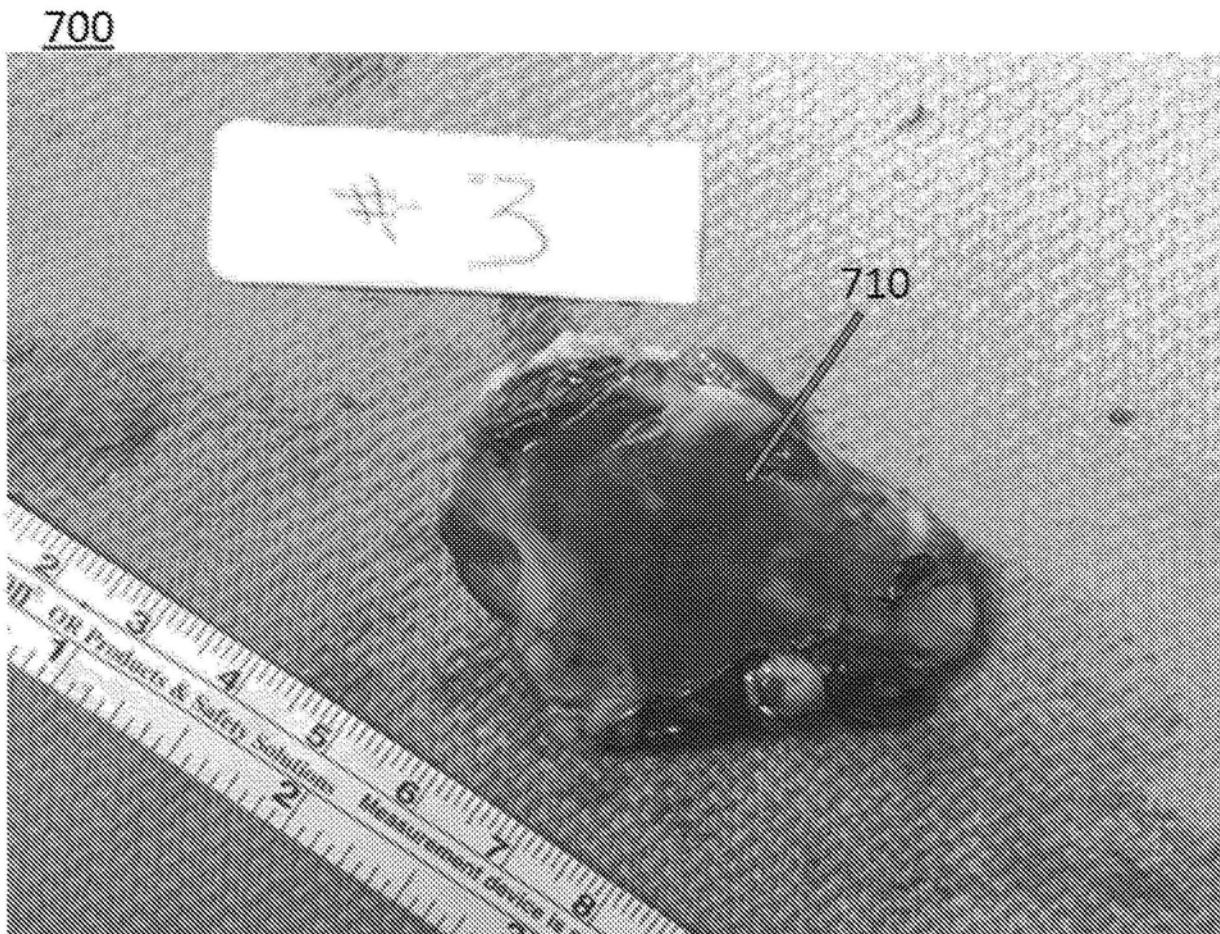


图7

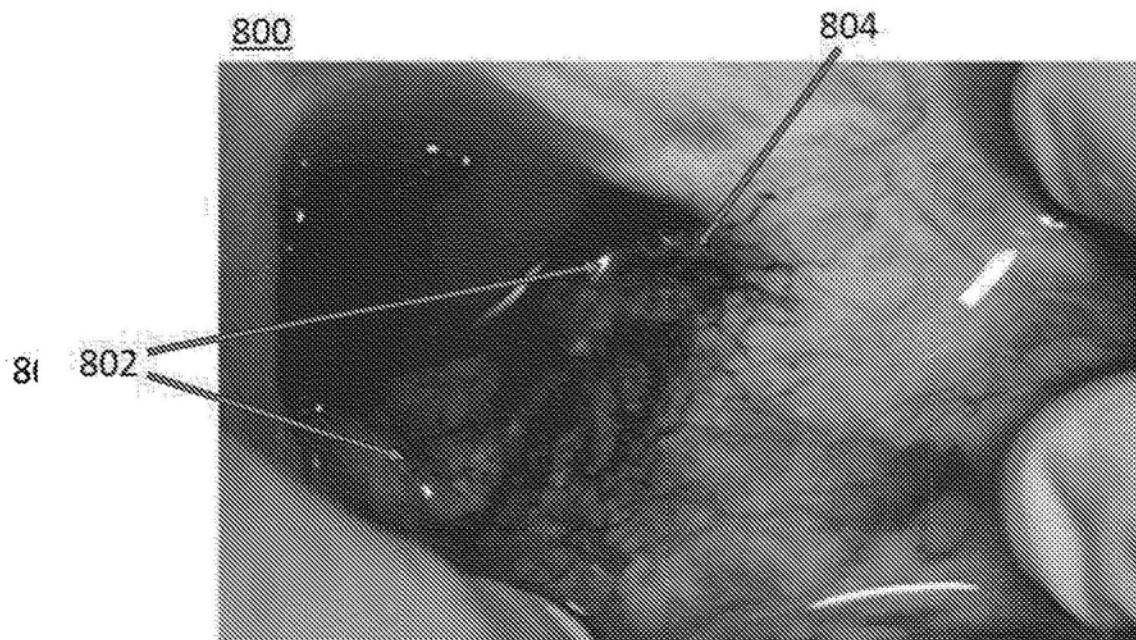


