

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-528088

(P2004-528088A)

(43) 公表日 平成16年9月16日(2004.9.16)

(51) Int.C1.⁷

F 1

テーマコード(参考)

A 61 B 10/00

A 61 B 10/00

103 B

2 G O 5 2

G 01 N 1/04

A 61 B 10/00

103 D

G 01 N 1/28

G 01 N 1/04

G

G 01 N 1/28

J

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 103 頁)

(21) 出願番号 特願2002-580813 (P2002-580813)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月29日 (2002.3.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年10月16日 (2003.10.16)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/009583
 (87) 國際公開番号 WO2002/083005
 (87) 國際公開日 平成14年10月24日 (2002.10.24)
 (31) 優先権主張番号 60/283,636
 (32) 優先日 平成13年4月16日 (2001.4.16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

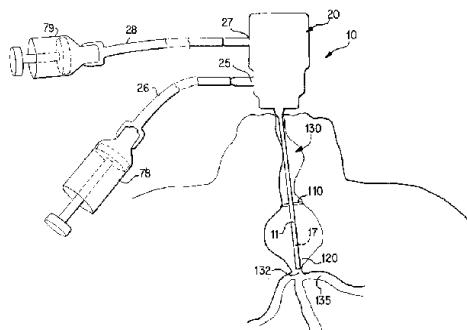
(71) 出願人 502153961
 サイティック コーポレイション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1
 719, ボックスボロウ, スワンソン
 ロード 85
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100108774
 弁理士 橋本 一憲
 (74) 代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一
 (72) 発明者 ハン デイビッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ベル
 モント ベルモント キャニオン ロード
 2634

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】乳管から材料を採取するための装置、方法、およびシステム

(57) 【要約】

本発明は、細胞材料および他の有用な分析マーカーを含む乳管液を採取するための方法、装置、およびシステムを提供する。本方法は、典型的には、少なくとも1つの乳管にアクセスする段階と、乳房の他の全ての乳管とは別に該乳管から材料を採取する段階とを含む。本装置は、乳房の他の全ての乳管とは別に1つの乳管から液体を採取する機会を提供する乳管アクセス装置を含む。本システムは、一体として使用することにより、アクセスした乳管に特異的な患者の乳房状態を分析するためのシステムを提供する方法および装置を使用する。本発明の方法、装置、およびシステムは、患者の乳房の前癌または癌を同定する上で特に有用である。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

哺乳類の乳管にアクセスして、乳管内から細胞材料を採取するための装置であって、乳管内に位置づけるためのカテーテルであって、近位端と遠位端とを有し、該遠位端が乳管内に洗浄液を送達し乳管内の細胞材料を収容するための開口部を備えるカテーテルと、カテーテルと流体的に連絡しているマニホールドハブであって、カテーテルの内腔に軸方向に配列されている第1のポート、ハブに流体を注入するためにハブ内に位置づけられている第2のポート、およびハブ内の流体を採取するためにハブ内に位置づけられている第3のポートを有する遠位端を備えるマニホールドハブとを備える装置。

10

【請求項 2】

マニホールドハブが、装置の長軸に平行に延在する少なくとも1つの側壁を備え、該少なくとも1つの側壁が注入ポートと採取ポートとを備える、請求項1記載の装置。

【請求項 3】

注入ポートおよび採取ポートが、ハブの少なくとも1つの側壁に沿って互いに配列されている、請求項2記載の装置。

【請求項 4】

注入ポートが、採取ポートに対して第1のポートに近位に位置づけられている、請求項3記載の装置。

【請求項 5】

採取ポートが、ハブの注入ポートと近位端との間に位置づけられている、請求項3記載の装置。

20

【請求項 6】

ハブが実質的に円形の断面を有し、注入ポートおよび採取ポートがハブの周囲に互いに周囲方向に間隔をおいて配置されている、請求項2記載の装置。

【請求項 7】

注入ポートに接続されている注入ラインと、採取ポートに接続されている採取ラインとをさらに備える、請求項1記載の装置。

【請求項 8】

注入ラインおよびハブに流体を送達するために、注入ラインの末端に離脱可能であるよう固定されている流体注入用部材をさらに備える、請求項7記載の装置。

【請求項 9】

注入用部材がシリンジを備える、請求項8記載の装置。

【請求項 10】

採取ラインの末端に離脱可能であるように固定されている採取用部材をさらに備える、請求項7記載の装置。

【請求項 11】

採取用部材がシリンジを備える請求項10記載の装置。

【請求項 12】

カテーテルの遠位開口部が、閉じた位置と開いた位置との間を移動することができる、請求項1記載の装置。

【請求項 13】

カテーテルの遠位開口部を開いた位置と閉じた位置との間で移動させる構造をさらに備える、請求項12記載の装置。

【請求項 14】

構造が、カテーテルの近位端と遠位端との間に延在するワイヤを備える、請求項13記載の装置。

【請求項 15】

カテーテルの遠位端が、刺激の適用に応答して開く形状記憶材料から形成されている、請求項12記載の装置。

40

50

【請求項 16】

刺激が熱または電流を含む請求項15記載の装置。

【請求項 17】

形状記憶材料がニチノールである請求項15記載の装置。

【請求項 18】

遠位端が開いた位置にある場合、遠位端がカテーテルの近位端より大きい開口部を有する、請求項12記載の装置。

【請求項 19】

乳管内にカテーテルを導入するためのガイド部材をさらに備える、請求項1記載の装置。

【請求項 20】

ガイド部材が傾斜した遠位端を有する拡張器を備える、請求項19記載の装置。

【請求項 21】

拡張器の遠位端が、薬剤を収容するための少なくとも1つの開口部を備える、請求項20記載の装置。

【請求項 22】

薬剤がリドカインである請求項21記載の装置。

【請求項 23】

マニホールドハブの遠位端が、カテーテル内に離脱可能であるように固定されている、請求項1記載の装置。

【請求項 24】

マニホールドハブの遠位端が、カテーテルとルアーロック接続を形成する、請求項23記載の装置。

【請求項 25】

乳管内に位置づけるための、内腔を含む第1の細長い部材と、該第1の部材に離脱可能であるように固定されており、該第1の細長い部材の近位端と流体的に連絡しているマニホールドハブとを備える乳管アクセス装置。

【請求項 26】

マニホールドハブが、細長い部材の内腔に軸方向に配列されている第1の開口部を備える、請求項25記載の装置。

【請求項 27】

第1の開口部が、細長い部材に固定されているハブの遠位端に配置されている、請求項26記載の装置。

【請求項 28】

マニホールドハブが、注入ポートおよび採取ポートを有する側壁を備え、該注入ポートは該採取ポートと第1の開口部との間に位置づけられている、請求項27記載の装置。

【請求項 28】

第1の開口部がマニホールドハブの近位端に位置づけられ、該マニホールドハブの側壁が該第1の開口部と該マニホールドハブの遠位端との間に延在する、請求項26記載の装置。

【請求項 29】

ハブの遠位端がカテーテルの内腔と流体的に連絡している開口部を備え、側壁が該ハブに流体を送達するための流体注入ポートを備え、第1の開口部が該マニホールドハブから流体を採取するための採取ポートを形成する、請求項28記載の装置。

【請求項 30】

ハブの遠位端が、カテーテルの内腔と流体的に連絡している開口部を備え、側壁が、ハブ内の流体を収容するための流体採取ポートを備え、第1の開口部が、ハブに流体を送達するための流体注入ポートを形成する、請求項28記載の装置。

【請求項 31】

細長い部材が、開いた位置と閉じた位置との間を移動することができる遠位端を有するカテーテルを含む、請求項25記載の装置。

【請求項 32】

10

20

30

40

50

末端が閉じた位置にある場合に、カテーテルの遠位端が第1の内径を有し、末端が開いた位置にある場合に、カテーテルの遠位端が第2のより大きい内径を有する、請求項31記載の装置。

【請求項33】

開いた位置と閉じた位置との間に遠位端を移動させるための構造をさらに備える、請求項32記載の装置。

【請求項34】

乳管にアクセスして、乳管内から細胞材料を採取するための乳管アクセス装置であって、近位端、遠位端、および近位端と遠位端との間に延在する内腔を有する細長い部材、ならびに

10

該細長い部材に離脱可能であるように固定されているハブであって、カテーテル内腔に流体を送達するための、注入装置と流体的に連絡している注入ポートと、ハブ内の流体および細胞材料を収容するための採取ポートとを備えるハブを備える装置。

【請求項35】

管腔がハブに対して開いている請求項34記載の装置。

【請求項36】

採取ポートが、流体採取装置と流体的に連絡している、請求項35記載の装置。

【請求項37】

流体採取装置が、ハブ内に陰圧を形成するための供給源、および流体採取ポートと流体採取装置との間に延在する流体採取ラインを備える、請求項36記載の装置。

20

【請求項38】

注入装置からハブに流体を送達するための、注入ポートと注入装置との間に延在する管部材をさらに備える、請求項35記載の装置。

【請求項39】

ハブが、細長い部材の近位端内に離脱可能であるように位置づけられる遠位端を備える、請求項35記載の装置。

【請求項40】

乳管にアクセスして、乳管内の細胞材料を採取するための乳管アクセス装置であって、乳管内に位置づけるためにサイズ調整した第1の外径を有する第1の細長い部材と、乳管に入らないように第1の外径より大きい第2の外径を有する第2の細長い部材とを備える装置。

30

【請求項41】

第1の細長い部材が、乳管内に流体を導入し、乳管内の流体を収容するための内腔を有するカテーテルを含む、請求項40記載の装置。

【請求項42】

第2の細長い部材が、カテーテルの内腔と流体通路を形成するために遠位端に下方ポートを備えるハブを備える、請求項41記載の装置。

40

【請求項43】

ハブが、下方ポートの上方に間隔をおいて配置されている第1および第2のサイドポートをさらに備える、請求項42記載の装置。

【請求項44】

第1および第2のサイドポートが、下方ポートに対してハブの側壁に沿って同じ高さにある、請求項43記載の装置。

【請求項45】

第1および第2のサイドポートが、下方ポートに対してハブの側壁に沿って異なる高さにある、請求項42記載の装置。

【請求項46】

カテーテルが約0.50インチ以下の外径を有する請求項41記載の装置。

【請求項47】

外径が約0.010インチ～0.050インチの範囲内である請求項46記載の装置。

50

【請求項 4 8】

内腔の径が約0.007インチ以上である請求項41記載の装置。

【請求項 4 9】

ハブの第1のポートに接続されている注入管と、ハブの第2のポートに接続されている採取管とをさらに備える、請求項42記載の装置。

【請求項 5 0】

マニホールドが、約0.01cc～1.0ccの範囲の容量を有する、請求項42記載の装置。

【請求項 5 1】

乳管にアクセスして、乳管内の細胞材料を採取するための乳管アクセス装置であって、近位端と、遠位端と、両端の間に延在する内腔とを有する第1の細長い部材と；近位端と遠位端とを有し、内腔と流体的に連絡している下方開口部を有するマニホールドハブと；乳管内に第1の細長い部材の一部を位置づけるために、第1の細長い部材およびハブの少なくとも一方を介して延在する細長いガイド部材とを含む装置。10

【請求項 5 2】

第1の細長い部材が、近位端にウェルを有するカテーテルを含む、請求項51記載の装置。

【請求項 5 3】

カテーテルが乳管内に位置づけられガイド部材が内腔から除去された後にウェル内に離脱可能であるように固定されている遠位端をハブが備える、請求項52記載の装置。

【請求項 5 3】

ハブの遠位端が、カテーテルのウェルとルアーロック固定を形成する、請求項53記載の装置。20

【請求項 5 4】

ガイド部材が、複数の開口部を有する遠位端を備える、請求項51記載の装置。

【請求項 5 5】

開口部が、乳管の内層に投与するための薬剤を保有する、請求項54記載の装置。

【請求項 5 6】

乳管にアクセスして乳管内の細胞材料を採取するための乳管アクセス装置であって、開いた位置と閉じた位置との間を移動することができる遠位端と、近位端と、両端の間に延在する内腔とを有する第1の細長い部材、および近位端と遠位端とを有し、内腔と流体的に連絡している下方開口部を有するマニホールドハブを含む装置。30

【請求項 5 7】

細長い部材の遠位端が、閉じた位置にある場合に第1の内径を有し、開いた位置にある場合に第2のより大きい径を有する、請求項56記載の装置。

【請求項 5 8】

細長い部材がカテーテルを含み、遠位カテーテル開口部を開いた位置と閉じた位置との間で移動させるための構造をさらに備える、請求項56記載の装置。

【請求項 5 9】

構造が、カテーテルの近位端と遠位端との間に延在するワイヤを備える、請求項58記載の装置。

【請求項 6 0】

カテーテル遠位端が、刺激の適用に応答して開く形状記憶材料から形成されている、請求項57記載の装置。40

【請求項 6 1】

刺激が熱または電流を含む請求項60記載の装置。

【請求項 6 2】

形状記憶材料がニチノールである請求項60記載の装置。

【請求項 6 3】

ヒト乳房の乳管網を洗浄する方法であって、内腔を有するカテーテルの遠位端を乳管開口部を介して、乳管網の遠位管腔に挿入する段階、50

注入ポートを介してマニホールドハブに洗浄液を注入する段階、
乳管網に洗浄液を導入する段階、
乳管網から洗浄液および洗浄液によって運ばれる物質を回収する段階、ならびに
ハブの採取ポートを介して採取装置に回収された洗浄液および物質を送達する段階を含む
方法。

