



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101796521 A

(43) 申请公布日 2010.08.04

(21) 申请号 200880105449.7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.08.26

G06F 19/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/969,708 2007.09.04 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/053429 2008.08.26

(87) PCT申请的公布数据

W02009/031073 EN 2009.03.12

(71) 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 H·冯布施 J-C·格奥尔基

B·施魏策尔

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王英 刘炳胜

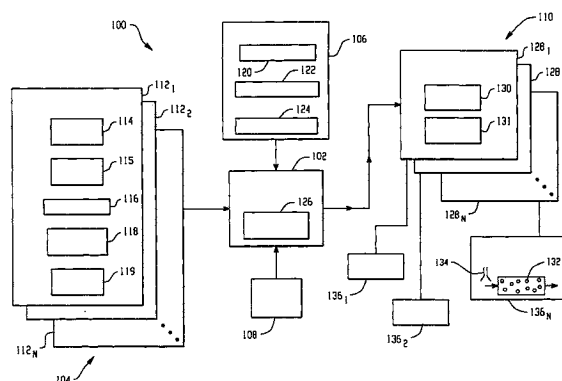
权利要求书 3 页 说明书 9 页 附图 4 页

(54) 发明名称

多处理规划装置和方法

(57) 摘要

一种处理规划装置(100)包括处理建模器(102)。该处理建模器(102)使用在处理空间(104)中的多个处理模态的模型(112_{1-N})来生成包括处理空间中的一个或多个模态的处理协议(110)。在一种实现方式中,处理模态包括将靶向处理剂从对象移除。



1. 一种装置,包括:处理建模器(102),其对处理空间(104)中的处理模态的效果建模,以生成用于应用到受试者的医学处理协议(110),其中,所述处理建模器对所述处理空间的第一和第二处理模态(112₁,112₂)之间的相互作用建模。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述处理建模器寻找满足目标状态(106)的处理。

3. 根据权利要求2所述的装置,其中,所述目标状态包括处理目标(120)和副作用目标(122)。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述处理建模器对所述第一处理模态的处理效果(114)和副作用(116)建模。

5. 根据权利要求4所述的装置,其中,所述处理效果包括病变控制概率,并且所述副作用包括正常组织并发症概率。

6. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述相互作用包括协同或拮抗。

7. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述建模包括所述相互作用的组合指数分析。

8. 根据权利要求1所述的装置,包括处理模态过滤器(108),其将包含在所述处理协议中的所述处理模态约束于所述处理空间中的所述处理模态的子集。

9. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述处理建模器确定所述第一和第二处理模态将被应用的顺序。

10. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述处理建模器对所述处理空间的所述第二处理模态和第三处理模态之间的相互作用建模,其中,所述第二处理模态包括调制所述第一处理模态的效果和所述第三处理模态的效果的化学剂。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中,所生成的协议包括内放射处理的参数的值和外放射处理的参数的值。

12. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述第一处理模态产生处理效果和副作用,所述第二处理模态减轻所述副作用。

13. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述处理建模器采用适应性处理模型,其将预期处理效果建模为受试者对之前所施加的处理的响应的函数。

14. 根据权利要求1所述的装置,其中,处理建模器将所施加的处理的效果建模为受试者变量(115)的值的函数,其中,所述值是从所述受试者的检查中导出的。

15. 根据权利要求1所述的装置,包括:

计算机可读存储介质;

第一处理模态模型(112₁),其包括所述第一处理模态的处理效果(114)、副作用(116)和边界条件(119);

第二处理模态模型(112₂),其包括所述第二处理模态的处理效果和副作用,

其中,所述存储介质包含所述第一和第二处理模态模型。

16. 一种计算机可读存储介质,其包含当被计算机执行时使得所述计算机执行下列方法的指令,该方法包括:

对第一处理模态的处理效果(114)、所述第一处理模态的副作用(116)以及所述第一处理模态和第二处理模态之间的相互作用建模;

使用所述建模的结果来生成用于应用到对象的处理协议(110)。

17. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,建模包括对所述第二处理模态的处理效果和副作用建模。

18. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,所述方法包括寻找满足目标状态 (106) 的处理协议。

19. 根据权利要求 18 所述的计算机可读存储介质,其中,所述目标状态包括第一和第二目标,并且所述方法包括确定对处理的第一和第二效果加权的优值系数。

20. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,所述方法包括针对处理参数 p_n 的矢量计算:

$$\Delta(p_n) \propto TE(p_1, p_2, \dots, p_n, p_{\text{组合}}) - SE(p_1, p_2, \dots, p_n, p_{\text{组合}})。$$

21. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,所述方法包括找到 $\Delta(p_n)$ 具有最大值的处理参数的矢量。

22. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,所述方法包括确定所述第一和第二处理模态将被应用到所述对象的顺序。

23. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,所述方法包括预测包括所述第一和第二处理模态的处理协议的处理效果,其中,预测结果包括所述第一和第二处理协议之间的相互作用的效果。

24. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,所述处理效果包括施加至所述对象的第一、靶部分的剂量,并且所述副作用包括施加至所述对象的第二、不同的部分的剂量。

25. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,所述处理效果包括肿瘤控制概率。

26. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,所述第一处理模态包括处理剂,所述处理剂包括结合至所述对象的靶的物质,并且所述第二处理模态包括过滤器,所述过滤器包括结合至所述物质的配体。

27. 根据权利要求 16 所述的计算机可读存储介质,其中,所述第一处理模态包括以第一辐射率的辐射施加,所述第二处理模态包括灌注调制剂或放射增敏剂,并且使用数学模型包括对第三处理模态的处理效果 (114) 建模,其中所述第三处理模态包括以第二辐射率的辐射施加,其中,所述第一辐射率小于所述第二辐射率。

28. 根据权利要求 18 所述的计算机可读存储介质,其中,建模包括将所述第一处理模态的效果建模为来自所述对象的成像检查的信息或者对象统计信息的函数。

29. 根据权利要求 18 所述的计算机可读存储介质,其中,建模包括采用适应性处理模型来对所述第一处理模态的效果建模。

30. 一种方法,包括:

使用数学模型对第一和第二处理模态的处理效果和副作用建模,其中,所述模型包括所述第一和第二处理模态之间的相互作用的效果;

使用所述建模的结果来生成用于应用到对象的处理协议 (110)。

31. 根据权利要求 30 所述的方法,其中,所述副作用包括正常组织并发症概率。

32. 根据权利要求 30 所述的方法,其中,所述处理协议不包括所述第二处理模态。

33. 根据权利要求 30 所述的方法,其中,所述第一处理模态包括外放射治疗并且所述

第二处理模态包括内放射治疗。

34. 根据权利要求 30 所述的方法,其中,所述处理协议包括所述第一处理模态的应用和所述第二处理模态的应用之间的持续时间。

35. 根据权利要求 30 所述的方法,其中,所述第一处理模态包括产生处理效果和副作用的第一药剂的施加,所述第二处理模态从所述受试者移除所述药剂以便减轻所述副作用,并且所述相互作用包括所述第二药剂的移除在所述副作用方面的效果。