图8

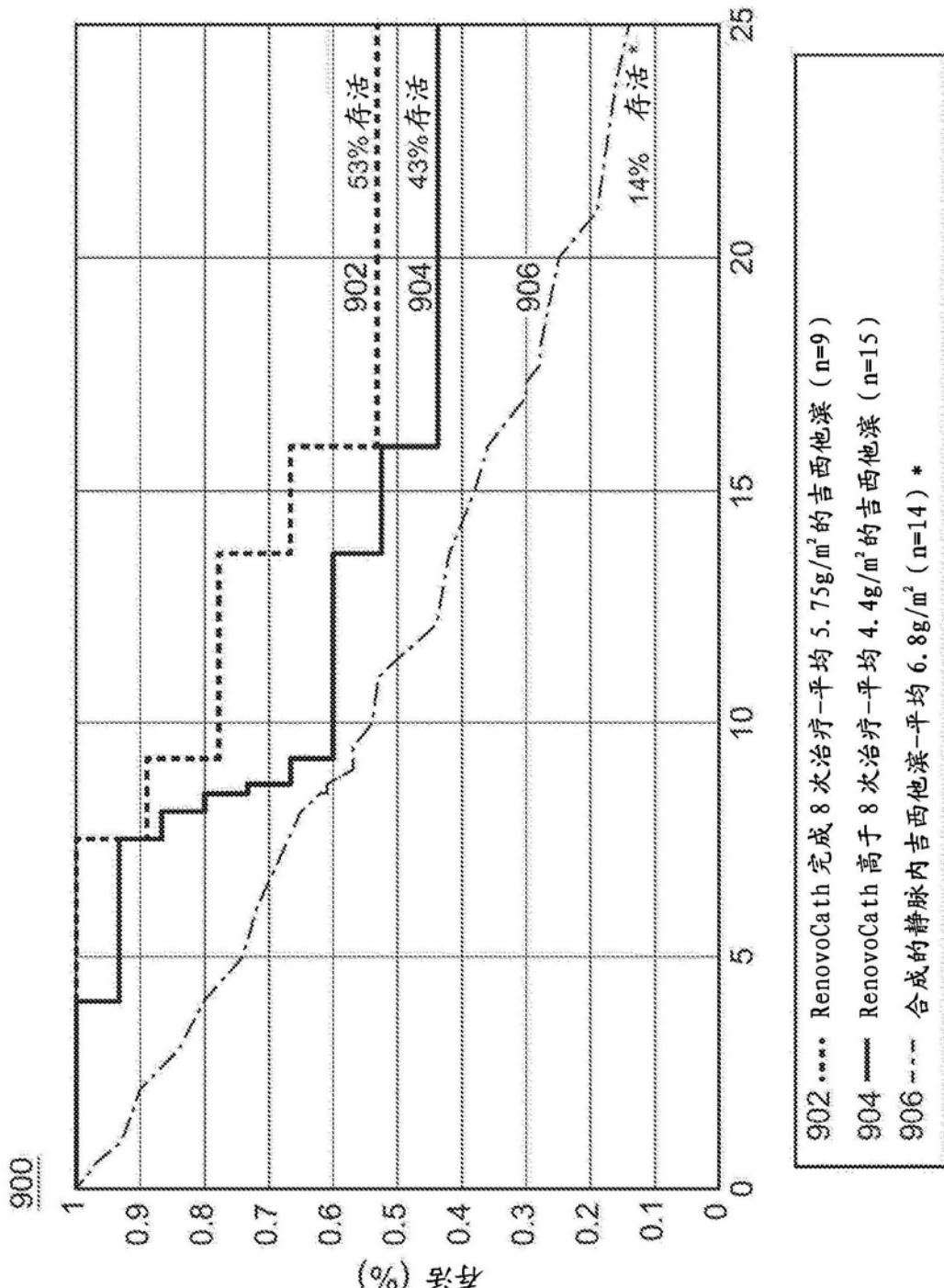


图9