【請求項 6 4】

ハブに洗浄液を注入する段階が、注入管を介して注入装置から注入ポートまで洗浄液を送
達する段階を含む、請求項63記載の方法。

【請求項 6 5】

洗浄液および物質を回収する段階が、ハブ内に陰圧を適用する段階を含む、請求項 63記載 10
の方法。

【請求項 6 6】

陰圧が採取装置によって適用される請求項65記載の方法。

【請求項 6 7】

乳房を外部からマッサージし、その結果、洗浄液および物質がハブの方向に進ませられる
段階をさらに含む、請求項65記載の方法。

【請求項 6 8】

洗浄液および物質を採取装置に送達する段階がハブに洗浄液を注入する段階を含む、請求
項63記載の方法。

【請求項 6 9】

乳管網に洗浄液を導入する段階が、ハブ内に正の流体注入圧を適用する段階を含む、請求
項63記載の方法。

【請求項 7 0】

哺乳類の乳管網から細胞材料を入手する方法であって、
内腔を有する細長い装置の遠位端を乳管開口部を介して、乳管網の遠位管腔に挿入する段
階、

注入ポートを介してマニホールドハブに洗浄液を注入する段階、

管腔を介して乳管網に洗浄液を導入する段階、

乳房の一領域をマッサージする段階、ならびに

ハブの採取ポートを介して乳管網から採取装置に洗浄液および洗浄液によって運ばれる物
質を送達する段階を含む方法。 30

【請求項 7 1】

少なくとも2mlの洗浄液を所定の時間の間、乳管内に保持する段階をさらに含む、請求項7
0記載の方法。

【請求項 7 2】

所定の時間が1秒より短い請求項71記載の方法。

【請求項 7 3】

所定の時間が約1秒～1時間の間である請求項71記載の方法。

【請求項 7 4】

ハブの少なくとも一部に陰圧を形成する段階をさらに含む、請求項70記載の方法。 40

【請求項 7 5】

陰圧が採取装置によって形成される請求項74記載の方法。

【請求項 7 6】

採取管が採取ポートと採取装置との間に延在する、請求項70記載の方法。

【請求項 7 7】

洗浄液および物質を採取装置に送達する段階がハブに洗浄液を注入する段階を含む、請求
項70記載の方法。

【請求項 7 8】

乳管網内に洗浄液を導入する段階が、ハブ内に正の流体注入圧を適用する段階を含む、請
求項70記載の方法。 50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****関連出願の相互参照**

本出願は、その全体の開示内容が参考として本明細書に組み入れられている、2001年4月1日提出の米国仮出願第60/283,636号の利益と優先権を主張する。本出願はまた、1999年1月28日提出の米国特許出願第09/473,510号並びに37CFR § 1.78に準拠した以下の仮出願の各々：1998年12月28日提出の60/114,048号、1999年5月18日提出の60/134,613号、1999年6月12日提出の60/143,476号、1999年7月12日提出の60/143,359号および1999年12月14日提出の60/170,997号の一部継続出願である。これらの出願の各々は全体の開示内容が参考として本明細書に組み入れられている。

10

【0002】

本発明は、哺乳類の乳房の乳管に流体を導入し、乳管から組成物を採取するための医療装置、方法、およびシステムに関する。より具体的には、本発明は、乳房内の乳管にアクセスし、乳管内に流体を導入し、乳管内から組成物を回収し、乳房内の乳管または乳房の任意の他の部分を損傷することなく、組成物を採取し、分析できるように組成物を乳房外に通過させるための医療装置、方法、およびシステムに関する。

20

【背景技術】**【0003】****背景技術**

乳癌は最も多く見られる女性の癌であり、米国だけでも毎年100,000例を超える新たな症例が診断されている。乳癌は、通常、乳管の内層を形成している(lining)細胞(上皮層)から生じ、癌の第Ⅰ期は、「導管過形成」に至る個々の細胞の過剰増殖を含むと考えられている。過形成細胞には異型になるものもあり、異型過形成細胞の大きなりスクは悪性腫瘍化または癌化する。最初は、癌細胞は乳管内にあり、その状態は非浸潤性乳管癌(DCIS)と呼ばれる。しかし、しばらくすると癌細胞は管環境の外に浸潤し始め、周知のように、患者に致死的となることがある転移のリスクを呈する。

【0004】

DCIS期までの乳癌は理論上治療可能であるが、早期診断が選択した治療の有効性に重要である。現在では、マンモグラフィが、乳癌を検出する最も周知の診断ツールである。しかし、マンモグラフィは、0.1cm～1cmのサイズに達してしまっている腫瘍しか検出できないことが多い。このような腫瘍塊は、疾患過程の開始から8～10年までに達しない。このような後期病期の乳癌の検出は効果的な治療を可能にするには遅すぎることが多い。結果として、乳癌のかなり早期検出を約束する別の診断方法が必要とされる。

30

【0005】

乳癌は乳房の流体産生乳管の内層から生じると考えられており、さらにヒト乳房はこのような乳管を6～8本有すると考えられている。サルトリウス(Sartorius)、JAMA 224(6): 823～827(1973)参照。従って、早期検出に答える研究において、乳癌の研究に献身しているかなりの数の医療団体は、乳房の乳管の乳頭分泌物から回収される細胞の細胞学的分析が、乳癌のリスクのある患者の早期同定に至る有用な情報を提供することができると考え、それを示している。実際、パパニコラウ(Papanicolaou)は、乳頭表面で採取した乳頭分泌物に含有される細胞を分析することによって、乳癌の「Pap」スメアのこのような可能性の発祥に貢献した。パパニコラウ(Papanicolaou)ら、「ヒト乳腺の脱落細胞検査法と乳癌および他の乳房疾患の診断におけるその有用性(Exfoliative Cytology of the Human Mammary Gland and Its Value in the Diagnosis of Cancer and Other Diseases of the Breast)」Cancer(1958)3月/4月377～409参照。

40

【0006】

早期検出因子を見つける他の試みは、乳管を生理食塩液で洗浄できるように、手術用顕微鏡を使用して乳管内に挿入した毛髪-様単管流体導入カテーテルのサルトリウス(Sartorius)の使用を含む。流体を導入したら、単管カテーテルを除去し、流体が乳頭を介して乳房

50

から排出されるように乳房を搾る。排出された流体は、典型的には、乳頭の外側表面に集まり、乳頭に向けて位置づけられている毛細管によって除去される。同様に、ラブ(Love)およびバースキー(Barsky)、「乳癌疾患の病期を検討する乳管内視鏡検査法(Breast-duct endoscopy to study stages of cancerous breast disease)」、Lancet 348(9033):997-999, 1996は、乳管に単管カテーテルを挿入し、少量の生理食塩液を注入し、カテーテルを除去し、乳房を絞って乳頭の外側表面に戻る流体を採取することを記載している。また、「乳頭分泌患者において切開前の乳管造影術のための乳管カニューレ挿入および局在化するための簡単な方法(A Simple method of Duct Cannulation and Localization for Galactography before Excision in Patients with Nipple Discharge)」、Radiology 1995; 195; 568-569において、ホウ(Hou)らは、「少容量の滅菌した水溶性造影剤(0.5ml~2.0ml)を注入し、カテーテルを乳房または乳頭に傾斜させて配置し、同じシリンジで造影剤を吸引し、手で乳房をやさしく押して不透明な造影剤を排出させる」ことを記載している。

【0007】

ダイアグノスティックス社(Diagnostics, Inc)は、細胞学的検査用の乳管液入手するために同様の方法の別の例を開発した。この会社は、細胞学的評価のための乳管液入手するために使用することができる装置を製造した。この装置は、乳管に流体を注入するための毛髪-様単管乳管カテーテルを備え、その手法は、カテーテル除去後に、毛細血管出血を毛細管で乳頭表面から採取することを指示していた。この装置は、細胞学的評価のために乳管液を採取する目的のために、1976年5月28日以前に販売された。

【0008】

上記の開示内容は、流体を乳管に導入することを考慮しているが、それらは、乳管内から流体を排出させるために外部から適用された圧力を使用している。しかし、排出された流体が乳頭の外に蓄積する場合には、異型または癌細胞を有する流体を排出した個々の乳管を判定するのが、不可能でないにしても非常に困難である。従って、細胞学的調査が陽性と出る場合には、その流体を産生した乳管を同定し、治療することができる可能性は非常に低い。または、他の例では、乳管の括約筋は、有用な試料に必要とされる必要量の乳管液が排出され、採取されるのを妨害することがある。また、括約筋は、細胞の一部が乳頭を通過するのを遮断ことがある。

【発明の開示】

【0009】

発明の概要

本発明は、患者が乳癌であるかどうかまたは乳癌を発症する可能性があるかどうかを判定するために、ヒト乳房の乳管網から乳管液および細胞材料入手するための装置と方法とを含む。本発明の装置および方法により、乳管を破壊することなく、流体および細胞材料を採取することができる。

【0010】

本発明の第1の態様において、哺乳類の乳管にアクセスして、乳管内から細胞材料を採取する装置は、乳管内に位置づけることができるカテーテルとマニホールド内腔とを備える。カテーテルは近位端と遠位端とを備える。遠位端は、乳管内に洗浄液を送達し、乳管内の細胞材料を収容するための開口部を有する。マニホールドハブはカテーテルと流体的に連絡している。マニホールドハブは、カテーテルの内腔に軸方向に配列されている第1のポートと、ハブ内に流体を注入するためにハブ内に位置づけられている第2のポートと、ハブ内の流体を採取するためにハブ内に位置づけられている第3のポートとを有する遠位端を備える。

【0011】

本発明の別の局面において、本発明の乳管アクセス装置は、乳管内に位置づけることができる細長い部材を含む。細長い部材は、マニホールドハブと流体的に連絡している内腔を備える。

【0012】

本発明はまた、乳管にアクセスして、乳管内の細胞材料を採取するための乳管アクセス装

10

20

30

40

50

置を含む。本発明の装置は、近位端と、遠位端と、近位端と遠位端の間に延在する管腔とを備える。本発明の装置はまた、カテーテル内腔に流体を送達するための注入ポートを備えるハブを備える。注入ポートは、注入装置と流体的に連絡している。本発明の装置はさらに、ハブ内の流体および細胞材料を収容するための採取ポートを備える。

【0013】

別の局面は、乳管にアクセスして、乳管内から細胞材料を採取するための乳管アクセス装置を含む。本発明の装置は、乳管内に位置づけるために第1の外径を有する第1の細長い部材と、第1の外径より大きい第2の外径を有する第2の細長い部材とを備える。第2の外径は、第2の細長い部材が乳管に入らない停止部を装置の長さ方向に形成する。

【0014】

本発明はまた、乳管にアクセスして、乳管内から細胞材料を採取するための乳管アクセス装置を含む。本発明の装置は、近位端を有する第1の細長い部材と、遠位端と、これらの末端間に延在する内腔とを備える。本発明の装置はまた、近位端と遠位端とを有するマニホールドハブを備える。マニホールドハブはまた、内腔と流体的に連絡している下方開口部を有する。細長いガイド部材は、第1の細長い部材の一部を乳管内に位置づけるために第1の細長い部材およびハブの少なくとも一方を介して延在している。

【0015】

本発明のさらに別の局面は、乳管にアクセスして、乳管内から細胞材料を採取するための乳管アクセス装置を含む。本発明の装置は、開いた位置と閉じた位置の間を移動することができる遠位端と、近位端と、これらの末端間に延在する内腔とを有する第1の細長い部材を備える。本発明の装置はまた、近位端と遠位端とを有するマニホールドハブを備える。マニホールドハブも、内腔と流体的に連絡している下方開口部を有する。

【0016】

本発明によりヒト乳房の乳管網を洗浄する方法は、乳管開口部を介して乳管網の遠位管腔内に、内腔を有するカテーテルの遠位端を挿入する段階と、注入ポートを介してマニホールドハブ内に洗浄液を注入する段階と、乳管網内に洗浄液を導入する段階とを含む。本発明の方法はまた、乳管網から洗浄液および洗浄液によって運ばれる物質を回収する段階と、回収した洗浄液および物質をハブの採取ポートを介して採取装置に送達する段階とを含む。

【0017】

本発明による哺乳類の乳管網から細胞材料を入手するための別 の方法は、乳管開口部を介して乳管網の遠位管腔内に、内腔を有する細長い装置の遠位端を挿入する段階と、注入ポートを介してマニホールドハブ内に洗浄液を注入する段階と、内腔を介して乳管網内に洗浄液を導入する段階とを含む。本発明の方法はまた、乳房のある領域をマッサージする段階と、洗浄液および洗浄液によって運ばれる物質をハブの採取ポートを介して乳管網から採取装置に送達する段階とを含む。

【0018】

本発明の一局面は、異型細胞、前癌細胞または癌細胞の存在について回収した細胞材料を分析することができるよう、乳管内から洗浄液によって運ばれる細胞材料を入手するための医療装置とその方法とに関する。本発明の別の局面は、医療装置を乳管から除去することなく、また医療装置が位置づけられている乳房または乳管を損傷することなく、生理食塩液などの洗浄液を乳管内に導入し、乳管から回収することを可能にする医療装置に関する。本発明のさらに別の局面は、洗浄液を乳管に導入し、洗浄液と乳管内の細胞材料を混合し、以前から存在している乳管液、注入した洗浄液の少なくとも一部および乳管の上皮内層から分離した細胞からなる組成物を回収することによって、乳管を安全且つ効果的に洗浄する方法に関する。

【0019】

図面の詳細な説明

以下の態様および実施例は本発明を例示するために提供されており、限定するためではない。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 0 】

周知であり、図1に示すように、女性の乳房は複数の乳管を含む。現在では、乳房は6~8本、おそらくそれ以上の乳管を含むと考えられている。それぞれの乳房の乳頭には並んだ乳管開口部がある。乳管開口部は各々乳管の1つに対応しており、それぞれの乳管に開口部を提供している。各乳管には、枝状の乳管とそれぞれの乳管開口部との間に位置する乳管洞がある。また、乳管内の流体が意図せず乳頭を介して外に漏洩しないように、括約筋が、乳頭の近位の乳管洞の末端部に位置している。括約筋はまた、乳管を破壊しない乳管内圧力レベルも維持している。これらの乳管の1つ以上から採取される流体は、患者が乳癌であるかどうかまたは乳癌のリスクにあるかどうかを同定するに至る有用な情報を提供することができる。