36. 根据权利要求 30 所述的方法,其中,所述模型包括观察到的所述对象对所施加的处理的响应。

37. 根据权利要求 30 所述的方法,包括:

使用所述建模的结果来生成第一和第二建议的检查协议;

呈现所述建议的检查协议给人类用户;

接收所述用户的响应。

38. 一种过滤器装置,其过滤存在于体液中的物质,所述装置包括:

载体 (504)

抗原 (506),其由所述载体承载,其中所述抗原具有对于存在于所述体液中的所述物质的亲和力。

39. 根据权利要求 38 所述的过滤器装置,其中,所述载体包括微珠。

40. 根据权利要求 39 所述的过滤器装置,其中,所述微珠具有在 30 μm 和 60 μm 之间的直径。

41. 根据权利要求 38 所述的过滤器装置,其中,所述抗原包括 CD20。

42. 根据权利要求 38 所述的过滤器装置,包括柱 (502),所述柱包括进口 (510) 和出口 (512),其中,所述载体设置在所述柱中。

43. 根据权利要求 42 所述的过滤器装置,包括泵 (402),所述泵将所述体液泵送通过所述柱。

44. 根据权利要求 38 所述的过滤器装置,其中,所述物质包括免疫治疗药剂。

45. 根据权利要求 38 所述的过滤器装置,其中,所述体液包括血液。

46. 一种方法,包括:

施加处理剂至患者,其中,所述处理剂包括对所述患者的病变具有亲和力的抗体 (508);

使用包括对所述抗体具有亲和力的抗原 (506) 的过滤器 (402) 来从所述患者的体液中移除所述处理剂。

47. 根据权利要求 46 所述的方法,包括使用泵 (402) 来将所述体液循环通过所述过滤器。

48. 根据权利要求 46 所述的方法,其中,所述抗原设置在载体 (504) 的表面上。

49. 根据权利要求 46 所述的方法,其中,所述处理剂包括经放射性标记的抗体。

50. 根据权利要求 46 所述的方法,包括根据由处理建模器 (102) 生成的处理计划施加所述处理剂。

多处理规划装置和方法

[0001] 本申请涉及从使用多处理模态的处理的最优化或其他评价受益的医学和其他应用中的处理规划。

[0002] 各种应用中的处理方法通常施加机械、化学、热、电磁、核或其他能量至对象。例如,在医学肿瘤学中,处理模态已经包括外科手术、化学治疗、外放射治疗(ERT)、诸如近距离放射治疗的内放射治疗(IRT)和诸如包括对与特定癌细胞相关的 CD20 抗原具有亲和力的单克隆抗体(mAb)的 Zevalin 或 Bexar 的放射免疫治疗(RIT)药剂。其他处理模态还包括热和冷消融、射频消融(RFA)、高强度聚焦超声(HIFU)、灌注调制剂(PMA)和其他放射增敏剂的使用等。在很多情况下,所施加的处理将包括来自多于一个处理模态的贡献。

[0003] 一般地,处理规划的目标是使靶上的预期治疗效果最大化,同时使对对象的非靶部分的副作用最小化。再次,在医学示例中,处理目的通常是破坏或以其他方式约束肿瘤或其他病变的生长,同时使对风险器官或其他健康组织的损伤最小化。在肿瘤学中,这一概念以术语肿瘤控制概率(TCP)和正常组织并发症概率(NTCP)函数来描述,其已经关于诸如药物或辐射剂量、剂量率和分数化(fractionation)的处理参数进行表示。已经从对细胞和动物的系统实验、治疗成果的统计分析和用于单一和多模态处理方法的治疗模型导出了 TCP 和 NTCP 函数。

[0004] 已经发展了各种处理规划工具。再次以医学肿瘤学为示例,基于软件的放射治疗规划(RTP)工具通常用于生成递送最优或其他期望空间变化辐射剂量至患者的处理计划。更具体地,RTP 规划工具通常生成递送期望的、相对高的辐射剂量至肿瘤同时使施加至周围组织的剂量最小化的处理计划。参见 McNutt 等人的名称为“Inverse Planning for Intensity Modulated Radiotherapy”的美国专利 No. 6,735,277。与具有对于一般患者的系统和方法一样,也已经提议了用于推荐针对特定个体的最优处理协议的其他系统和方法。参见 Agur 等人的名称为“System and Methods for Optimized Drug Delivery and Progression of Diseased and Normal Cells”的美国专利公开 2002/0095258 A1。

[0005] 然而,在组合处理的情形下,第二或附加的处理模态不是在对象的原始(即,在其未处理的)状态找到它。例如,在一些情况下,由第一处理模态引起对第二处理模态的初始损伤或致敏。由此,孤立地最优化每个处理很可能产生次优的结果。

[0006] 本发明的各方面解决了这些问题以及其他问题。

[0007] 根据一方面,一种装置包括处理建模器,其对处理空间中的处理模态的效果建模,以生成用于应用到受试者的医学处理协议。所述处理建模器对所述处理空间的第一和第二处理模态之间的相互作用建模。

[0008] 根据另一方面,一种计算机可读存储介质包含当被计算机执行时使得所述计算机执行一种方法的指令。该方法包括对第一处理模态的处理效果、所述第一处理模态的副作用以及所述第一处理模态和第二处理模态之间的相互作用建模。该方法还包括使用所述建模的结果来生成用于应用到对象的处理协议。

[0009] 根据另一方面,一种方法包括使用数学模型对第一和第二处理模态的处理效果和副作用建模。所述模型包括所述第一和第二处理模态之间的相互作用的效果。所述方法还

包括使用所述建模的结果来生成用于应用到对象的处理协议。

[0010] 根据另一方面,一种过滤器装置过滤存在于体液中的物质。所述装置包括载体和由所述载体所承载的抗原。所述抗原具有对于存在于所述体液中的所述物质的亲和力。

[0011] 根据另一方面,一种方法包括施加处理剂至患者。所述处理剂包括对所述患者的病变具有亲和力的抗体。所述方法还包括使用包括对所述抗体具有亲和力的抗原的过滤器来从所述患者的体液中移除所述处理剂。

[0012] 在阅读并理解下面的详细描述的基础上,本领域中普通技术人员将会意识到本发明的其他更多方面。

[0013] 本发明可以以各种部件和部件的布置以及各种步骤和步骤的布置而变得明显。附图仅用于图示说明优选实施例的目的并且不应被解读为对本发明的限制。

[0014] 图 1 描绘一种处理规划系统;

[0015] 图 2 描绘一种处理模态模型;