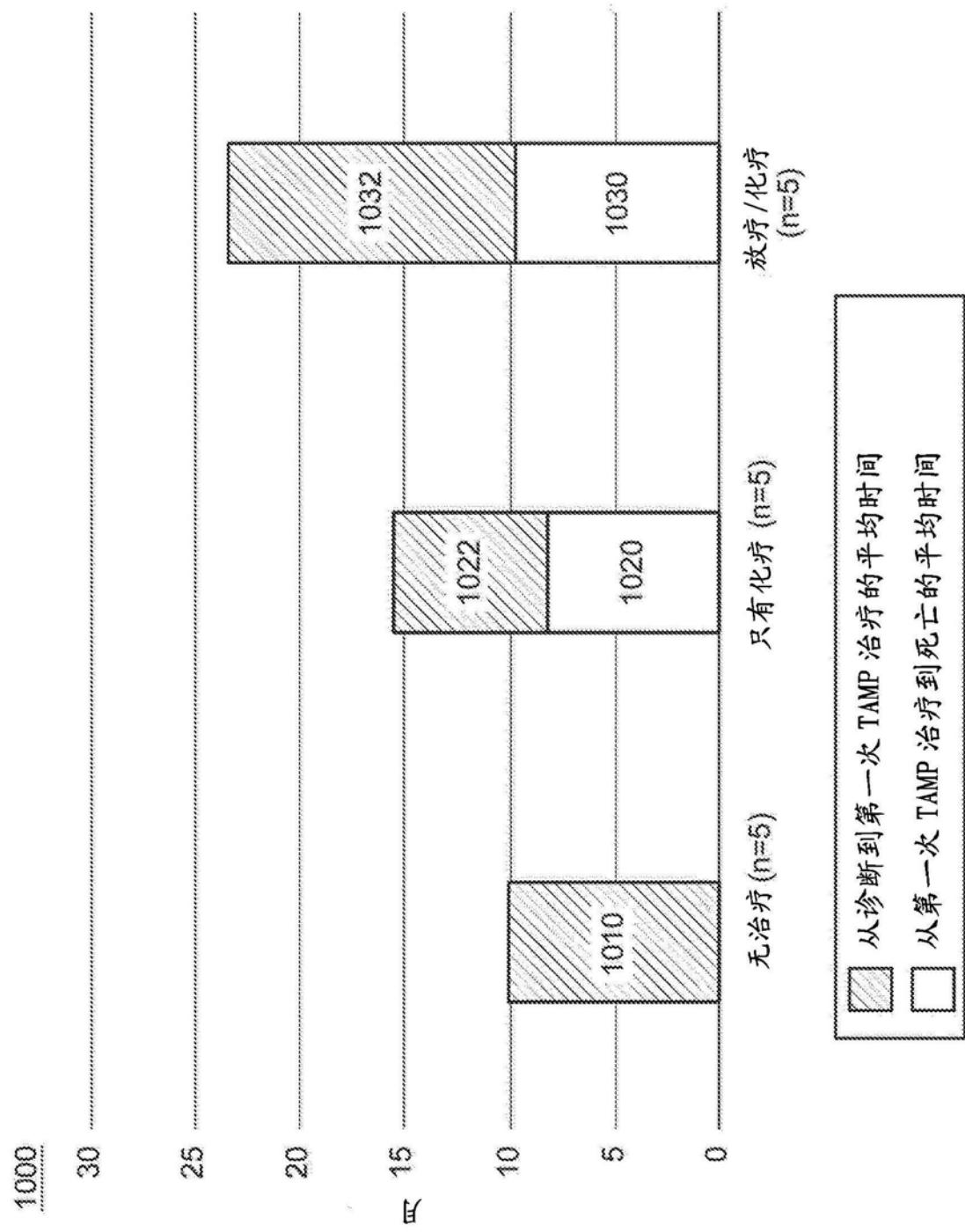


图10

1100

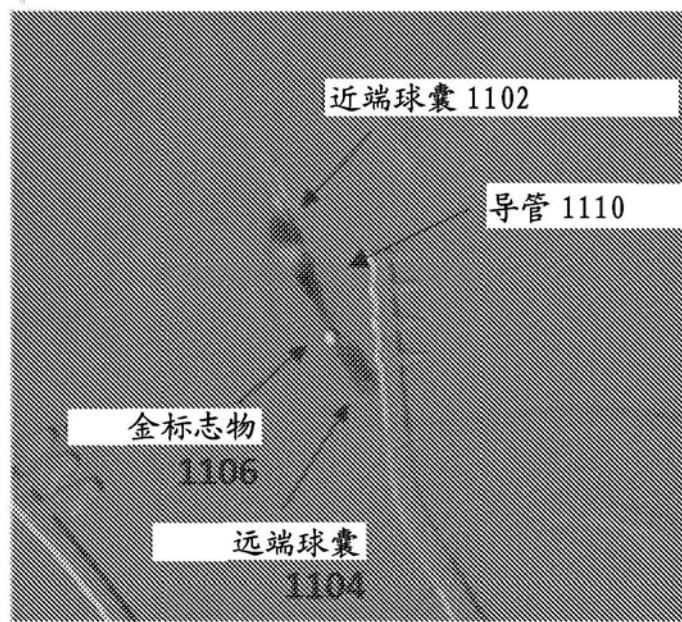