10

【 0 0 2 1 】

図2は、乳管内に洗浄（洗浄）液を導入し、以下：導入した洗浄液、洗浄液を導入する前に乳管内に存在した流体、アクセス装置10および／または洗浄液の存在下において乳管内に形成する天然の流体並びに上皮内層由来の細胞材料を含む乳管由来の細胞材料の全ての混合物、一部の混合物または少なくとも1つを含む組成物を回収するための乳管アクセス装置10を例示する。「洗浄液」という用語は、乳管の上皮内層から細胞を洗い流すために乳管内に導入することができる流体、および／または乳管から細胞を洗い流すためにこれらの細胞および乳管内層からすでに脱落している他の細胞と混合することができる流体をいう。生理食塩液は、洗浄液として使用することができる既知の流体の一例である。洗浄液として使用することができる既知の流体の他の例は以下に考察されている。

20

【 0 0 2 2 】

図1に示すように、本発明の乳管アクセス装置10は、乳管130を破壊またはそれ以外に損傷することなく、乳管130内に洗浄液を導入し、組成物を回収する。これは、乳管アクセス装置10と乳管130との間に圧力差を形成することによって実施される。以下に考察するように、この圧力差は乳管130内の第1の高い流体圧力レベルとアクセス装置10内の第2の低い流体圧力レベルを含む。乳管液を採取のために乳管内から除去するので、確立される圧力差は、洗浄液を注入する前に乳管130内に自然に存在する圧力と実質的に等しいかまたはそれより大きいレベルに乳管130内の圧力を維持する。例えば、乳房に適用される外部からの力の結果として、乳管130内の圧力と比較して、アクセス装置10内の圧力が低いことにより、通常の乳管圧を下回る乳管内圧を生じることなく、組成物を乳管130から排出させられる。結果として、乳管130は破壊しない。圧力が低い領域は、図3に示すように、乳管130の外側の位置に確立されても、または乳管130内に位置づけられる孤立チャンバー内に確立されてもよい。また、圧力が低い領域により、回収された組成物は抵抗が最も小さい通路を通って第2の低圧領域に自然に流れ、そこで分析のために採取することができる。圧力差は約0.1psi~5.0psiであってもよい。

30

【 0 0 2 3 】

図3に示すように、乳管アクセス装置10は、単管の細長い乳管アクセス部材11、例えば、カテーテルまたはステント（本明細書において以降「カテーテル」と呼ぶ）およびハブ20を備える。カテーテル11は、乳管130に流入する洗浄液および乳管130から回収される組成物のための通路を確立するために、乳管130内に導入される第1の遠位端12を有する。ポート19は、乳管方向に開くように、カテーテル11の第1の末端12の近位に位置する。好ましい態様において、ポート19は、カテーテル11の径方向に延在する開口部を有する。しかし、カテーテル11の長さ方向に平行方向に延在するものなどの他の開口部を使用することもできる。カテーテル11はまた、遠位端12に反対方向に第2の近位端14も有する。内腔13は、両端12および14の間のカテーテル11の内側に延在する。内腔13は、内径が約0.006インチ~0.030インチである。好ましい態様において、内径は約0.025インチである。別の好ましい態様において、内径は約0.020インチである。カテーテル11はまた、壁厚が約0.005インチである。しかし、壁厚をできるだけ薄くすることによって、総外径が同じであっても内径を大きくすることができます。カテーテル11は、全体の長さが約10~25ミリメーターである。好ましい態様において、カテーテル11の可動長さは約15ミリメーターである。他の

40

50

好ましい態様において、カテーテルの可動長さは、さらに長く、例えば、約25ミリメーター以下である。このような長さにより所定の洗浄位置に到達することが可能になる。

【0024】

カテーテル11の第2の近位端14は、図3に記載するように、ハブまたはウェル20(本明細書において以降「ハブ」と呼ぶ)内に開いている。近位端14において、内腔の開好物は、径が約0.006~約0.030インチである。好ましい態様において、内径は約0.023インチである。カテーテル11は、外径が約0.010~0.040インチである。好ましい態様において、外径は約0.035インチである。

【0025】

図3からわかるように、カテーテル11の近位端14はハブ20の遠位端21まで続く。または、近位端14は、ハブ20内に延在するように位置づけられても、または近位端14はハブ20の遠位端21に達する手前まで続いてよい。カテーテル11が遠位端21の手前まで続く場合には、カテーテル11は、接続用導管部分28または他の種類の流体通路によってハブ20に接続されてもよい。カテーテル11の近位端14とハブ20の遠位端21の間の接続がどのようにであろうと、ハブ20の遠位端21は、外径が約4ミリメーターであり、内径が約3ミリメーターである。壁厚は約0.5ミリメーターである。接続用導管部分の遠位端の外径は約3ミリメーターである。

【0026】

ハブ20はまた、図3~5に示すように、注入ポート25と採取ポート27とを備える。これらのポート25および27は各々、管などの任意の既知の流体ラインに接続されている。以下の態様は、これらのポート25および27に接続されている管26および28に関して開示されているが、当業者に理解されるように、任意の種類の流体導管がポート25および27に固定されても、または連続した一片の部材としてポート25および27と共に一体として形成されてもよい。注入ポート25は、注入管26に接続されて固定され、そこから流体がハブ20およびカテーテル11に注入される。流体がカテーテル11およびハブ20から採取される採取管28は採取ポート27に固定される。

【0027】

注入管26は任意の長さであってもよく、例えば、それは長さ約0.25インチ~4フィートであってもよく、洗浄液を乳管に注入するための注入シリソジ78または他の注入構造に接続されてもよい。同様に、採取管28は任意の長さであってもよく、例えば、それは長さ約0.25インチ~4フィートであってもよく、ハブ20内に吸引されるように、組成物を採取するための採取導管、採取シリソジ79または他の採取装置に接続されてもよい。注入シリソジ78および採取シリソジ79は、ルアーロック、摩擦止めまたは締りばめを含む、任意の既知の方法でそれぞれの管26および28に固定またはそれ以外の方法で接続してもよい。

【0028】

注入ポート25は、カテーテル11の近位端14のできるだけ近くに位置づけられる。好ましい態様において、注入ポート25は、両者間の距離が最短になるように、ハブ20の遠位端21に隣接して配置される。注入ポート25が遠位端21の開口部から間隔をおいて配置されている場合には、遠位端21の構造的強度のために必要とされる、0.0375インチ以下などの距離 I_1 だけそこから分離されているだけである。別の態様において、注入ポート25は、約1ミリメーター以下の距離だけ遠位端21から間隔を置いて配置されていてよい。好ましい他の態様において、この距離は約0.5または0.25ミリメーターである。

【0029】

図4に例示するように、注入ポートおよび接続(connection)ポート25および27は、洗浄液が注入ポート25を介して注入され、同時に採取ポート27を介して除去されるように、互いに間隔をおいて配置されている。採取ポート27は、注入ポート25と比較して、遠位端21と同じ距離の位置または遠位端21からさらに離れた位置に位置づけられている。このように、遠位管28は、注入管26と比較して、ハブ20のカテーテル11に近くない位置に接続されている。ポート25および27は、約0~0.010インチであってもよく、好ましくは約0.0375インチ以下である距離 I_2 の間隔をおいて互いに配置されている。図4の態様において、採取ポ

10

20

30

40

50

ート27とハブ20の近位端との間の距離は約2ミリメーターである。

【0030】

注入ポート25は、採取ポート27と比較してハブ20内に任意の長手方向の位置および周囲方向の位置を有してもよい。例えば、図5に示すように、注入ポート25および採取ポート27は、ハブ20の内壁の同じ高さの位置にあってもよいが、90または180度などの数多くの角度で互いに分岐(offset)してもよい。ポート25および27が180度分岐(offset)している場合には、それらは、図5に示すように、互いにハブ20をはさんで向こう側に位置づけられている。別の態様において、採取ポート27は、ハブ20の側壁の注入ポート25の上方に配置されてもよい。採取ポート27は注入ポート25と長手方向に並んで配列されても、または注入ポート25から周囲方向に分岐(offset)して配置されてもよい。図6に例示する別の態様において、注入ポート25は、上記のようにハブ20の内壁に開口部を形成し、採取ポート27は、ハブ20の近位端23に、カテーテル11と軸方向に並んで開口部を形成する。同様に、注入した流体および採取した組成物がカテーテル11、ハブ20並びに両方の管26および28内にあるのが見られるように、ハブ20、カテーテル11、注入ポート25、注入管26、採取ポート27および採取管28は、好ましくは、透明な材料で形成される。

10

20

30

40

【0031】

管26および28は、ハブ20およびカテーテル11内の流体の流動を調節または抑制するための流体流動制御装置を備えてもよい。これらの制御装置には、ストップコック、弁、圧力クリップまたはそれぞれの管26および28またはカテーテル11を閉鎖または開閉することができる他の制御部材が挙げられてもよいが、これらに限定されない。これらの制御装置（弁またはストップコック）は、例えば、管26および28内の流体の流動を別個に制御できるよう、互いに独立して動作することができる。従って、乳管の洗浄手技における流体流動を制御するパターンは、例えば、採取管が閉じているときを開いている注入管、採取管が開いているときに開いている注入管、採取管が開いているときに閉じている注入管および採取管が閉じているときに閉じている注入管を含んでもよい。また、望ましい場合に担当者が管26および28内の流体の流動を手で停止できるように、管26および28は、指もしくはクランプまたは他の締め付け構造もしくは圧縮構造で圧縮可能または締め付け可能であつてもよい。

【0032】

ハブ20の遠位端21または接続用導管部分は乳頭の外側表面に接触して、カテーテル11が意図した位置より深く乳管130内に入らないように、停止構造29として作用することができる。または、カテーテル11は、乳頭または生体の他の部分に接触して、乳管の最初の分岐または乳管130内のさらに深部の別の洗浄位置などの所定の洗浄位置を越えてカテーテル11がそれ以上導入されないようにおよびその末端部12が入らないように停止構造29として作用する肩部または他の膨大部を有してもよい。本明細書において使用する「洗浄位置」という句は、乳管の括約筋と最初の乳管分岐または洗浄が意図されている最初の乳管分岐の間の乳管の位置を記載する。この位置は測定値によって予め決定されていても、または導入中の感触に基づいて決定されてもよい。例えば、洗浄予定の分岐が乳房内の最初の乳管分岐の近位である場合には、遠位端12が洗浄予定の最初の分岐の近位で、洗浄されない遠位分岐と洗浄される最初の分岐の間にるように、カテーテル11が肩部／停止構造29によって位置づけられると洗浄位置に達する。

30

40

【0033】

図3に示す別の態様において、装置10は、所定の深さが乳管130内で達成され、適切な洗浄位置、例えば、最初の乳管の分岐を越えた位置が達成されるように、停止構造29として作用して、末端12からカラーまでの距離を越えて入らないように、カテーテル11の外側部分に配置、適用または構築されたカラーを備えてもよい。図3に示す停止構造29は、異なる洗浄位置が達成されるように、スライドできてもまたはカテーテル11に調節可能であるように保持されてもよい。また、カテーテル11は、カテーテル11の遠位端12の乳管130への進入深さを示す印を側壁に有してもよい。好ましい態様において、担当者がカテーテル11を進ませたいと希望している乳房内の深さに対応する位置 - 洗浄位置まで停止構造29を力

50

テー・テル11の長さ方向にスライドさせることができる。洗浄位置に到達したら、停止構造29が乳頭に接触したら、カテーテル11が乳管130内にそれ以上はいらないように、停止構造29をカテーテル11のその位置に固定する。停止構造29はカテーテル11の長さ方向に調節可能であるように位置づけることができるので、カテーテル11の遠位端12が乳管内の任意の望ましい洗浄位置に配置されるように、乳管内のカテーテル11の有効な側を変更することができる。

【0034】

上記態様のいずれかにおいて、停止構造29は乳頭、患者の生体の別の部分または患者に隣接して配置されている人工的な構造物（示していない）に接触することができる。人工的な構造物の高さは、個々の患者それぞれに対して調節可能であるように設定することができる。10

【0035】

カテーテル11の遠位端が乳管130の洗浄位置に位置づけられたら、上記のように停止構造29を乳頭、生体の隣接部分または人工的な構造物にしっかりと留める。こうなっているとき、遠位端12が乳管洞120（図1）または最初の分岐の手前135などの（図1）乳管130の主要部分132の所定の望ましい位置に位置づけられるように、カテーテル11は乳管括約筋110を超えて延在している。カテーテル11が乳管内に延在する長さは約10～30ミリメーターである。好ましい態様において、カテーテル11の可動長さは約13ミリメーターであるが、この長さは25ミリメーター以下であってもよい。好ましい態様において、カテーテル11の可動長さは約15ミリメーターであるが、この長さは25ミリメーター以下であってもよい。上記のように、乳頭と乳管130の最初の分岐135の間の任意の地点または乳管130の最初の分岐135よりさらに深部の任意の地点にカテーテル11の遠位端12を位置づけることができるように、カテーテル11の大きさを決めることができる。同様に、遠位端120が乳管分岐のいずれか1つに位置づけられるように大きさを決めることができる。その位置がどこであろうと、完全な細胞学的調査を実施するのに必要な量の組成物が回収されるように、カテーテル11は手技中乳管130内に維持される。20

【0036】

カテーテル11は、乳管開口部を介して、乳管の括約筋110を通過し、乳管洞120内に至る通路に適合するように横方向（長さ方向に対してある角度の方向）に可撓性である材料で形成される。カテーテル11はまた、乳管130内への挿入中に破壊しないように長手方向に剛性である。結果として、カテーテル11は、横方向に可撓性で、長手方向に堅い。カテーテル11は、管状のカテーテル部分に形成されるとき好適な特性を有する生物学的に適合性のポリマー樹脂または金属を含んでもよい。例示的な材料には、ポリ塩化ビニル、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリウレタン、それらのコポリマー等が挙げられる。近位部分は遠位部分と同じ材料または異なる材料で形成されてもよい。選択的に、カテーテル11の全ての部分または一部の部分だけを、金属もしくはポリマーブレードまたは他の従来の強化層で強化してもよい。30