[0016] 图 3 描绘处理剂的浓度;

[0017] 图 4 描绘一种脉管过滤装置;

[0018] 图 5 描绘一种过滤器;

[0019] 图 6 描绘一种方法。

[0020] 参照图 1,处理规划系统 100 包括处理建模器 102,其使用一个或多个目标状态 106 和来自处理空间 104 的信息以生成处理协议 110。

[0021] 处理空间 104 包括多个处理模态。如所图示说明的,处理模型 112_{1-N} 对处理效果 114、副作用 116 或在处理空间 104 中的各个处理模态的其他效果建模。还如所图示说明的,处理模型对处理空间 104 中的一个或多个其他处理模态之间的协同、拮抗和 / 或其他相互作用效果 118 建模。各个处理模态的效果和 / 或相互作用被建模为模态特异独立变量的函数,其中该独立变量例如为所施加的机械、化学或热、辐射或其他剂量中的一种或多种、剂量率、分数化、使用处理模态所施加的时间序列和处理间隔等。处理模型 112 还可以将处理的各种效果建模为与对象对包括处理模态 (或者模态的组合) 的处理的预期响应相关的模态特异对象变量 115 的函数。对象变量 115 可以包括从各个源导出的测量或其他信息,其中对象变量 115 的值通常对其处理正被建模的对象特异。示例性数据源包括但不限于从对象的非破坏性、医学或其他成像检查导出的定性或定量数据,对象的化学、电、机械、基因、分子诊断或其他检查的结果,从由人类执行的检查导出的信息,以及诸如在人造对象情况下的制造数据或版本或者是在活体对象情况下的年龄和性别的统计信息。处理模型 112 还可以包括诸如最小或最大剂量、剂量率的边界条件或与特定模态和该模态的期望效果相关的其他边界条件。

[0022] 还应该理解,系统 100 可以结合适应性处理规划过程使用,其中模型 112 和 / 或所施加的处理与对象对一个或多个所施加的处理的反应相适应。根据这种实现方式,一个或多个处理模型 112 以适应性处理模型实现,其将预期处理效果建模为所观察到的对象对之前所施加的处理的响应的函数。可以参照在处理的进程中一次或多次确定的相关对象变量 115 的值或值的改变来评价该响应。

[0023] 目标状态 106 描述要经由处理达到的一个或多个目标。如所图示说明的,目标状态包括一个或多个处理目标 120 和副作用目标 122,应该理解目的通常是使期望的处理效

果最大化同时使不期望的副作用最小化。目标状态 106 还可以包括说明各目标之间的相互作用或其他关系的优值系数 124。例如,在产生不同副作用 116 的处理模态的情况下,优值系数 124 可以反映分配给那些副作用的相对权重。作为另一个示例,在预期产生强的处理效果 114 但相对严重的副作用 116 的处理协议的情况下,优值系数 124 可以反映分配给处理效果 114 和副作用 116 的相对权重(反之亦然)。

[0024] 处理建模器 102 采用处理模型 112 并结合适当的最优化函数 126 来寻找在将处理空间 104 中的处理模态之间的相互作用计入考虑的情况下的最优地或者以其他方式满足目标状态 106 的处理协议 110。

[0025] 如所图示说明的,建模器使用建模的结果来生成包括一个或更多模态处理计划 128_{1-N} 的处理协议 110。处理计划 128 描述要应用的一个或多个处理模态的处理参数 130。其中,处理协议 110 包括使用多于一个处理模态,协议 110 和 / 或各个模态处理计划 128 可以包括描述各个处理的时间序列和 / 或间隔的处理序列 131。在一些情形下,可能期望使用建模的结果来生成两 (2) 个或更多个可能的处理协议 110 (例如,其中多个处理协议 110 满足目标状态 106、处理协议 110 均不满足目标状态 106、预期两个或更多个处理协议 110 产生类似结果,或者另外期望在处理规划过程的进程中考考虑多于一个处理选项。)

[0026] 在一种实现方式中,当生成处理协议 110 时,处理建模器 102 考虑处理空间 104 中的 N 个模态中的每个。在一般情况下,处理建模器 102 则可以建议包括来自每个模态的贡献的处理协议。然而,尤其是在包括相对大数目的处理模态的处理空间 104 的情况下,这样的处理协议 110 的管理可能是相对复杂或者不切实际的。

[0027] 处理模态过滤器 108 可以用于过滤或者约束包含在处理协议 110 中的处理模态。在一种实现方式中,过滤器 108 将最初被处理建模器考虑的处理模态约束于处理空间 104 的子集,例如使得仅考虑单一或其他有限数目的处理模态。如果有限数目的处理模态不能满足目标状态 106,处理建模器 102 可以考虑附加的或不同的处理模态。从另一个方面来看,目标状态 106 可以包括诸如最大数目的处理模态、最小化处理模态的数目、限制处理模态的特定组合的约束或边界等的目标。

[0028] 通常基于对诸如单一处理模态的预期效果、在人类受试者情况下的生命质量和 / 或患者偏好、处理的可用性、成本等的考虑来选择被考虑的处理模态的数目和顺序。在一种实现方式中,模态过滤器 108 所考虑的各个因素是固定的。这些因素还可以例如响应于由人类用户经适当的用户接口提供的偏好或其他信息而变化。

[0029] 还可以将处理协议 110 在建模过程期间或者在建模过程结束时一次或多次呈现给用户,以便其再次经用户接口由用户接受或者从用户接收响应。如果建模器生成多于一个处理协议 100,可以将所建议的协议 100 呈现给用户,并为用户提供响应的机会,例如通过选择一个所建议的协议、建议对协议的修改、拒绝一个或多个处理协议等来进行。

[0030] 相关模态处理计划 128 经适当的电子通信网络、电接口、计算机可读存储介质、人类用户等被发送至对应处理模态 136_{1-N} 。在一种实现方式中,并且如将在下面进一步详细描述,处理模态 136 可以采用结合到存在于对象中的药剂或物质 134 上的配体 132。

[0031] 现在将进一步描述处理建模器 102。图 2 以图解形式描绘示例性处理模态模型 112。横坐标或水平轴描绘独立或处理参数 p_i 。描绘处理效果的纵坐标或 y 轴可以表示为概率、绝对值或其他适当方式。曲线 202 图示说明处理效果函数,而曲线 204 图示说明副作

用函数。

[0032] 例如,在放射肿瘤学的情况下,处理效果函数 202 可以包括 TCP,副作用函数 204 可以包括 NTCP,并且处理参数 p_i 可以包括所施加的剂量。在其他示例中,处理效果函数 202 可以包括施加至靶的剂量,副作用函数 204 可以包括施加至对象的非靶部分的剂量,并且处理参数 p_i 可以包括与空间变化辐射的施加或者所施加的其他能量相关的一个或多个参数。虽然,为了使图示说明清晰,在图 2 中仅描绘了单一处理参数 p_i ,应该理解,还可以建模附加的处理参数 p_i (例如剂量率和 / 或施加间隔)。处理参数 p_i (例如所施加的最小或最大剂量) 的边界条件 119 分别在 206 和 208 处描绘。