图11

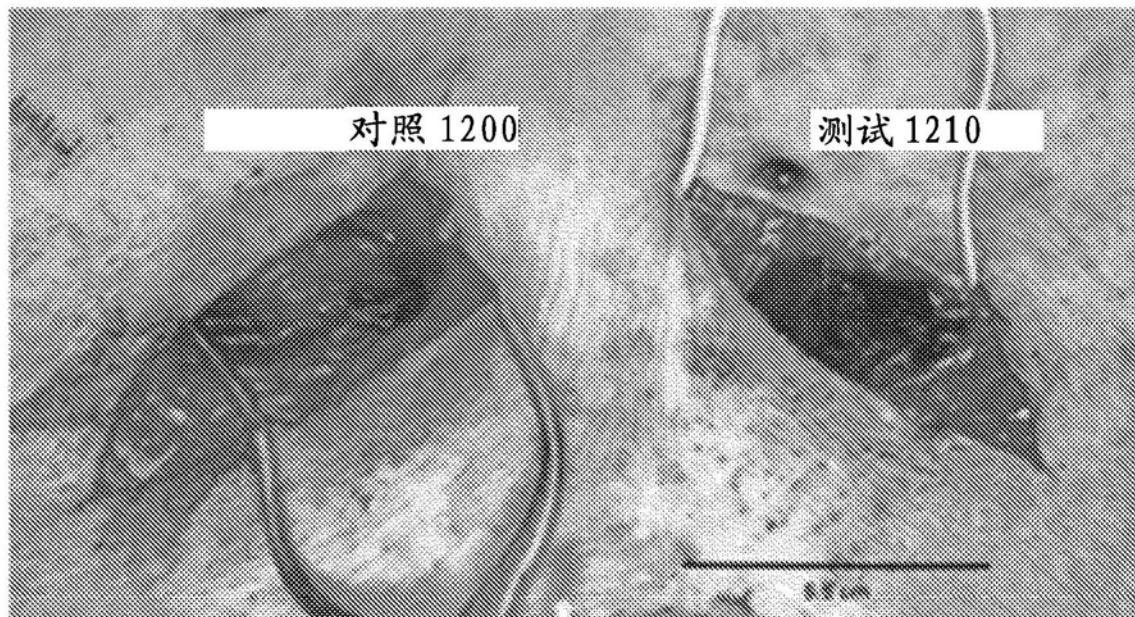


图12