【0037】

カテーテル11を形成するために使用される材料の特性の結果として、カテーテル11は、患者に不快感を生じることなく、乳頭を介して、乳管の括約筋110を通過して乳管洞120に容易に移動することができる。また、カテーテル11の横方向の可撓性は、乳頭の外側と乳管洞120の間の通路の形状に適合することができるので、破壊および患者の損傷を低下する。カテーテル11の横方向の可撓性は、使用者の選択に応じて変更することができる。例えば、乳管130に迅速且つ容易に挿入することができる、横方向にはごくわずかに可撓性で幾分剛性のカテーテル11を好む医師もいる。このようなカテーテル11の剛性は迅速な導入を可能にする。その理由は、その強度により乳頭から乳管洞120までの通路をカテーテルの形状に適合させるからである。逆に、乳頭内に位置づけられてからカテーテルが遭遇する全ての曲がりに適合する非常に可撓性の大きいカテーテルを使用することを希望する医師もいる。上記のように、カテーテル11の長手方向の堅さ（柱強度）により、圧力下でも破壊または変形することなく、括約筋110を通過して乳管洞120にカテーテルを進ませること40

とができる。しかし、同時にそれは上記の剛性のカテーテルより患者には快適となりうる。

【0038】

カテーテル11は乳管開口部を介して遠位端を導入し、乳房の乳管の括約筋を通過して第1の末端12を位置づけることを可能にするように放射状に寸法を有し、例えば、典型的には、アクセス管の外径は実質的に0.010インチ～0.10インチの範囲であり、ポート19の外径は約0.010～0.050インチであり、好ましい範囲は約0.010～0.030インチである。好ましい外径は約0.025インチであってもよい。外径は、患者にとって快適となるように徐々に傾斜がつけられている。これはわずかずつの連続的な傾斜またはわずかずつの段階的な一連の傾斜によって達成されうる。カテーテル11は、好ましくは、約0.15～0.075インチの長さの範囲内において傾斜をつけられる。10

【0039】

好ましい態様において、カテーテル11が目的の機能を実行する能力に影響しないように、外径が内径と同じサイズに近くなるようにカテーテル11の側壁はできるだけ薄く形成される。カテーテル11の薄い側壁は、軸負荷下において高い柱強度を示す上記のものなどの材料で形成することができる。カテーテル11の内径は、実質的に、約0.005～0.099インチの範囲内である。約0.005～0.047インチの範囲の内径であることが好ましい場合があり、好ましい内径は約0.022インチである。

【0040】

図3の局部透視線で示すように、カテーテル11を乳管内にガイドし、適切に位置づけるためにカテーテル11の遠位端12から延在するように、ガイド部材（拡張器）40がハブ20およびカテーテル11内に位置づけられてもよい。ガイド部材40は約35～55ミリメーターの長さであり、好ましい長さは約44ミリメーターである。ガイド部材40は、カテーテル11の乳管開口部および乳管内への滑らかな導入を可能にする。カテーテル11が滑らかに、且つ痛みを生じないで乳管130内に導入されるように、この滑らかな挿入は乳管開口部を拡張する段階を含んでもよい。ガイド部材40は、ガイドワイヤなどの、針状体、細長い拡張器または生体の開口部にカテーテルを進ませるために使用される任意の他の種類のカテーテルガイドを含んでもよい。ガイド部材40は金属または硬性プラスチックで製造されてもよく、乳管開口部の1つをやさしく探針し、進ませ、拡張するために遠位端44に傾斜付きおよび/または非傷害性の先端部41を有してもよい。20 図8参照。ガイド部材40は、カテーテル11をガイドする以外に、カテーテル11を堅くし、乳管内に容易に位置づけられる能力を増加する。30

【0041】

ガイド部材40の長さは、遠位端44がカテーテル11の遠位端12から延在し、ガイド部材40の傾斜がそれ自体とカテーテル11との間に滑らかな変化を形成するように選択される。結果として、ガイド部材40の長さはカテーテル11、ハブ20およびカテーテル11とハブ20の間に延在する任意の導管の長さに依存する。ガイド部材40は近位端45または長さ方向のある地点から遠位端44まで長さ方向に傾斜している。結果として、遠位端44の径は近位端45の径より小さい。理想的には、ガイド部材40の傾斜は、カテーテル11が乳管開口部内に導入されるとき、その変化が患者に感じられないように、カテーテル11の遠位端12と滑らかな変化を形成する。カテーテル11とガイド部材40との間の変化が滑らかで、目立たないほど、手技は患者にとって快適である。従って、ガイド部材40とカテーテル11の間の変化点において、外径がカテーテル11の外径と実質的に同じであるか、または0.001または0.002インチだけごくわずかに小さくなるようにガイド部材40はサイズが決められる。また、カテーテル11とガイド部材40の間に滑らかな変化が形成されるように、カテーテル11の内腔17は、図6に示すように、遠位端12に斜めの側壁を有してもよい。ガイド部材40の傾斜は、ガイド部材40がハブ20を介して延在するとき、カテーテル11内に位置する地点まで続いてよい。乳管130へのアクセスが完了したら、ガイド部材40は抜き取られ、遠位端12が乳管内の乳管括約筋を通過するようにカテーテル11が位置づけられる。40

【0042】

10

20

30

40

50

ガイド部材40は、ハブ20内に挿入され、ハブ20から除去されるとき、図3～5に示すように、カテーテルの反対側にあるハブ20の第2の末端23の漏れ防止(pneumostatic)シール42(または採取ポート27)を介して通過する。ガイド部材40がハブ20内に位置づけられると、シール42はガイド部材40の形状に適合して、ハブ20をガイド部材40のところで密封し、カテーテル11に挿入するためにガイド部材40を支持し、配列する助けとなる。シール42はまたハブ20の強度を維持し、ハブ20内に確立される圧力の維持を助け、カテーテル11が乳管130内に位置づけられ、洗浄液を注入／回収する前にガイド部材40を除去することを可能にする。多数の異なる種類のシールを使用することができるが、ガイド部材40を進入および除去する場合でも、ハブ内に滅菌環境を提供するために水密膜または鞘でなければならない。シール42はまた、ガイド部材40を乳管130およびカテーテル11の内外で操作できるように、ガイド部材40に適当な抵抗性を提供しなければならない。同様の機能を発揮する他の種類のシールも使用することができる。

10

【0043】

以下の説明は装置10の用途を例示している。しかし、これらの説明は、本明細書に開示されている他の装置にも同様に適用できる。図7Aは、装置10を使用して乳管130に充填し、所定の時間の間乳管130内に導入した流体を保持させられることを図示している。例えば、流体は1秒～1時間以上の間乳管130内に保持されうる。好ましい態様において、流体は10秒～10分間乳管130内に保持される。図7Bは、乳管130への充填中および充填後に乳管130内に維持される組成物をカテーテル11を介して取り出し、生物材料を含む組成物を乳管内から採取することを図示している。図7Cは、別個に乳管内に流体を注入し、乳管から組成物を採取するために、注入管26および採取管28がアクセスした乳管の外側に位置づけられている本発明の一態様によるハブ20を図示する。しかし、上記のように、ハブ20は、乳管内に延在するように配列され、サイズを決められてもよい。当業者に理解されるように、カテーテル11およびハブ20は、乳管の括約筋110を通過してカテーテル11を挿入できるように寸法が決められる。

20

【0044】

上記の態様のいずれかにおいて、注入管および採取管26および28は、ハブ20内に流入およびハブ20から流出する洗浄液の流動を制御するために、上記のストップコックまたは弁を備えてもよい。また、上記のように、乳管に洗浄液を注入するために、シリンジ78が注入管26の末端部に挿入されてもよい。シリンジ79はまた、採取管28に低圧領域を形成するために採取管26の末端部に挿入されてもよく、以下に考察するように組成物を回収するためにハブ20の少なくとも一部に挿入されてもよい。

30

【0045】

乳管130内に洗浄液を注入し、組成物を回収する手技中には、アクセス装置10が乳管から抜け落ちないことが重要である。このように、乳頭に対するアクセス装置10の動きを制限し、できれば遠位端12が洗浄位置を越えて進行しないように、乳管130の外部に位置する、図6に示す固定構造60をカテーテル11、ハブ20および／またはアクセス装置10の別の部分に取り付けてもよい。停止構造とも呼ばれる固定構造60は、カテーテル11の長さ方向に平行な方向またはカテーテル11の長さ方向に対してある角度の方向(横方向への動き)への装置10の動きを防止することができる。固定構造60は、接着剤を有する少なくとも1面を有する医療用テープまたはボディーテープなどの細長い部材を含んでもよい。結果として、固定構造60は、装置が乳管から滑り落ちないことを確実にするために、手技中に装置10を乳房に張り付ける、紐で縛る、結びつける、テープでとめるまたはそれら以外の方法で固定することができる。このような固定方法は担当医に装置を良好に制御させ、装置10を担当医または助手が保持する必要性をなくす。また、装置20が経験する動きの量が減ると、患者は不快感が減少し、担当医の手は自由になり、担当医がしなければならない作業が減り、乳頭領域に一度に必要な手の数が減る。

40

【0046】

好ましい態様において、カテーテル11またはハブ20を収容する固定構造60の開口部などの、任意の既知の接続を使用して固定構造60の第1の末端をカテーテル11またはハブ20に取

50

り付けることができる。固定構造60の下側面は、固定構造60の残りまたは残りの一部を患者に固定するための接着剤を備える。または、下側面は、同時係属米国特許出願第09/793,110号に開示されている乳頭カバーを保有するために、患者に取り付けられている膜などの、生体にすでに固定されている粘着剤を有する膜に固定構造60をしっかりと取り付けられる接着剤を備えてよい。粘着剤は、固定構造60が、適用中に担当医またはそれ自体にくつつく可能性を低下する。上記態様のいずれかにおいて、固定構造60は、接着剤／粘着剤を露出するために、固定構造60の下側面から分離される剥離層を備えてよい。固定構造60は、接着剤または粘着剤が被覆された下側面を有する帯状の材料を備えることが開示されているが、管腔を生体に固定する任意の既知の方法も使用することができる。

【0047】

10
乳管内に位置づけられている1つ以上の部材はカテーテル11の時期尚早の動きまたは離脱を防止することもできる。例えば、カテーテル11の第1の末端12は、以下の段階によって、乳管の括約筋を一旦通過すると固定することができる：(1)乳管の括約筋を通過した乳管内のある深度の位置に第1の末端12を配置するおよび(2)固定構造をセットする。固定構造をセットする段階は、停止構造29として作用し、注入および採取手技中に乳管の括約筋の先に装置10を保持するバルーン（示していない）を膨張させる段階を含む。

【0048】

カテーテル11は、乳管開口部を介して、乳管の乳管管腔に容易に挿入するために、長さの少なくとも一部が強化されているカテーテル本体の遠位部分を有してもよい。カテーテル本体の強化した遠位部分は、平均曲げ硬さが約0.010インチ-lbs～約0.5インチ-lbsの範囲であってもよい。典型的には、遠位部分の曲げ方さは約0.105インチ-lbsである。遠位端12は、典型的には、近位端14より少なくとも大きい、従って75Dより大きいジユロメーター範囲の硬度を有する。遠位端12の硬度は約70D～約90Dの範囲であってもよい。近位端14は、遠位端12より可撓性が小さく、堅くなく、硬度が低くてもよい。カテーテル11の近位端14のジユロメーターは約45A～約100Aの範囲であってもよく、典型的には、約80Aである。（近位端より堅い）遠位端12は乳管に挿入することができるが、一方近位端14はハブの注入または採取装置に接続することができ、遠位部分を乳管内に留置中にねじれないという利点を近位端14の可撓性はカテーテルに提供する。また、遠位端12が一旦乳管内に留置されたら、カテーテル11は乳管から抜け落ちる傾向が少ないという利点を近位端14の可撓性は提供する。遠位端12の堅さは、乳管130へのアクセスを成功させるために、遠位端12および遠位先端部のプローブ様の品質を要求する活動である、乳管の開口部および乳管130自体へのアクセスを可能にすることによって手技に利点を与えていた。

【0049】

カテーテル11の本体は、放射線不透過性フィラー、着色剤、強化材料、ブレードおよびらせん状強化要素などの強化層等などの他の成分をさらに含んでもよい。特に、乳管への進入性またはプローブ様能力を増強すると同時に、選択的にカテーテル11が乳管開口部が小さい乳管へも容易にアクセスできるように、壁厚および外径を制限するために、遠位端12を強化することもできると思われる。

【0050】

40
図9に示すように、カテーテル11は非傷害性先端68を備えてもよい。乳管開口部を介して進入し、乳管内を進行するとき乳頭（例えば、拡張器を使用しない場合）および乳管130への外傷を少なくするまたは外傷を生じないために、先端部68は外径に合わせて作られてもおよび／または丸められてもよい。先端部68は、洗浄手技が終了した後、乳管からツールを抜くとき外傷を少なくするまたは外傷を生じない様式であってもよい。先端部68は、例えば、ポリ塩化ビニル、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエチレン、ポリウレタン、それらのコポリマー等を含む軟質ポリマーを含んでもよい。先端部68は、径が約0.012インチ（0.031mm）～約0.020インチ（0.051mm）の範囲であってもよく、さらに典型的には、径は約0.014インチ（0.036mm）～約0.018インチ（0.46mm）である。先端部68の長さ（カテーテル本体66の遠位端から延在する）は約0.25cm～約2.5cmの範囲であってもよく、さらに典型的には、約0.50cm～約1.8cmの範囲である。