[0033] 反映不同参数值的处理结果的、处理效果函数 202 和副作用函数 204 之间的治疗间隙 210 趋向于作为限制处理参数 p_i 的可能值的实际问题。差值或 Delta 212 比较处理参数 p_i 的给定值 (或者在多变量模型情况下的矢量值) 下的处理效果 202 与副作用 204。

[0034] 当考虑单一处理模态时,处理建模器 102 的目标能够表示为找到治疗参数 p_i 的值,其中使得

[0035] 等式 1

$$[0036] \quad \Delta(p_i) = TE_1(p_i) - SE_1(p_i)$$

[0037] 达到最大值或其他期望值,其中 TE_1 表示对于处理模态的处理效果函数 202 并且 SE_1 表示对于处理模态的副作用函数 204。如果在多变量情况下适用,最优化问题还可以考虑处理模态的各个处理参数 p_i 之间的相互作用。如上所述,对于给定处理模态的最优化问题可能受各种边界条件 119 和目标 106 影响。作为示例,给定处理模态可能被限制于给定剂量或剂量率,可能必须确保处理效果函数 202 大于期望值或者副作用函数 204 小于期望值等。

[0038] 然而,在多模态处理的情况下,在许多情况下处理的结果将取决于各处理模态之间的相互作用。这可以如下表示:

[0039] 等式 2

$$[0040] \quad TE \neq \sum_{n=1}^N TE_n(p_n)$$

[0041] 等式 3

$$[0042] \quad SE \neq \sum_{n=1}^N SE_n(p_n)$$

[0043] 其中, p_n 表示处理参数值 p_i 的矢量, TE_n 表示处理效果,并且 SE_n 表示对于处理模态 n 的副作用。因此,孤立地最优化各处理模态通常不太可能产生最优的多模态处理协议。

[0044] 在多模态处理的情况下,处理效果 202 和副作用 204 可以如下表示:

[0045] 等式 4

$$[0046] \quad TE = TE(p_1, p_2, \dots, p_n, p_{\text{组合}})$$

[0047] 等式 5

$$[0048] \quad SE = SE(p_1, p_2, \dots, p_n, p_{\text{组合}})$$

[0049] 其中, $p_{\text{组合}}$ 是描述各个处理模态之间的相互作用的参数的矢量,例如包括所施加的处理的顺序和时机的效果。

[0050] 在组合处理的情况下,处理建模器 102 的目标能够表示为找到处理参数 p_n 的矢

量,其中使得

[0051] 等式 6

[0052] $\Delta(p_n) \propto TE(p_1, p_2, \dots, p_n, P_{\text{组合}}) - SE(p_1, p_2, \dots, p_n, P_{\text{组合}})$ 达到最大值或其他期望值。再次,最优化问题可能受各种边界条件 119 和目标 106 影响。适当的最优化函数包括但不限于已知的迭代的、递归的、解析的、基于规则的和启发式的最优化函数,并且可以由本领域中普通技术人员基于面向应用的考虑来选择。

[0053] 描述各个处理模态之间的相互作用的参数同样也是面向应用的。一种适当的方法是组合指数 (CI) 分析的使用,其能够用于描述结合施予的两个或更多个处理的协同效果或拮抗效果。在其中将相互作用描述为剂量的函数的两个处理模态的情况下,CI 可以如下表示:

[0054] 等式 7

$$[0055] \quad CI = \frac{D_1}{D_{x1}} + \frac{D_2}{D_{x2}} + \frac{D_1 D_2}{D_{x1} D_{x2}}$$

[0056] 其中, D_1 和 D_2 表示使用第一和第二处理模态所施加的剂量并且 D_{x1} 和 D_{x2} 表示用于单独通过第一或者第二处理模态来提供期望的处理效果(例如,抑制靶细胞的 $x\%$ 的生长)所需要的剂量。如果 CI 小于 1,则处理是协同的;如果 CI 等于 1,则处理是加成的;如果 CI 大于 1,则处理是拮抗的。要注意,等式 7 应用到互相具有非排他作用机制(例如,那些彼此为非竞争性抑制者的处理)的处理模态。如果处理模态具有相同或类似作用模式,可以省略第三项。用于分析制药学背景下的相互作用的一个工具是已知的可从英国剑桥的 Biosoft(www.biosoft.com) 获得的 Calcsyn 软件包。

[0057] 现在将在医学肿瘤学中的处理的背景下描述第一示例性最优化任务,其中第一处理模态包括被输送通过脉管系统的靶向内放射治疗 (TRT) 药剂,并且第二处理模态采用灌注调制剂 (PMA)。PMA 修改肿瘤的灌注并且因此影响 TRT 药剂的处理效果。为了本示例的目的,将假定在 TRT 药剂之前施加 PMA,但是,如果期望,则还可以考虑最优施加顺序。组合处理的 TCP 和 NTCP 可以如下计算:

[0058] 等式 8

$$[0059] \quad TCP_{\text{组合}} = TCP(E_{\text{PMA}} + w_{\text{TRT}} * P * E_{\text{TRT}})$$

[0060] 等式 9

$$[0061] \quad NTCP_{\text{组合}} = NTCP(w'_{\text{TRT}} * P * S_{\text{TRT}})$$

[0062] 其中

[0063] t PMA 和 TRT 施予之间的时间间隔

[0064] c_{PMA} 灌注调制剂的浓度

[0065] c_{TRT} 靶向放射治疗药剂的浓度

[0066] w_{TRT} 对于每个药剂特异的、TRT 效果对灌注的依赖性

[0067] w'_{TRT} TRT 副作用对灌注的依赖性

[0068] $P = P(c_{\text{PMA}}, t)$ 与非调制的情况相比的相对灌注

[0069] $E_{\text{PMA}} = E(c_{\text{PMA}})$ 灌注调制剂独自的治疗效果

[0070] $E_{\text{TRT}} = E(c_{\text{TRT}})$ TRT 独自在靶组织上的治疗效果

[0071] $S_{\text{TRT}} = S(c_{\text{TRT}})$ TRT 独自在正常组织上的副作用

[0072] 并且 c_{PMA} 、 c_{TRT} 和 t 表示要优化的处理变量。通过与等式 6 类似的方式,处理建模器 102 由此最优化函数:

[0073] 等式 10

[0074] $\Delta(c_{PMA}, c_{TRT}, t) = TCP_{组合} - NTCP_{组合}$

[0075] 现在将在第一处理模态包括采用放射性同位素的单克隆抗体 (mABs) 的放射免疫治疗 (RIT) 药剂的医学处理的背景下描述第二示例性最优化。抗体结合到诸如存在于患者体内的抗原的靶位点,从而在结合位点附近施加辐射剂量。RIT 药剂通常被引入脉管系统中并且随着时间在体内分布。