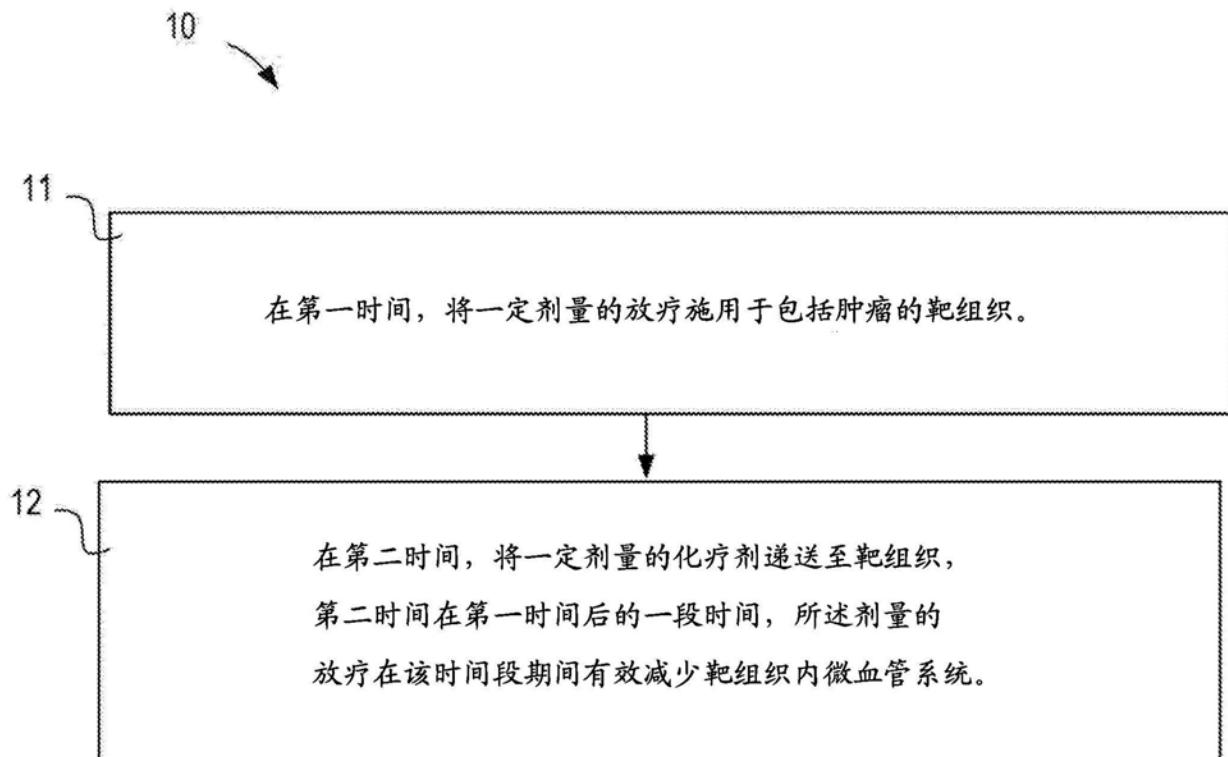


图13

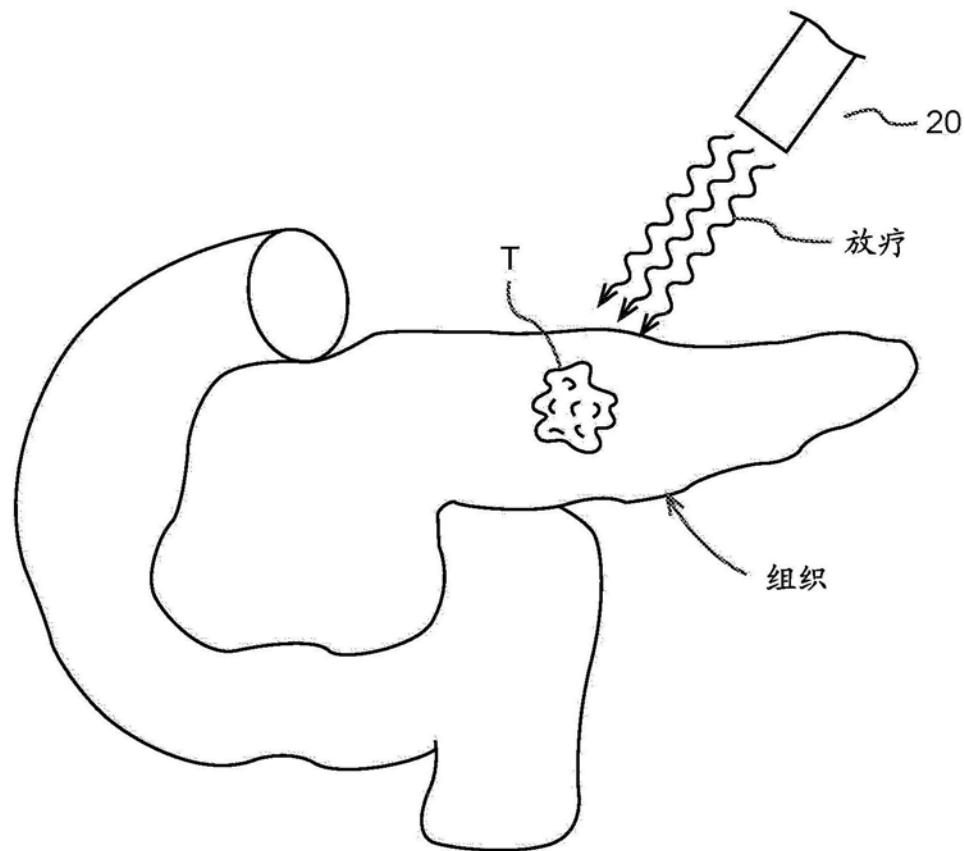