10

20

30

40

50

【0051】

乳管アクセス装置10'の別の態様を図10~12に例示する。この態様は、遠位端12'、本体部分13'および近位端14'を有する細長いアクセス部材(カテーテル)11'を含む。カテーテル11'の長さは、カテーテル11'に関して上記するものと同じである。遠位端12'はカテーテル11'に関して上記するものとほぼ同じであり、ほぼ同じ寸法を有する。近位端14'は、本体部分13'の外径より大きい外径を有するウェル18'を備える。例えば、カテーテル11'の外径は約0.030~約0.035インチであり、ウェル18'の外径は約5~6ミリメーターであり、側壁は0.5ミリメーターである。ウェル18'は本体部分13'の接続部に形成されている下方の外側肩部19'は、カテーテル11'が乳管130の目的の位置よりさらに深部に挿入されないように停止構造として作用することができる。一態様において、この肩部は、遠位端12'から約15ミリメーターの位置にある。ウェル18'の内部は、乳房に流体を誘導し、乳房内から流体および細胞(細胞塊)を回収するために、近位端14'から遠位端12'に延在するカテーテル内腔17'の一部を形成する。ウェル18'は、内径約4.25ミリメーター、外径約5~5.5ミリメーター、長さ約5ミリメーターである。上記の態様の場合と同様に、カテーテル11'を乳管内に導入して位置づけるために、ガイド部材40または40'(拡張器)がカテーテル11'内に位置づけられてもよい。または、カテーテル11'は、ガイド部材40および40'を使用しないで、乳管130への導入を可能にする非外傷性の遠位先端部12'を有してもよい。

10

【0052】

この態様はまた、離脱可能であるようにウェル18'内に固定されているハブ20'を含む。ハブ20'は、摩擦止めまたは締りばめを含む任意の既知の方法でウェル18'内に固定することができる。例えば、ウェル18'の内側側壁の溝24'の隆起部23'等をスナップ固定することによって、ハブ20'をウェル18'内に固定することができる。別の態様において、隆起部23'は内側側壁の一部であり、溝24'はハブ20'内に形成されてもよい。例示してある態様において、ハブ20'の遠位端21'は、ルアーロックまたは摩擦止めによってウェル18'内に保持される。図12に示すように、ハブ20'の遠位端21'がウェル18'内に位置づけられている場合に摩擦止めが達成されるように、ハブ20'の遠位端21'はカテーテルウェル18'の内径より0.025ミリメーター小さい約2ミリメーターの外径を有する傾斜のついた領域を含む。ハブ20'は、カテーテル11'の内径より大きい内径を有してもよい。

20

【0053】

ハブ20と同様に、ハブ20'は、流体がハブ20'から漏洩するのを防止する閉じた近位端22'を備える(ハブ20に関して図4に示すように)。ハブ20と異なり、ハブ20'の末端22'は、挿入可能なガイド部材40および40'を収容するために中央に位置づけられている開口部を備えていない。しかし、ハブ20と同様に、ハブ20'は、注入ポート25および採取ポート27と同じであり、注入ポート25および採取ポート27と同じに動作する注入ポート25'および採取ポート27'を備える。同様に、ポート25'およびポート27'は、ハブ20に関して上記した方法および方向のいずれかでハブ20'の側壁に位置づけることができる。好ましい態様において、ハブ20'は総長さが約12ミリメーターであり、注入ポート25'は、約6ミリメーターの距離だけ採取ポート27'から間隔を置いて配置されている。注入ポート25'は、ハブ20'の遠位端から約1ミリメーターの距離だけ間隔を置いて配置されており、近位端22'から約10ミリメーターの距離だけ間隔を置いて配置されている。結果として、採取ポート27'が近位端22'に位置するとき、注入ポート25'は採取ポート27'から約10ミリメーターの間隔を置いて配置されている。

30

40

【0054】

別の態様において、注入ポート25'は、カテーテル11'またはウェル18'の側壁内に形成されている。対応する開口部もハブ20'の側壁内に形成されてもよく、注入ポート25'を介して導入される流体がカテーテル11'に流入して、乳管130内に移動するように、ウェル18'のポート25'と並んで配列されてもよい。この態様では、注入ポート25'は、乳頭表面にできるだけ近くに位置づけられる。

【0055】

50

カテーテル11を乳管内に位置づけるために、拡張器40'がハブ20およびカテーテル11を介して位置づけられている装置10と異なり、装置10'は、先ず乳管130内にカテーテル11'を配置し、カテーテル11'にハブ20'を固定することによって位置づけられている。この態様では、図11に示すように、遠位端41'がカテーテル11'の遠位端12'を介して、それを超えて延在するように、拡張器40'がカテーテル11'内に位置づけられる。拡張器40'のハンドル42'がウェル18'の近くに配置されても、またはウェル18'内に一部が配置されてもよい。拡張器40'がカテーテル11'内に位置づけられたら、乳頭を介して、末端12'が所定の洗浄位置に到達する乳管130の望ましい深さまでカテーテル11'を導入する。一態様において、望ましい深さは乳管の括約筋の遠位であり、乳管の最初の分岐の近位である。カテーテル11'が望ましい深さに設置されたら、拡張器40'をカテーテル11'から離脱し、ハブ20'の遠位端21'を介して延在する流体通路35'がカテーテル11'の管腔に並列されるように、ハブ20'の遠位端21'をウェル18'内に固定するが、カテーテル18'は乳管130内に依然として存在する。これにより、ハブ20'とカテーテル11'との間に流体通路が形成される。ハブ20'がウェル18'内に固定されたら、装置10に関して以下に考察するものと同じ方法で、ハブ20'を含む装置10'を作動させる。

10

【0056】

カテーテル11およびハブ20と同様に、ウェル18'は、単独またはハブ20'と一緒にして、乳管130内に位置づけられてからは、カテーテル11を一方の側に傾斜または脱落させない。結果として、装置10および10'のこれらの部分は、乳管130がねじれるように、および/または流体および生物学的材料の乳管120からの流動が妨害されるように乳管130をねじったり、変形したりしない。

20

【0057】

以下の考察はカテーテル11およびカテーテル11'の両方に適用可能であるが、説明を簡単にするために、この考察はカテーテル11に限定する。第1の態様において、カテーテル11の遠位端12を閉じた位置で乳管130内に挿入し、乳管の括約筋の遠位部などの望ましい位置に到達したら、開く。図13に示すように、カテーテル11の遠位端12は、乳管に導入される前は閉じている。閉じているとき、遠位端12の外径は上記に考察したものと同じで、約0.010~0.035インチであり、好ましい径は約0.030インチである。一態様において、遠位端12の外径は、従来の拡張器の遠位端の外径とほぼ同じである。図14に示すように、遠位端12は、カテーテル11の内壁と外壁の間に延在する側壁211によって規定される開口部210も備える。遠位端12が乳管内に導入され、位置づけられたら、カテーテル11の内腔が乳管に対して開くように、遠位端12は、開閉構造200によって開口部210に沿って開かれる。カテーテル11は、良好な柱強度を含む任意の既知の可撓性生体適合性材料で形成されてもよい。例えば、材料にはポリエチレン、高密度ポリエチレン、ウレタンまたは他の既知のプラスチックが挙げられてもよい。または、図13に示すように、電流、熱等などの刺激に応答して開いた遠位端12を達成する任意の既知の生体適合性形状記憶材料によって、カテーテル11の遠位端12またはカテーテル11の全てを形成することができる。一態様において、形状記憶材料はニッケル-チタン(NiTiまたはニチノール(Nitinol))である。

30

【0058】

図14に示すように、開いているとき、遠位端12は、開いた状態の内径が少なくとも約0.02~0.025インチである。開いた状態の遠位端12の内径は、側壁の開口部210および開閉構造200または形状記憶材料によって提供される可撓性のために、従来のカテーテルのものより大きいことがある。開閉構造200および/または形状記憶材料は、採取した細胞試料および細胞塊をカテーテル11内に捕獲するために、遠位端12を閉じるためにも使用することができる。

40

【0059】

第1の態様において、開閉構造200は、カテーテル11の側壁に延在するワイヤ251を備える。図14に示すように、ワイヤ251は、カテーテル11の遠位端に接続されている遠位端252を有する。ワイヤ251の近位端253は、オペレータが操作できるように、カテーテル11の近位端から延在する。ワイヤ251の代わりにレバーまたは一連のレバーを使用してもよい。別

50

の態様において、開閉構造200は、カテーテルの内腔に位置づけられているガイド部材40を備えてもよい。このガイド部材40は、開いた位置で固定するまで、カテーテルの遠位端12を拡大して聞く。開放可能な張力を有する膨張可能なバネおよび／または形状記憶材料を使用してもよい。図14A～14Bに示すように、第1のワイヤ251は開口部の一方の側まで達していてもよく、第2のワイヤ251は、カテーテルの側壁を開口部を越えたところまで延在してもよい。開口部210の側面を別個にまたは同時に開閉または閉鎖するために、2本のワイヤを別個または一緒に作動することができる。これらの図に示す態様は、非外傷性の丸められた遠位端を備える。図14Cは、開口部210がカテーテル11に対して斜めであり、カテーテルの可動部分が固定部分より大きい態様を例示する。

【0060】

10

図15および16に例示する別の態様において、カテーテル11の遠位端12は、主要な固定部分305と、開閉構造350が活性化されたとき近位端14の方向に移動することができる遠位スライド部分310とを備える。図16に示すように、遠位端312がカテーテル11の非-動部分の末端を越えてスライドするように、スライド部分310はカテーテル11の長さ方向に移動される。スライド部分が十分に牽引されると、遠位端12は、カテーテル11の長軸方向に延在する開口部315を備える。開口部315は、カテーテルの長軸方向に約0.006～0.025インチ延在し、図1に例示する態様について上記したものとほぼ同じであるカテーテル11の内径と交差して延在する。

【0061】

20

開閉構造350は、図15に示すように、近位端14からスライド部分310まで延在するワイヤ351または他の部材を備えてもよい。カテーテル11のスライド部分310が、カテーテル11に沿って近位端14の方向に移動するように、担当医はワイヤ351の近位端を引くことができる。次いで、カテーテルが乳管130に挿入される前および乳房からカテーテル11を離脱させる準備の際などの、スライド部分310が閉じた位置にあることが意図される場合には、ワイヤ351を遠位端12の方向に下方に引く。

【0062】

30

別の態様において、カテーテル11は図15に例示するものに類似している。しかし、近位端12は、1つのスライド部分を備える代わりに、1対のスライド部分305および310を備える。同様に、開閉構造350は、示すように2本のワイヤ351を備える。第1のワイヤ351は、近位端14または遠位端12の方に動かされるとき、第1のスライド部分310を移動させる。第2のワイヤ351は、第1のスライド部分310と同様の方法で第2のスライド部分310を移動させる。カテーテル11が乳管内に位置づけられている場合などの、これらのスライド部分310の両方が開いた位置にある場合には、カテーテル11の開口部355の径は約0.006インチ～0.025インチである。好みの態様において、内径は約0.020～0.025インチである。

【0063】

40

図17は本発明の別の態様を例示する。この態様では、スライド部分310は、下方向で、カテーテル11の遠位端から離れる方向に移動する。スライド部分310が開閉構造350の影響下でした方向に移動するとき、乳管内から試料（細胞塊、流体等）を採取するために開口部359が遠位端12に形成されるように、それはカテーテル11の遠位端12の残りの部分から離れる方向に移動することもできる。また、カテーテル11内に試料を捕獲するためにスライド部材310を使用することができる。操作時には、閉じたカテーテル11が乳管内に導入されて、固定される。次に、開閉構造350のワイヤまたは連結装置351を使用してスライド部材310を開く。カテーテル11の遠位端12が開いたら、洗浄液が乳管に導入される。乳房に適用される外部からの圧力を使用して試料を開いた遠位端12に採取できると同時に、乳房をマッサージするかまたはカテーテル11の近位端14に陰圧を適用する。ワイヤまたは連結装置351を引くと、カテーテル11の遠位端12が閉じられる。

【0064】

50

図18に示す別の態様において、遠位端12は傾斜した表面部分410と丸みのある末端部分420とを備える。傾斜した表面部分410はカテーテルの長手方向の側壁から丸みのある末端部分420まで延在する。傾斜した表面部分410は、カテーテル11の長軸に対してある角度で延

在する、カテーテル11の内腔17の開口部を備える。傾斜した表面部分420の角度の結果として、分岐、特に角度のある分岐に流体を容易に且つ直接導入するために、管腔17の開口部を乳管分岐の方向に向けることができる。管腔17開口部の配向により、これらの分岐から試料をより容易に採取することもできる。さらに、採取がより容易で、効率的であるように、開口部はカテーテル管腔の従来の開口部より大きくてよい。傾斜した表面の角度は約30~60度であり、好ましい角度は約40度~45度である。図18に示すように、丸みのある末端部分420は、カテーテル11の外側側壁から傾斜した表面部分410の角度のある表面414の最遠位部分412まで延在する遠位端12に膨らんだ先端部を形成する。丸みのある末端部分420は遠位端12にいかなる鋭い端も生じず、カテーテル11の乳管への滑らかな導入を可能にする。

10

【0065】

以下の考察はカテーテル11およびカテーテル11'に等しく適用可能である。しかし、説明を明確にするために、考察はカテーテル11だけに絞る。図19に示すように、ガイド部材40は、遠位端44に中実の断面を有する従来の拡張器であってもよい。または、ガイド部材は図20~22に例示する遠位端の1つを備えててもよい。遠位端44を例示しているこれらは各々、乳頭、乳管内層および/または括約筋に薬剤を搬送および/または送達することができるよう中空である少なくとも一部分を有する。薬剤は、潤滑剤、局所麻酔剤および抗生物質を含む上記の薬剤のいずれかを含む。遠位端が搬送することができる薬剤の1つはリドカインである。