[0076] 所施加的剂量受处理对风险器官和它们的功能的有害副作用限制。在癌症治疗中在完全 mABs 的情况下,主要的风险器官是骨髓;对于抗体片段,主要的风险器官趋于为肾或肝。例如,已知的药剂 Zevalin 和 Bexxar 的剂量受骨髓抑制的限制,其通常经 4 周到 6 周发展并且经大约 7 周到 9 周达到最低点。因此,降低骨髓抑制通常将允许相对较高剂量的使用,从而导致较高的治疗指数。从另一方面来看,预期降低骨髓抑制来降低由给定剂量产生的副作用。

[0077] 现在转到图 3,横坐标或 x 轴描绘时间,并且纵坐标或 y 轴描绘 RIT 药剂的浓度。在对于完全抗体的每种情况下,曲线 302 描绘肿瘤处的浓度,并且曲线 304 描绘血池浓度。随着抗体在肿瘤位点结合至抗原,肿瘤处的浓度增加,并且随着肿瘤位点变得饱和而达到极限值。另一方面,随着药剂从身体清除,血池浓度随时间降低。如由引入药剂之后的示例性时间 306 所指示的,肿瘤处的浓度基本达到其最大值。不过对健康组织造成不期望的剂量负担的剩余血池浓度仍保持显著。从而,在本示例中,第二处理模态包括经下面将进一步描述的脉管过滤技术进行的未结合药剂从血池的移除。

[0078] 一般地,最优化目标是要限定处理协议的参数,该处理协议能减少血池中的未结合药剂同时又提供肿瘤位点处的足够浓度。组合处理的 TCP 和 NTCP 可以如下计算:

[0079] 等式 11

[0080] $TCP_{组合} = TCP[E_{TRT}(c'_{TRT,肿瘤}, A_{注射})]$

[0081] 等式 12

[0082] $NTCP_{组合} = NTCP\{S_{TRT}[c'_{TRT,血液}(t_1, E_{过滤}, t_2), A_{注射}]\}$

[0083] 其中

[0084] t_1 (药剂) 注射和过滤程序开始之间的时间间隔

[0085] t_2 过滤程序的持续时间

[0086] $A_{注射}$ 注射治疗活动

[0087] $c'_{TRT,血液} =$ 每个注射活动在血池中的药剂浓度

[0088] $c_{TRT,血液}/A_{注射}$

[0089] $c'_{TRT,肿瘤} =$ 每个注射活动在肿瘤位点处的药剂浓度;

[0090] $c_{TRT,肿瘤}/A_{注射}$ 假定:由于特异性并且持久的结合而不受过滤影响

[0091] $S_{TRT} = S(c_{TRT})$ TRT 独自在正常组织上的副作用

[0092] $E_{TRT} = E(c_{TRT})$ TRT 独自在靶组织上的治疗效果

[0093] E_{filt} 过滤程序的效率

[0094] 并且 $A_{注射}$ 、 t_1 、 t_2 并且 $E_{过滤}$ 也可能(如果这能够被不同过滤设置影响)表示要优化

的处理参数。如在上面结合等式 10 描述的那样执行最优化。

[0095] 现在将结合其中处理空间 104 包括 IRT、ERT 和 PMA 的处理方案来描述第三示例。因为由 PMA 引起的放射敏化很可能取决于所施加的放射治疗的剂量率,其对于 ERT 和 IRT 要分别计算。因为所施加的 IRT 的剂量率通常低于所施加的 ERT 的剂量率,可以预期 PMA 在所接收的剂量上的效果对于 IRT 来说比 ERT 相对较大。

[0096] 为了本示例的目的,最优化目标是要限定使有效施加到肿瘤的剂量最大化同时使有效施加到风险器官的剂量最小化的处理参数。适当的模型可以如下表示:

[0097] 等式 13

$$[0098] \quad d_t = d_{IRT, t}(p) + d_{ERT, t}$$

[0099] 等式 14

$$[0100] \quad d_r = d_{IRT, r}(p) + d_{ERT, r}$$

[0101] 等式 15

$$[0102] \quad p = p(PMA)$$

[0103] 其中

[0104] d_t 靶接收的剂量

[0105] d_r 风险器官接收的剂量

[0106] $p(PMA)$ 放射增敏剂或 PMA 的效果

[0107] $d_{IRT, t}$ 施加至靶的 IRT 剂量

[0108] $d_{ERT, t}$ 施加至靶的 ERT 剂量

[0109] $d_{IRT, r}$ 施加至风险器官的 IRT 剂量

[0110] $d_{ERT, r}$ 施加至风险器官的 ERT 剂量

[0111] 并且, IRT、ERT 和 PMA 剂量是要优化的处理参数。最优化与等式 10 类似。要注意, PMA 在靶灌注方式上的效果能够从文献摘录、经适当的实验或分析研究确定等。要注意, 虽然上面的示例针对包括 IRT、ERT 和 PMA 的处理方案,但是也可预期其他处理模态。在一个这样的示例中,作为对 IRT 的补充或替代,处理方案可以包括 TRT 和 / 或 RIT。

[0112] 更一般地,其他信息能够用于估计处理模态的效果和 / 或改善处理模态的相互作用。再次,在肿瘤学的背景下,示例包括从活组织检查或组织学发现的缺氧症(例如通过 FMISO-PET 成像技术获得)和骨髓支持剂的效果(例如骨髓刺激或放射防护剂)。同样,还可以考虑修饰而不是直接攻击靶的药剂(例如抗血管生成剂)的效果和 / 或协同可能。还可能考虑不同细胞类型内的信号和效果链以及机械、放射、热、化学或其他药剂的相互作用。

[0113] 要注意,上面描述的技术,尤其是由处理建模器 102 和处理模态过滤器 108 所执行的功能,可以通过软件、固件或存储在计算机可读介质上的其他计算机可读指令实现。当由计算机执行时,该指令使得计算机实现所描述的技术。处理模态模型 112、目标状态 106 和模态处理计划 128 可以同样以适当的数据结构进行组织并且存储在计算机可读介质上。还应该意识到,计算机和各种介质可以位于物理上分散的位置处,并且指令和 / 或数据经互联网或其他适当的通信网络传输。

[0114] 现在转到图 4,现在将描述脉管过滤器布置 400。该布置包括与受试者 406 的脉管系统经导管或其他适当的流体连接器 408 流体连通的泵 402 和过滤器 404。如所图示说明