图14

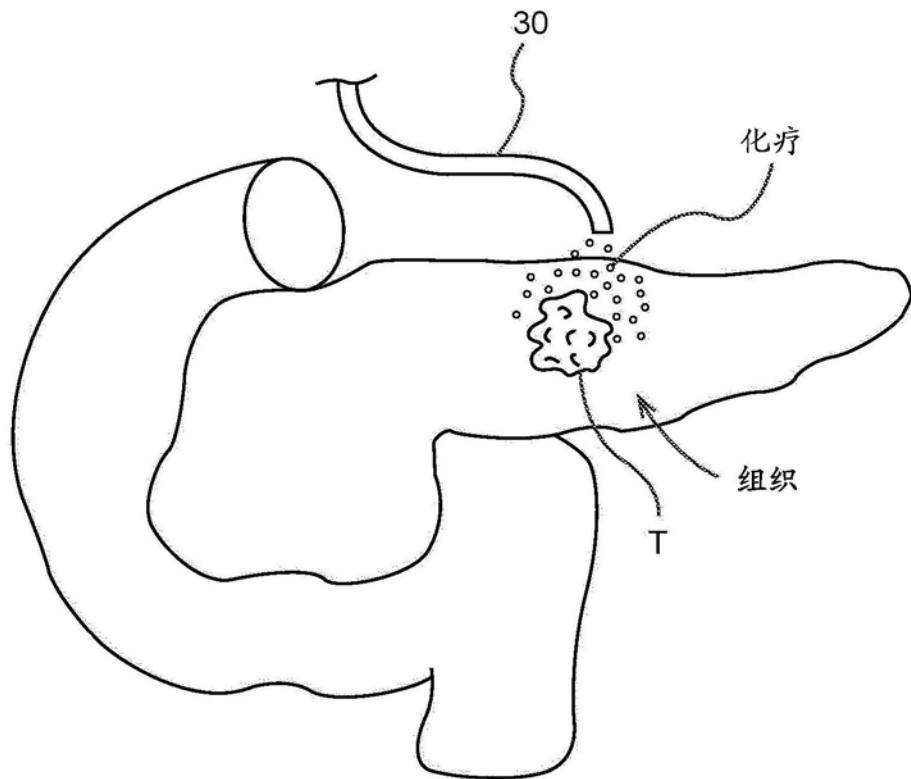


图15