20

【0066】

図20に例示されるカテーテル先端部は、拡張器40周囲に間隔をおいて配置されている複数の開口部49を備える。開口部49は、主軸が拡張器の長軸に対して垂直であるように拡張器40に延在する。これらの開口部49は、拡張器40の遠位端44に近づくにつれて小さくなつてもよい。開口部49は、拡張器が乳管に導入されて位置づけられるとき、乳頭、乳管内層または括約筋に適用される所定の量の薬剤を搬送する。図21に例示される態様では、開口部の主軸は、拡張器40の長軸に平行に延在する。図22に例示される態様では、遠位端44は、遠位端44の周囲にランダムなパターンまたは所定のパターンで位置づけられている複数の小さい開口部を備える。上記の態様のいずれかにおいて、遠位端44を薬剤に浸すことによって薬剤を開口部49に提供する。別の態様において、薬剤は、拡張器40の近位端の開いている内腔48を介して遠位端44の開口部49に導入される。拡張器40の近位端は、内腔48の近位端内に薬剤を導入する薬剤導入システムを収容していてよい。次いで、薬剤は管腔48を流動して、開口部49から流出し、乳管内層に接触する。一態様において、導入システムはシリンジまたは他の既知の薬剤導入部剤を備える。これらの薬剤導入開口部はガイド部材40への使用に限定されない。代わりに、それらは上記カテーテル11および11'のいずれかの遠位端に提供されてもよい。

30

【0067】

例示的な態様において、カテーテル11および11'および/または拡張器40および40'の遠位部分および近位部分は同時押し出ししてもよい。同時に押し出し過程は、遠位部分に対する近位部分の断面構造の差を収容する際の中間体を形成してもよい。

40

【0068】

本発明はまた、乳管から細胞材料を採取するシステムとキットとを提供する。本発明のシステムは、上記アクセス装置10および10'のいずれか、乳管に注入する所定の溶液(選択的)、カテーテルを使用するための取扱説明書および乳管にアクセスして、組成物を回収する洗浄液並びに選択的に、米国特許出願第09/473,510号に考察されている薬剤のいずれか1つまたは組み合わせを含む。アクセス装置10の上記態様のいずれかをシステムに使用することが可能である。取扱説明書は、少なくとも1つの管腔カテーテル11を有する提供されている乳管アクセス装置10を乳管に導入する段階と、カテーテル11を介して洗浄液を乳管に導入する段階であって、少なくとも2mlの容量が所定の時間の間乳管内に存在する段階と、乳房をマッサージしたことにより、乳管内の組成物の少なくとも一部をアクセス装置の管腔を介して採取する段階とを含む、ヒト乳管から組成物入手する方法などの本

50

明細書に記載されている方法のいずれかを記載することができる。

【0069】

上記のアクセス装置10および10'または以下に考察されている方法のいずれかに使用される洗浄液は、以前に参照として組み入れられている米国特許出願第09/473,510号に開示されているもののいずれかであってもよい。例えば、キット60は、生理食塩液、リン酸緩衝生理食塩液、非吸収性液、等張液、浸透圧液、低張液、高張液、タンパク質、コロイド、糖、ポリマー、マンニトール、ソルビトール、グルコース、グリセロール、スクロース、ラフィノース、フルクトース、ラクトロース、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコール(PRGS)、マルトデキストリン、デキストラン(例えば、デキストラン70)、ヒドロキシエチルデンプン、液体ゼラチン、合成コロイド、抗体、結合タンパク質、アルブミンまたは本明細書に開示されているもしくは当技術上既知の任意の他の洗浄液を含んでもよい。また、洗浄液は、米国特許出願第09/473,510に考察されている薬剤のいずれかを含んでもよい。
10

【0070】

上記のように、本発明は乳管を洗浄する方法も含む。この方法は、一般に、上記の乳管アクセス装置10および10'のいずれか1つを乳管130に導入する段階と、乳管130内の望ましい位置にカテーテル11および11'の第1の末端12を配置する段階と、乳管130を洗浄するために乳管130内に洗浄液を導入する段階と、乳管由来の細胞材料を含む組成物を乳房から回収する段階と、細胞学的調査のために回収した組成物を採取する段階とを含む。明確にするために、本発明による方法は、それが装置10に関するように考察されている。しかし、この考察は装置10'にも全て適用可能である。
20

【0071】

方法の開始時に、乳管アクセスする患者の乳頭をアルコールで清潔にし、セルメティックス(cerumetix)で脱角質化する。次いで、吸引カップを乳頭および乳輪に配置し、流体を産生している乳管を同定するために患者の乳頭を吸引する。次いで、上記カテーテルの1つから延在する上記拡張器の1つを使用して、流体を産生する乳頭にアクセスする。
30

【0072】

本発明の方法はまた、乳管開口部を介して乳管に導入するためのカテーテル11を備える装置を準備する段階も含む。望ましい洗浄位置に達しているように、カテーテル11を乳管130に挿入する前またはカテーテル11を乳管130に挿入した後に、担当医は、カテーテル11が乳管130に挿入されるのに必要とする深さを決定することができる。担当医が挿入深さを決定する場合には、乳管網内の遠位端12の望ましい位置づけを確立するために停止構造29を使用することができる。または、担当医は、所定の深さでカテーテル11の挿入を停止する停止構造を所定の位置に備える、事前にサイズ決定した装置10を使用することができる。
30

【0073】

次いで、担当医は拡張器40入手し、ハブ20およびカテーテル11(または上記のようにカテーテル)内にそれを位置づける。この段階中に、担当医は、乳管開口部を適切なサイズに拡張するために使用する必要がある拡張器40のサイズを決定することができる。または、拡張器40は、装置10のハブ20およびカテーテル11内にすでに位置づけられていてもよい。この場合には、担当医は、特定の患者に必要なサイズ要件 - 長さおよび外径を満たす装置10を選択する。拡張器40がカテーテル11内にしっかりと位置づけられたら、拡張器40およびカテーテルを乳管開口部内に進ませ、乳管の括約筋110を通過して、最初の分岐135の手前の乳管130の主要な管132までの乳管洞120および/または開口部内に進行させる。しかし、上記のように、その末端120が乳管130または乳管の分岐内の任意の地点に位置づけられるようにカテーテル11を進行させてよい。カテーテルが乳管130内に適切に固定されたら、担当医が目的とする位置に装置10を保持するために、固定構造60(提供されている場合)を本体または他の固定されている部材に適用することができる。また、カテーテル11が乳管130内に不快感を生ずることなく固定されたら、拡張器40をカテーテル11から抜いてよい。
40
50

【 0 0 7 4 】

上記のように、カテーテル11を乳管130内に位置づける前または位置づけた後に、シリソジ78および79を注入管26および採取管28に接続してもよい。本発明の方法は、注入シリソジに抵抗が感じられるまで、10ml～25mlの容量の洗浄液を乳管130に導入する段階を含む。その時点を考えられることは、乳管は注入液が満たされているということである。この段階をシステムの下処理をする段階とも呼ばれる。乳管が充填されたら、注入管26を閉じ、採取管28を開く。

【 0 0 7 5 】

少なくとも2mlの容量は、約1秒以下～約1時間の範囲であってもよく、任意の時間を範囲を含んでもよい所定の時間の間乳管130に保持されることが可能である。洗浄液が乳管130内に保持される間に、洗浄液は、外部から適用した乳房マッサージに応答して乳管130内にすでに存在する乳管液と混合することができる。乳房は、好ましくは底部からマッサージされ、次いで絞られる。乳管130内の流体は乳管壁由来の細胞材料または既存していた乳管液にすでに存在していた細胞材料を蓄積しているので、アクセスした乳管内の濁った流体は透明または部分的に透明なハブ20に流入し、採取管28を介してハブから流出させられる。流体を流出させるために、注入管26が開けられ、追加の注入液がハブ20内に流入させられ、濁った流体をより多く採取管28を介して流出させる。採取段階の前または間に、乳管130に洗浄液を再度充填してもよい。例えば、注入に対する抵抗点が感じられるまで、洗浄液を乳管130に注入してもよく、その時点では、乳管は洗浄液が充填されており、注入した流体は所定の時間の間乳管内に滞在させられると考えられる。

10

20

30

【 0 0 7 6 】

マニホールドハブ20がアクセス装置10内に存在する場合には、洗浄液が乳管液と混合し、細胞材料が乳管130から流出してハブ20内に流入したら、採取管28に低（陰）圧を形成することによって（例えば、シリソジを使用して、シリソジ内に材料を採取するように引く）乳管壁を崩壊させることなく、採取管28からの採取を促進することができる。追加の方法としてまたは別の方法として、上記のように、採取した材料を充填したハブ20を、注入管26からの洗浄液の注入を使用して採取管28に噴出させてもよい。注入および採取管26および28に流入およびそこから流出する流体は、上記のように制御することができる。

【 0 0 7 7 】

乳管130内に洗浄液を導入中、担当医は、(1)乳管が充填されるまで洗浄液を充填し、次いで流体の混合を助けるために乳房をマッサージして、絞ってもよく、または(2)段階的に乳管を充填し、各充填段階の間に乳房をマッサージして、絞ってもよい。基底部から上方に向乳管をマッサージして絞ると、注入した流体および乳管液、洗浄液と細胞材料の混合物の採取が促進される。乳房をマッサージして絞るという行為は乳管壁の細胞も幾分分離させることができ、それによってこの手技による細胞材料の収率が増加される。採取管腔を用いた混合物の獲得は、ハブ20または管腔17に適用される吸引力によってさらに促進される場合もある。

30

【 0 0 7 8 】

乳管130内に注入される洗浄液の総量は乳管のサイズに依存する。例えば、乳房が大きいと乳管も大きく、小さい乳管の小さい乳房と比較して多量の洗浄液を収容する。注入される洗浄液の容量は約10ml～約50ml以上の範囲であってもよく、多数の乳管は12ml～25mlを収容する。流体の量は乳管のサイズにより変わるので、乳管は、通常、装置10を介して流体を導入する担当医がある程度のレベルの抵抗を感じたとき満たされていると考えられる。

40

【 0 0 7 9 】

乳管130内に洗浄液を保持するための所定の長さの時間が過ぎたら、注入された流体およびそれが混合した乳管の内容物は採取される。乳管130にアクセスして、乳管130内に流体を注入するために乳管アクセス装置10を使用する場合には、流体および乳管内容物の混合物を採取するために留置カテーテル11を乳管130内に保持する。上記のように、本発明の

50

好ましい態様は、乳管にアクセスして、流体と乳管内容物の混合物を入手するために、上記単管カテーテル11を使用することである。しかし、以前に参照として組み入れられている米国特許出願第09/473,510号に記載されている二重管腔装置の1つを使用することもできる。また、上記のように、どのカテーテルを使用しようと、カテーテルは、注入期間中、所定の待機時間中（例えば、1秒未満または約1秒から1時間）、洗浄液と乳管液と乳管由来の細胞材料との混合物の採取期間中乳管130内に保持される。

【0080】

本発明の方法は、アクセスした乳管由来の細胞材料もしくは乳管液を、任意の他の乳管の細胞材料もしくは乳管液または乳頭表面にたまたま存在する細胞材料もしくは乳管液に接触させることなく、1つの乳管にアクセスして、その乳管由来の細胞材料を入手することを可能にする。これは別個の乳管由来の流体の汚染を防ぎ、それによって患者の他の乳管から分離して、1つの個別の乳管を分析する機会を提供する。1つの乳管にアクセスすることは、採取した流体および細胞材料を他の乳管のものと混合または接触させることなく、選択した乳管から乳管液および細胞材料を採取する機会も提供する。これはまた、アクセスした乳管の状態を別個に分析する機会も提供する。

10

【0081】

洗浄方法の改良法は、標準的または典型的な仰臥（顔が上を向く）位ではなく、洗浄手技中患者は椅子に腰掛けていることを含んでもよい。また、患者は、乳頭および乳房が下になった腹位で、顔を下にした状態で洗浄されてもよい。顔を下にした腹位は重力という利点があり、流出ポートが開いているとき、手技中乳管を採取容器に排出させる。従って、洗浄手技は、流出管腔が閉じておき、開いている流入管腔を介して洗浄液を乳管に注入する段階と、乳管が充填されたら流入管腔を閉じる段階と、乳房の底部から乳房を絞るもしくはマッサージまたはその両者を行う段階と、洗浄液を採取するために流出管腔を開く段階とを含んでもよい。

20

【0082】

乳管に導入される洗浄液は任意の生体適合性剤および溶液を含んでもよい。従って、洗浄液は、例えば、生理食塩液、リン酸緩衝生理食塩液を含んでもよい。追加の方法としてまたは別の方法として、洗浄液は、流体または薬剤が乳管壁を介して拡散または乳管から出て、生体の他の部分に流入する能力を低下する1つもしくは複数の薬剤または溶液を含んでもよい。従って、洗浄液は、非吸収性液、等張液、浸透圧液、低張液または高張液を含んでもよい。流体または薬剤は、手技中に乳管から入手されるまたは入手可能な材料の量を促進、増加および／または最適化するために乳管に投与することができる。注入された洗浄液を含んでもよい薬剤または溶液は、例えば、タンパク質、コロイド、糖、ポリマー、マンニトール、ソルビトール、グルコース、グリセロール、スクロース、ラフィノース、フルクトース、ラクツロース、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコール(PRG)、マルトデキストリン、デキストラン（例えば、デキストラン70）、ヒドロキシエチルデンプン、液体ゼラチン、アルブミン、合成コロイド、抗体もしくは抗体の一部または結合タンパク質を含んでもよい。

30

【0083】

洗浄液が乳管内に注入されたら、洗浄液および乳管液を乳管から採取して、細胞材料を分離して、調査することができる。乳管から回収される流体は生体液の構成成分、例えば、乳管液に典型的に見られるもの、例えば、水、細胞、細胞マーカー、分子マーカー、核酸、タンパク質、細胞の残骸、塩または有機分子を含んでもよい。これらの構成成分は、流体を入手する際に担当医の目的に応じて任意の適当な方法によって分析することができる。