的,过滤器布置 400 形成闭环系统,在该闭环系统中将血液从受试者移除、过滤并且返回到该受试者中。要注意,过滤通常是在消毒设施中执行的。

[0115] 参照图 5,过滤器 404 包括诸如包括进口 510 和出口 512 的常规过滤柱的壳体 502、载体 504 和过滤剂 506。选择过滤剂 506 使其能够结合至或以其他方式过滤感兴趣物质,并且载体 504 承载或以其他方式支撑柱 502 中的过滤剂 506。

[0116] 在一种实现方式中,过滤剂 506 包括抗体、糖蛋白、其他蛋白质、缩氨酸或结合到存在于对象中的感兴趣物质的其他配体;感兴趣物质的示例包括但不限于处理剂,该处理剂包括抗体、抗体片段、缩氨酸或对患者的病变具有亲和力的其他物质。

[0117] 在处理剂采用抗体 508 的应用中,载体可以包括具有增强表面区域并且直径在大约 30–60 微米 (μm) 范围中的聚苯乙烯微珠。适当的微珠的一个来源包括从美国伊利诺斯州的 Pierce Biotechnology of Rockford (www.piercenet.com) 可获得的聚苯乙烯肼微珠 (polystyrene hydrazine bead)。微珠的表面包括选择为对处理剂的抗体具有亲和力的抗原。例如,在 Zevalin 或 Bexxar 的情况下,配体将包括 CD20 抗原。柱 502 配置成允许诸如在每分钟大约 500 毫升 (ml) 量级的期望的流速。

[0118] 在操作中,将血液从患者中移除并且循环通过过滤器。存在于血液的未结合的药剂结合至抗原,从而降低药剂的浓度。被处理的血液则返回到患者。虽然上面的描述针对与在诸如透析的技术中所采用的技术类似的闭环流体流动系统,但是也可以采用批量的或其他类似的过滤技术。还要注意,除血液外,还可以将过滤应用至体液。

[0119] 现在将参照图 6 描述处理规划系统 100 的操作。

[0120] 在 602,例如通过使用适当的数学模型来对处理效果建模,以预测包括一个或多个处理模态的处理协议的效果。在所建模的处理协议采用多个处理模态的情况下,可以在将两个或更多个处理模态之间的相互作用计入考虑的基础上计算各个处理模态的组合处理效果。

[0121] 在 604,对处理的副作用建模。再次,可以对各个处理模态的组合副作用建模。

[0122] 在 606,对处理的副作用和处理效果建模。例如,如上面所描述的,可以计算处理效果和副作用之间的差值。

[0123] 在 608,将所建模的处理的效果与目标状态相比较。

[0124] 如果所建模的处理不满足目标状态,可以在 610 调整模态过滤器参数。例如,初始建模操作可以包括单一处理模态,而附加建模操作可以包括不同的或者附加的处理模态。在一种实现方式中,当所建模的处理满足目标状态时可以终止建模。在目标是要产生最优处理的情况下,可以考虑其他解决方案直到识别出最优处理或者建模因其他原因终止。

[0125] 在 610,将建模的结果用于生成处理协议 610。要注意,处理协议可以仅包括来自单一模态的贡献。所生成的处理协议还可以例如经适当的计算机监视器、打印输出或其他人类接口呈现给人类用户以便查看和 / 或接受。

[0126] 在 612,应用处理协议。

[0127] 虽然上面的描述针对涉及医学肿瘤学的处理,但是能够理解可以将上面描述的技术应用至其他医学应用,以及工业或其他非医学应用中。例如,另一种医学应用包括急性或慢性炎症的处理。

[0128] 已经参照优选实施例对本发明进行了描述。在阅读和理解前面的详细描述的基础

上,其他人员可以进行修改或变更。本发明意在被解读为包括所有这样的修改和变更,只要它们在随附的权利要求或其等同物的范围内。

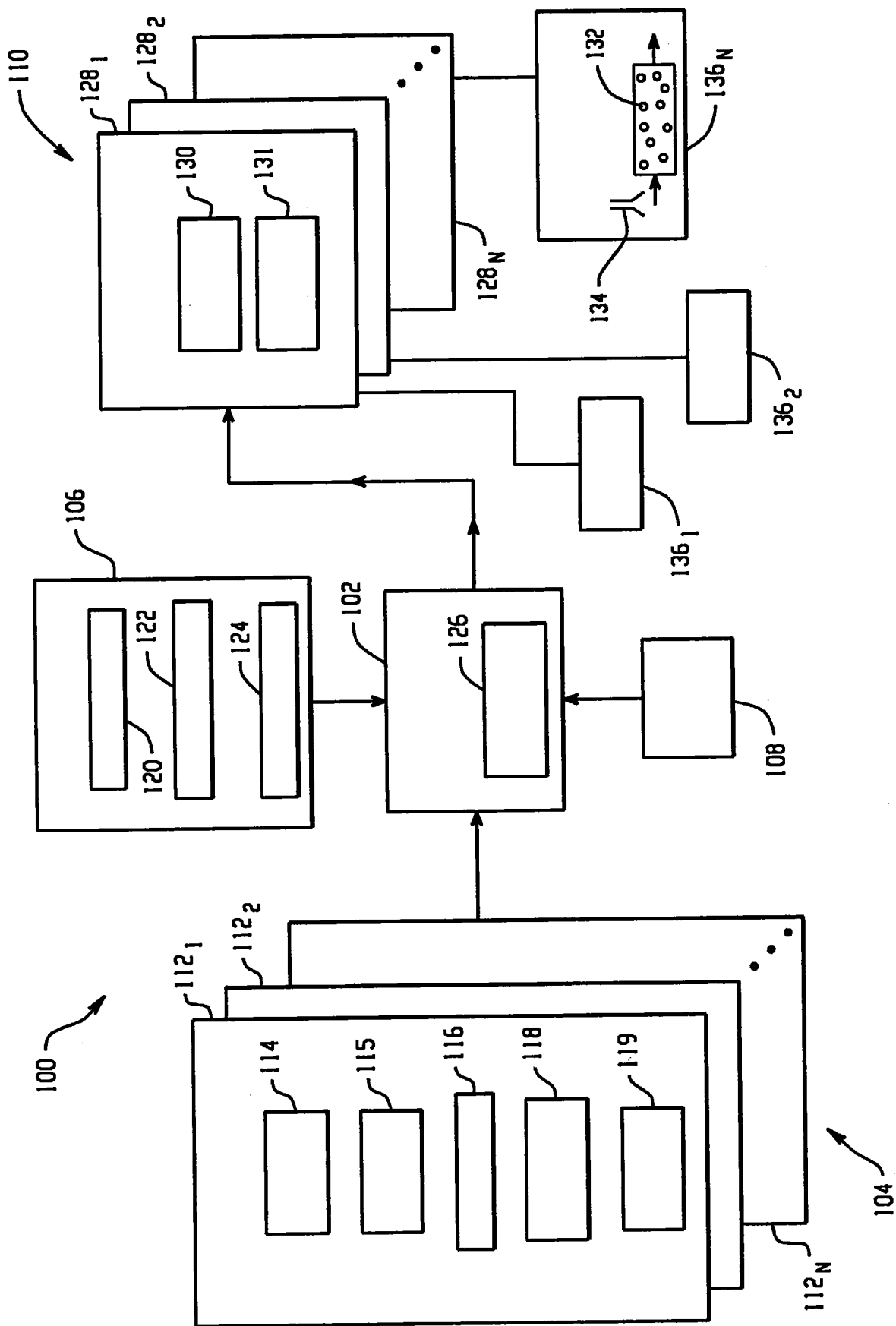


图 1

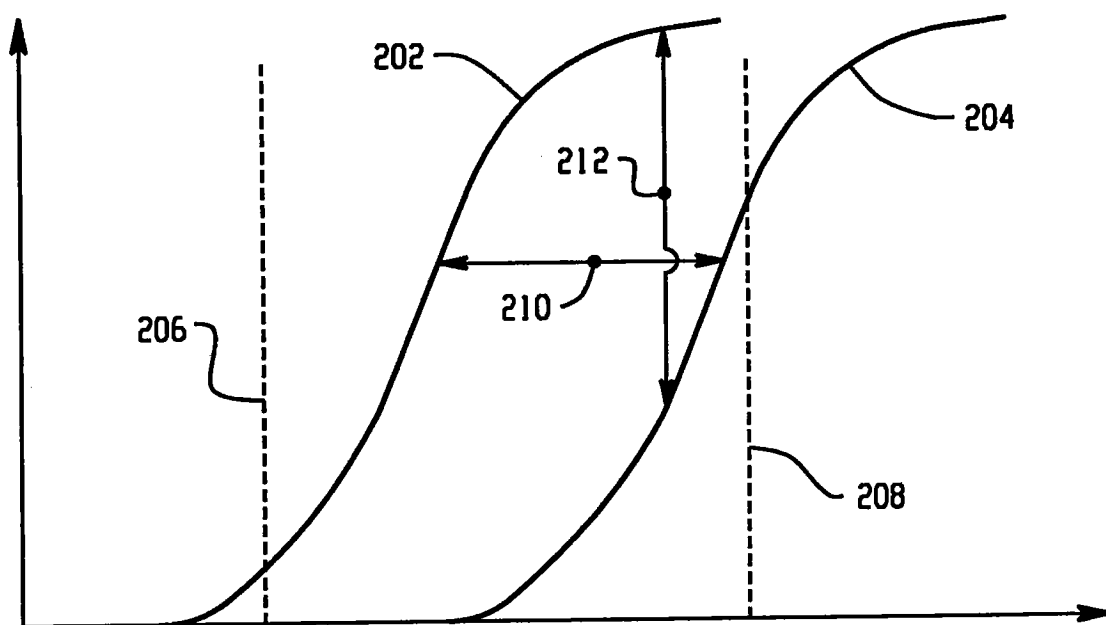