40

【0084】

流体は、例えば、乳管上皮細胞および異常な細胞を含む分子材料および細胞材料を含むことがある。具体的には、細胞材料は、例えば、完全な細胞、細胞の残骸、タンパク質、核酸、ポリペプチド、糖タンパク質、脂質、脂肪、糖タンパク質、小有機分子、代謝物および高分子からなる群から選択される物質を含んでもよい。乳管上皮細胞および／または乳

50

管液中の分子および細胞材料の分析は、米国特許出願第09/473,510号に記載されているように進行することができる。完全な細胞は、細胞の状態を分析するために、細胞学または任意の他の好適な方法によって調査することができる。乳房または乳管の状態を評価するために、細胞、タンパク質、核酸または他の分子の予後情報について細胞を分析することができる。細胞の取り出しは薬剤の存在下において実施してもよく、好ましくは浸透圧および／または腫脹剤の作用が、分析することができる細胞の取り出しを提供する。

【0085】

回収した流体は、例えば、水、細胞マーカー、分子マーカー、核酸、タンパク質、細胞の残骸、塩または有機分子を含む乳管液の構成成分をさらに含んでもよい。例えば、細胞学によって、および流体の構成成分のいずれかの任意の評価を行うために、分子または細胞マーカー、細胞特性を同定する分析を実施することができる。10

【0086】

診断することが望ましい乳管の状態には、癌または前癌状態が挙げられる。前癌状態は異型乳管過形成(ADH)または非浸潤性乳管癌(DCIS)を含んでもよい。診断剤は、例えば、線維性状態、囊胞性状態または乳汁分泌に関連する状態を含む他の乳房関連状態を診断する能力も有することができる。

【0087】

診断剤を乳管液と混合することができる(洗浄手技中または流体を採取後)。細胞材料、乳管液、一般に、または乳管から入手された他の材料に存在する他のマーカーを、例えば、結合アッセイ、免疫組織化学を含む、探索されるマーカーについて、または生物材料から入手された生物分子を識別し、同定する他の分析技術を使用して、適宜分析することができる。20

【0088】

診断剤は、例えば、化学的標識または抗体を含む、乳管の病変もしくは他の異常または特徴的な解剖学的もしくは分子的識別因子を検出するための標識を含んでもよい。例えば、蛍光標識またはビオチン化標識を含む標識は病変の位置を可視化する能力を提供することができる。結合抗体が同定可能であるように、抗体を標識することもできる。抗体は、完全な抗体または例えば、Fab断片、重および／または軽鎖断片、1本鎖抗体および抗体-介助型診断について通常既知であり、その分野において使用されている他の改変抗体を含む抗体の一部であってもよい。診断抗体または他の標識は数多くのマーカーであってよい。30

【0089】

理解されているように、乳管における癌性または前癌性乳管上皮細胞の存在を示す可能性のある可溶性因子または他の成分の存在について細胞材料を分析する。乳管から回収された上皮細胞は、癌または前癌細胞の存在を示すと思われるタンパク質マーカー、核酸マーカー、染色体異常または他の特徴的な変化について分析することができる。また、乳管に見られる他の細胞も、正常な乳管液と比較したこれらの細胞の増減またはこれらの細胞自体の質について分析することができる。従って、例えば、可溶性内容物もしくは乳管上皮細胞の分泌産物も含む他の乳管液成分について乳管の状態を分析することができ、または例えば、細胞の形態について、タンパク質マーカーについて、核酸マーカーについておよび生化学的マーカーについて乳管上皮細胞自体を分析することができる。40

【0090】

また、例えば、核、細胞質、ゴルジ装置または細胞の他の部分を含む細胞成分の形態的異常について乳管の細胞のいずれかを分析することができる。細胞の形態は、乳管上皮細胞が正常である(すなわち、前癌もしくは癌でないまたは別の癌性異常が見られない)、前癌状態である(すなわち、過形成、異型乳管過形成(ADH)もしくは非浸潤性乳管癌(LG-DCIS)または癌状態である(すなわち、高悪性度乳管癌(HG-DCIS)または浸潤性癌を含む)かどうかを確立する助けとなることができる。

【0091】

細胞内容物の分析は、一般に、細胞の前癌または癌状態の進行を捕らえることによって、50

形態学によって確立されるものと同様の病期分けを確立する助けとなることができる。細胞が凝集しているかどうか（例えば、細胞塊状態）または乳管上皮細胞を乳管から回収された他の細胞種（例えば、マクロファージ、リンパ球、泡末細胞および乳管液の他の考えられる成分）と比較することによって、細胞を分析することができる。例えば、細胞内もしくは細胞表面のタンパク質マーカー、核酸マーカー、生化学的マーカーを含む乳管上皮細胞の分子的な内容物もしくは形態について、または悪性腫瘍の任意の徴候について乳管上皮細胞を分析することができる。

【0092】

乳管上皮細胞の染色体異常も、周知であるように、情報を提供することができ、癌または前癌を同定するためのマーカーとして作用することができる。多数の既知の乳癌マーカーが、容易に入手できる乳癌に関する医学書内で考察されており、記載されている。10

【0093】

流体と乳管由来の流体の混合物を採取する目的のために乳管に流体を投与する段階は、吸収性の洗浄液が乳管から乳房に一部吸収されるということによって複雑になる。従って、乳管内に存在していた乳管液を含むと考えたとしても、回収される流体は注入した流体より少ない。乳管内の流体容量を増加または維持することができる薬剤を洗浄液に加えることは本発明の方法に大きな利点となる。従って、本発明は、乳管から流体を採取する過程において、非吸収性液または例え、腫脹または浸透圧液のような、実際に流体を抜き取る流体を投与する段階を提供する。非吸収性液を投与する段階は、注入および回収される任意の所定の容量の流体中の乳管液および細胞回収物をモニターするまたは標準化する方法を担当医に提供するという利点も有する。例えば、10mlの非吸収液を乳管に投与し、9.5mlのその液を採取する。おそらく、100の上皮クラスターが採取された流体中に含有される。この情報は注記することができ、同一の乳管についてさらに手技を行う際に比較することができる。非吸収性液を使用するという利点は、注入された流体のほとんどまたは全てが回収されると乳管液の収率が増加するということであり、担当医は、注入した量と採取した量の軌跡を保存することができる。20

【0094】

流体は乳管に吸収されないことおよび注入した流体の全てまたはほとんどの採取が可能であるということを考慮して、注入した量が採取した量に相關するように、方法を標準化するために、非吸収性液を使用することができる。乳管内の採取可能な流体の量を増加するために使用することができる他の薬剤を本発明に使用することもできる。このような薬剤の例は同時係属米国特許出願第09/473,510号に開示されている。30

【0095】

上記のカテーテルの種々の特徴は、洗浄手技の実施を容易にする働きをすることができる。例えば、狭い遠位端は、洗浄手技を実施するために、乳管開口部に進入し、乳管内をカテーテルを進行させる能力をカテーテルに提供しており、近位部分の大きい径は、カテーテルが乳管のさらに深度の深い部分に進入することを阻害しており、遠位端および近位部分が始まる部位にカテーテルの進入を停止しており、非外傷性先端部は、乳管の組織壁に外傷を生じることなく、乳管に侵入する能力をカテーテルに提供しており、カテーテルの遠位部分の少なくとも一部に配置されている堅い材料（例えば、堅いワイヤまたは支持用ブレード等）は、乳管内へのカテーテルの進入および進行をよりよく制御する堅さを担当医に提供しており、管腔のポートは、注入管腔から乳管内に液体を注入する能力および吸引管腔内に乳管から流体を吸引または採取する能力をカテーテルに提供している。40

【0096】

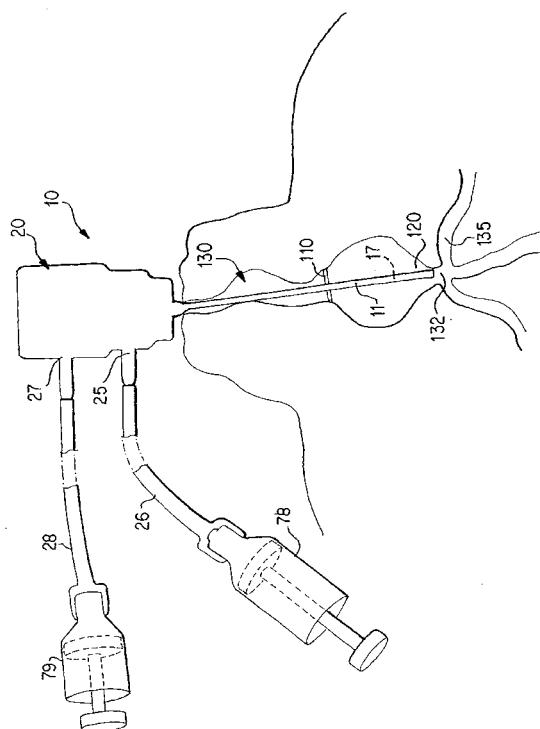
上記の発明は、理解を明確にする目的のために例示および実施例によつていくぶん詳細に記載されているが、添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱することなく、ある種の変更および改良を加えることは、本発明の教示内容に鑑みて当業者に容易に明らかである。カテーテルは、両側が開いている多重同心配列または隣接配列管腔を含んでもよいことも考慮されている。また、洗浄液として造影液を使用することもできる。

【図面の簡単な説明】

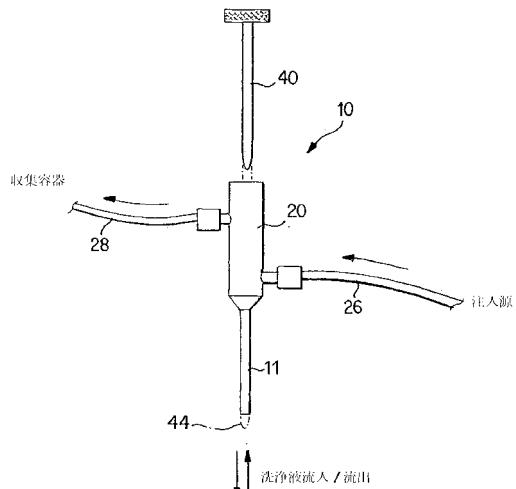
【0097】

- (図1) 乳管に挿入される本発明による乳管アクセス装置を示す。
- (図2) ハブ、カテーテル、注入管腔および採取管腔並びに格納式拡張装置を有する乳管アクセス装置を例示する。
- (図3) 本発明による乳管アクセス装置の略図である。
- (図4 - 図6) 本発明による乳管アクセス装置の断面図である。
- (図7A) 乳管に注入液を満たしたものを見せる。
- (図7B) アクセス管腔を介して乳管内に注入された流体が採取される二方向の流れを例示する。
- (図7C) アクセスした乳管に流体を注入し、アクセスした乳管の外で流体を採取する容量を有する、乳管にアクセスする単管カテーテルを例示する。
- (図8) 非外傷性先端部を有する本発明による拡張器を例示する。
- (図9) 非外傷性先端部を有する本発明によるカテーテルを例示する。
- (図10 - 図12) 本発明による乳管アクセス装置の別の態様を例示する。
- (図13) 形状記憶材料から形成されており、開いた位置と閉じた位置との間を移動することができる遠位端を有するカテーテルを例示する。
- (図14) 開いた末端部と開閉システムを有するカテーテルを例示する。
- (図14A - 図14C) 図14に例示するカテーテルの別の態様を例示する。
- (図15) 閉じた位置にあるスライド部分を有する開閉可能なカテーテルを例示する。
- (図16) 開いた位置にあるスライド部分を有する開閉可能なカテーテルを例示する。
- (図17) 開いた位置にあるスライド部分を有する開閉可能なカテーテルの別の態様を例示する。
- (図18) カテーテルの別の態様を示す。
- (図19 - 図22) 乳管拡張器の異なる遠位端を例示する。