图 2

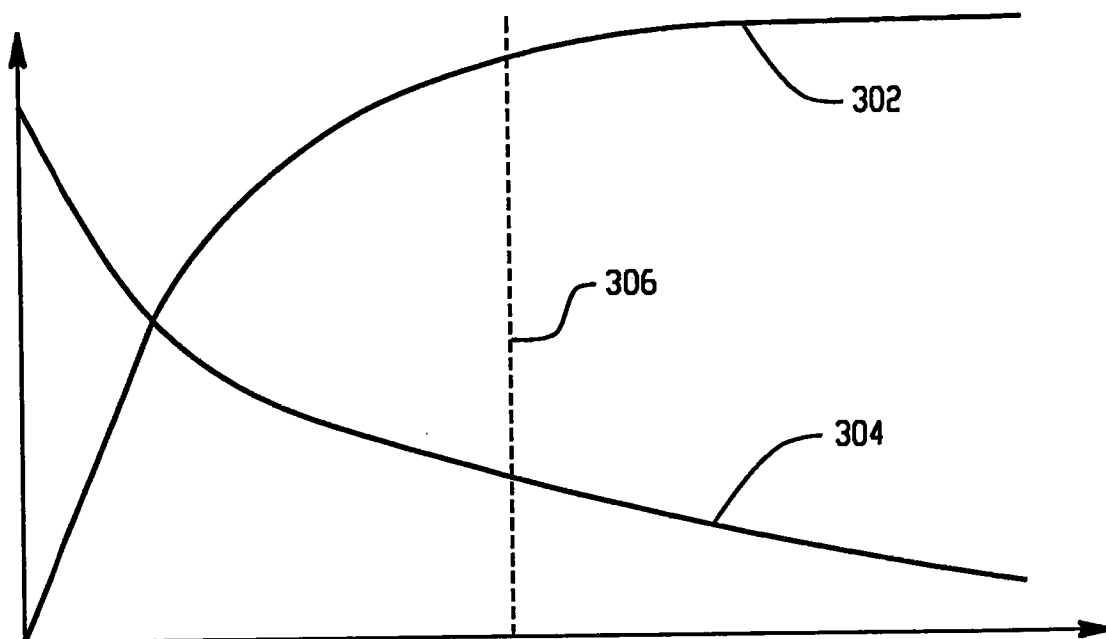


图 3

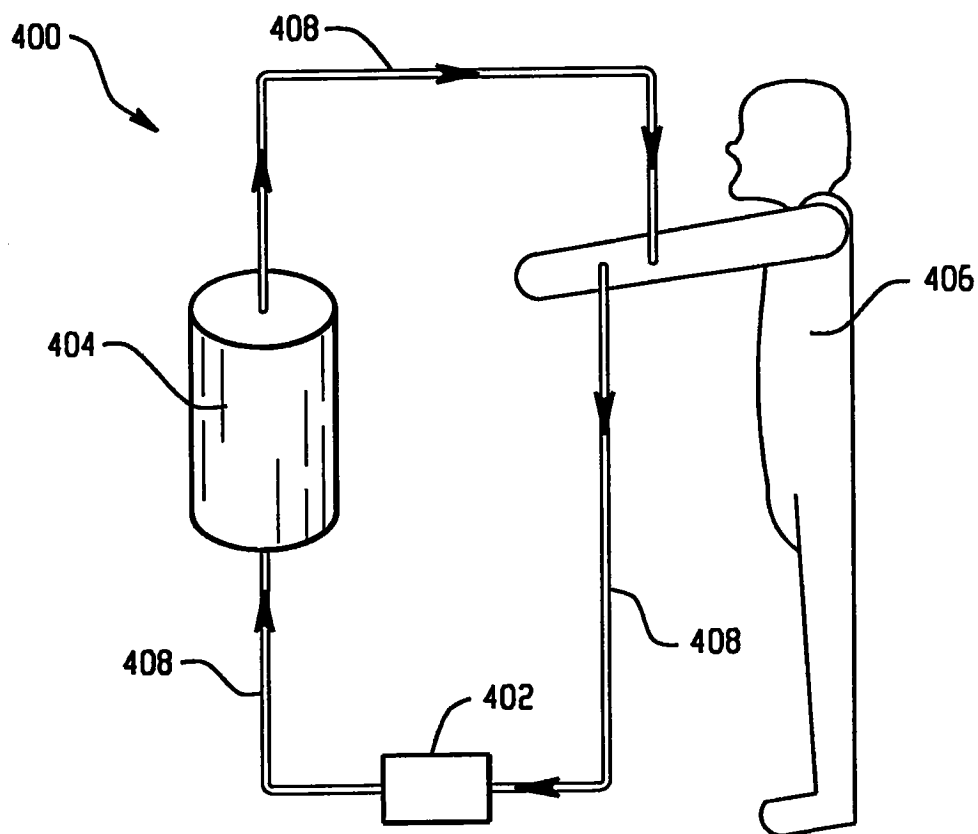


图 4

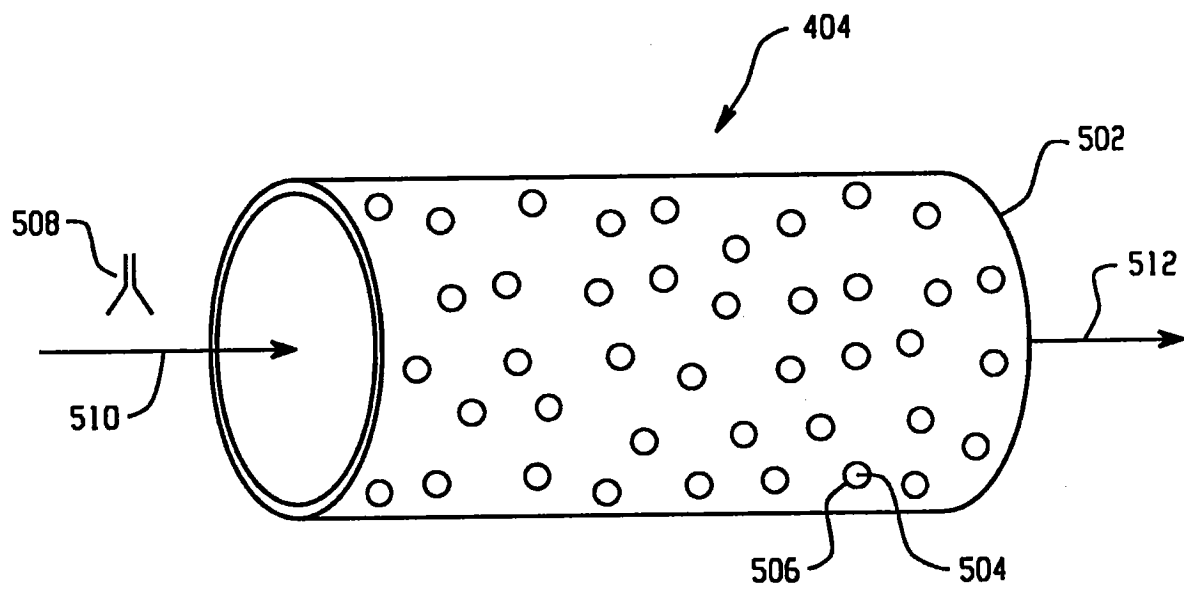


图 5

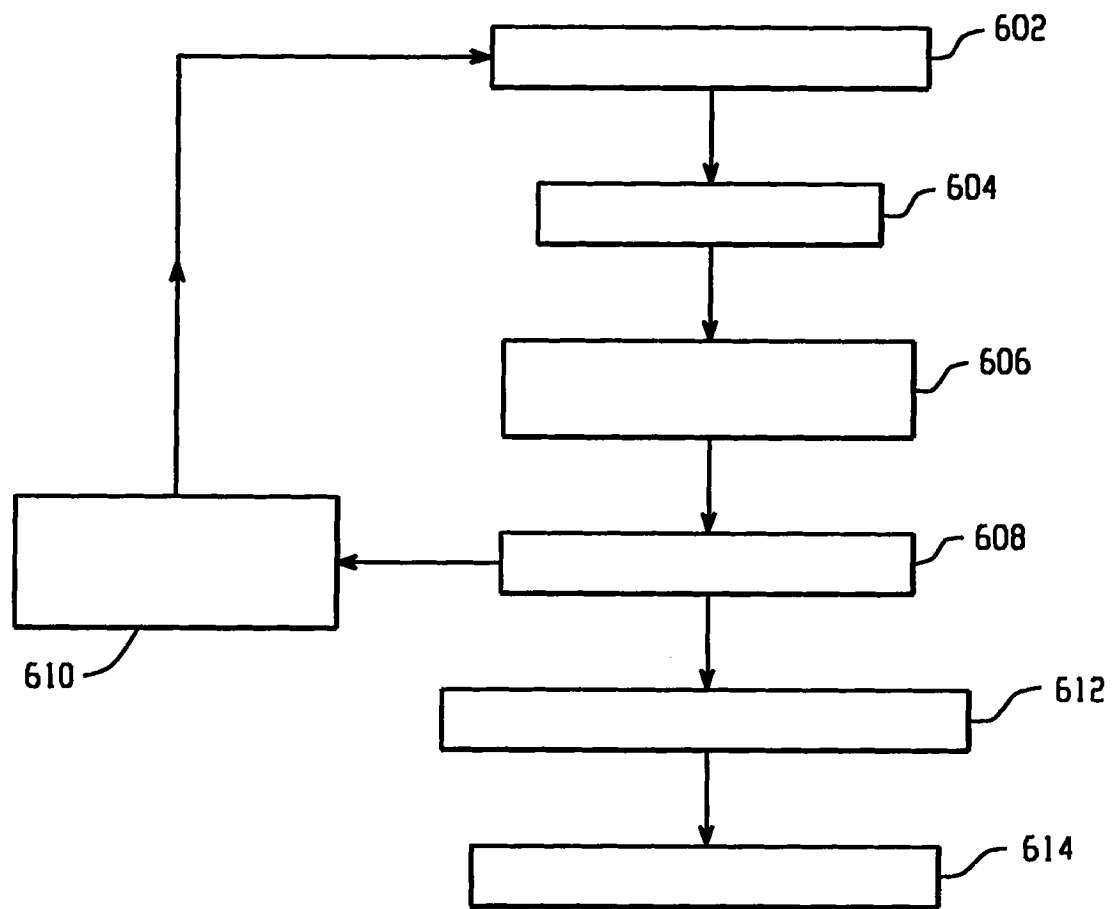


图 6