【図1】



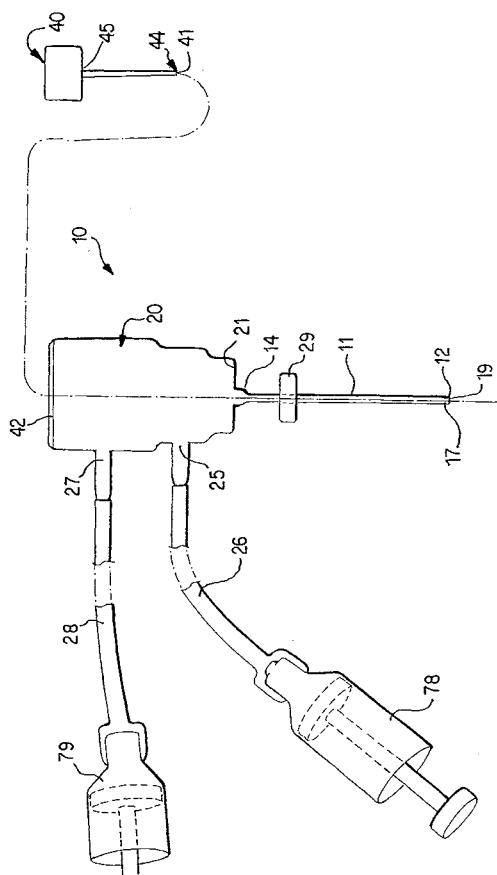
【図2】



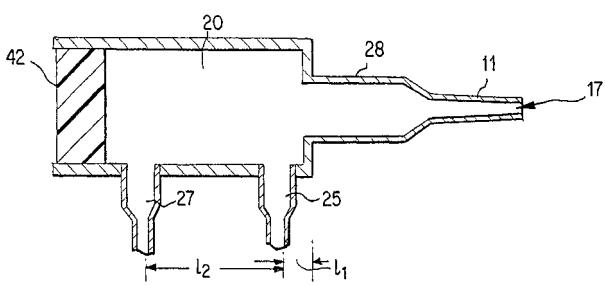
10

20

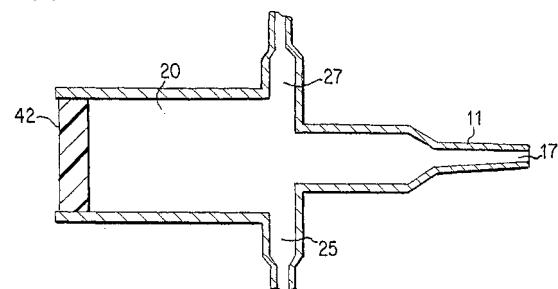
【図3】



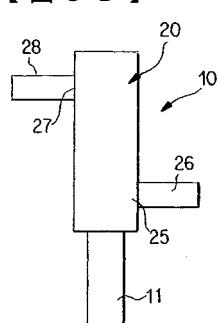
【図4】



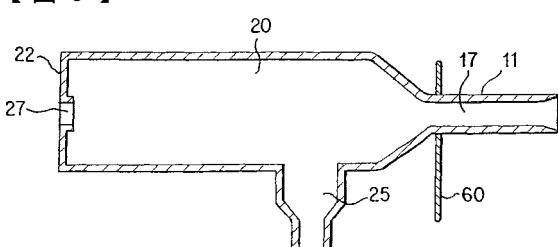
【図5A】



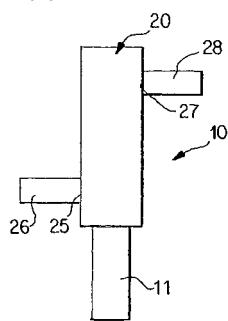
【図5B】



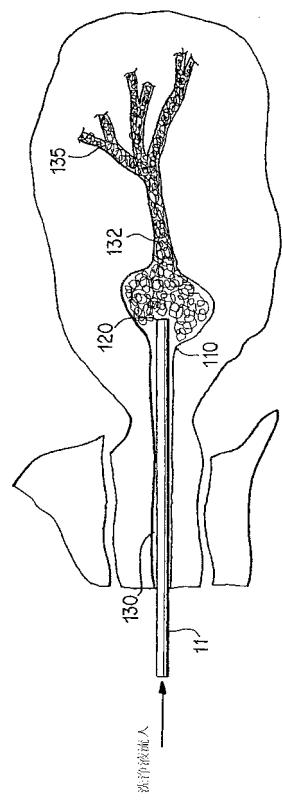
【図6】



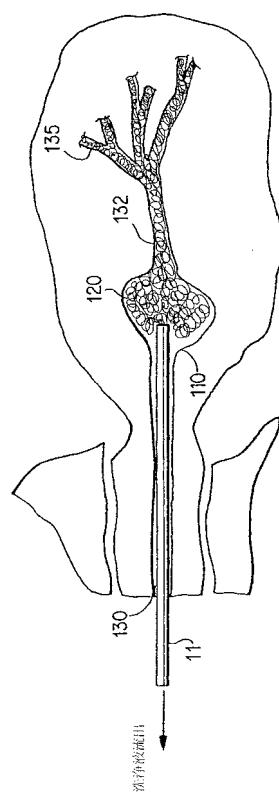
【図5C】



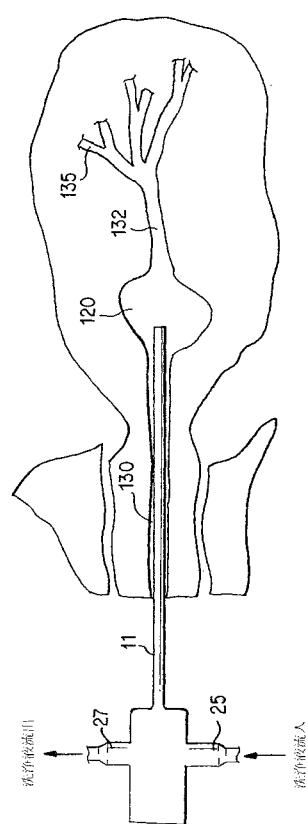
【図 7 A】



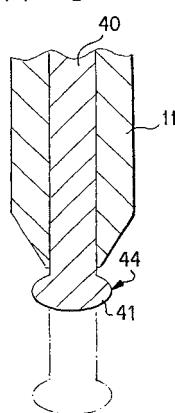
【図 7 B】



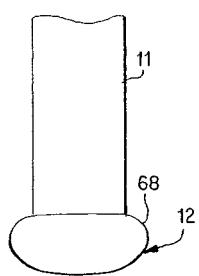
【図 7 C】



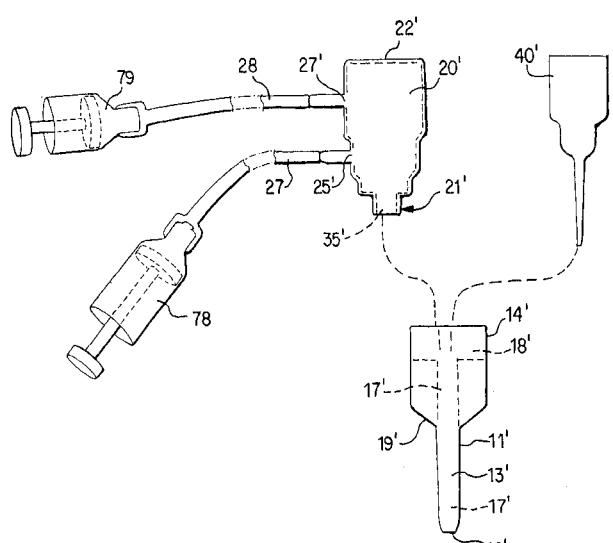
【図 8】



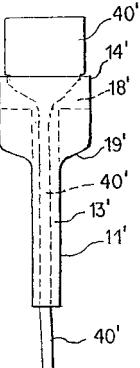
【図 9】



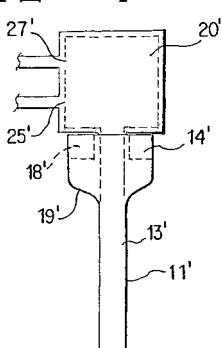
【図 1 0】



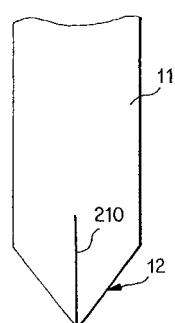
【図 1 1】



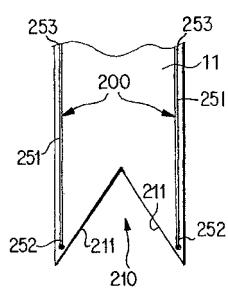
【図 1 2】



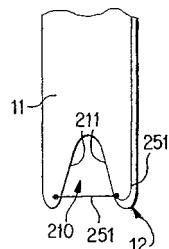
【図 1 3】



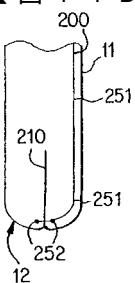
【図 1 4】



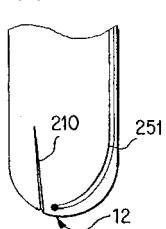
【図 1 4 A】



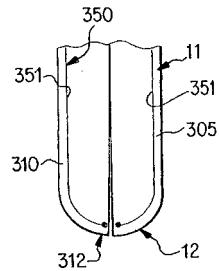
【図 1 4 B】



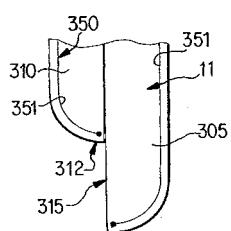
【図 1 4 C】



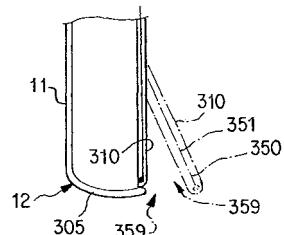
【図 1 5】



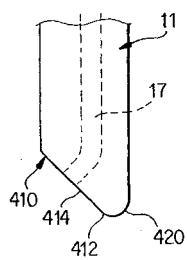
【図 1 6】



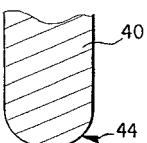
【図 1 7】



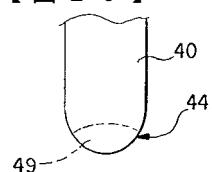
【図 1 8】



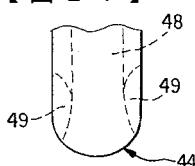
【図 1 9】



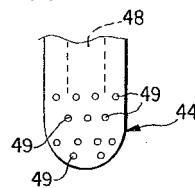
【図 2 0】



【図 2 1】



【図 2 2】



WO 02/083005 A2

SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GH, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, HU, GB, GD, GF, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,

TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GH, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guideance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

DEVICES, METHODS AND SYSTEMS FOR COLLECTING MATERIAL FROM A BREAST DUCT

CROSS-REFERENCES TO RELATED APPLICATIONS

The present application claims the benefit and priority of Provisional U.S. Application Serial No. 60/283,636, filed on April 16, 2001, the full disclosure of which is incorporated herein by reference. This application is also a continuation-in-part of U.S. Patent application number 09/473,510, filed on December 28, 1999 and each of the following provisional applications under 37 CFR §1.78: 60/114,048, filed on December 28, 1998; 60/134,613, filed on May 18, 1999; 60/143,476, filed on July 12, 1999; 60/143,359, filed on July 12, 1999; and 60/170,997, filed on December 14, 1999. The full disclosures of each of these applications are incorporated herein by reference.

The present invention relates to medical devices, methods and systems for introducing fluids into and collecting a composition from a duct within a mammalian breast. More particularly, the present invention relates to medical devices, methods and systems for accessing the duct within the breast, introducing fluid within the duct, retrieving a composition from within the duct and passing the composition out of the breast so that it can be collected and analyzed without injuring the ducts within the breast or any other part of the breast.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Breast cancer is the most common cancer in women, with well over 100,000 new cases being diagnosed each year in the United States alone. Breast cancer usually begins in the cells lining a breast duct (epithelial lining), with the first stage of the cancer thought to include the excessive proliferation of individual cell(s) that lead to "ductal hyperplasia." Some of the hyperplastic cells may then become atypical, with a significant risk of the

WO 02/083005

PCT/US02/09583

atypical hyperplastic cells becoming neoplastic or cancerous. Initially, the cancerous cells remain in the breast ducts, and the condition is commonly referred to as ductal carcinoma *in situ* (DCIS). After a time, however, the cancerous cells begin to invade outside of the ductal environment, presenting the risk of metastases, which, as is well known, can be fatal to the patient.

While breast cancer through the DCIS phase is in theory quite treatable, early diagnosis is critical to the effectiveness of the chosen treatment. At present, mammography is the most well known diagnostic tool for detecting breast cancer. However, mammography is often only able to detect tumors that have reached a size in the range from 0.1 cm to 1 cm. Such a tumor mass may not be reached until 8 to 10 years following initiation of the disease process. Detection of breast cancer at such a late stage is often too late to permit effective treatment. As a result, alternative diagnostic modalities that promise much earlier detection of breast cancer are needed.

Breast cancer is believed to originate in the lining of fluid producing breast milk ducts in the breast; and additionally human breasts are believed to contain from 6 to 8 of these ducts. See Sartorius, *JAMA* 224 (6): 823-827 (1973). Therefore, in a search for an answer for early detection, significant members of the medical community dedicated to studying breast cancer have believed and shown that the cytological analysis of cells retrieved from nipple discharge from the breast milk ducts can provide valuable information leading to an early identification of patients who are at risk for breast cancer. Indeed Papanicolaou contributed to the genesis of such a possibility of a "Pap" smear for breast cancer by analyzing the cells contained in nipple discharge that collected on the outer surface of the nipple. See Papanicolaou et al, "Exfoliative Cytology of the Human Mammary Gland and Its Value in the Diagnosis of Cancer and Other Diseases of the Breast" *Cancer* (1958)

March/April 377-409.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

Other attempts to find an early detector include Sartorius's use of hair-like, single lumen fluid introduction catheters that were inserted into breast ducts using an operating microscope so that the ducts could be flushed with saline solution. After the fluid was introduced, the single lumen catheter was removed and the breast was squeezed so that fluid would be expelled out of the breast through the nipple. The expelled fluid typically collected on the outer surface of the nipple and was removed by a capillary tube positioned against the nipple. Similarly, Love and Barsky, "Breast-duct endoscopy to study stages of cancerous breast disease", *Lancet* 348 (9033):997-999, 1996 describes cannulating breast ducts with a single lumen catheter and infusing a small amount of saline, removing the catheter and squeezing to collect the fluid that returns onto the outer surface of the nipple. Additionally, in "A simple method of Duct Cannulation and Localization for Galactography before Excision in Patients with Nipple Discharge." *Radiology* 1995; 195: 568-569 Hou et al. describes injecting a "small volume of sterile, water soluble contrast material...(0.5ml - 2.0ml)...the catheter was taped on the breast or nipple...the contrast material was aspirated with the same syringe and gentle manual pressure was exerted on the breast to expel the opaque medium."

Diagnostics, Inc developed another example of a similar process for obtaining ductal fluid for cytology. This company produced devices that could be used to obtain breast ductal fluid for cytological evaluation. The devices included a hair-like single lumen breast duct catheter to infuse fluid into a breast duct and the procedure dictated that after removal of the catheter oozing fluid was collected from the nipple surface with a capillary tube. The devices were sold prior to May 28, 1976 for the purpose of collecting breast ductal fluid for cytological evaluation.

While the above-mentioned disclosures contemplate introducing fluid into a breast duct, they rely on externally applied pressure to expel fluid from within the duct. However, when the expelled fluids accumulate on the exterior of the nipple, it is very difficult, if not

WO 02/083005

PCT/US02/09583

impossible, to determine the individual duct that expelled the fluid having the atypical or cancerous cells. Therefore, if the cytological examination comes back positive, it is very unlikely that the duct that produced the fluid can be identified and treated. Alternatively, in other instances, the ductal sphincter may prevent a necessary amount of ductal fluid that is needed for a useful sample from being expelled and collected. Additionally, the sphincter may block some of the cells from being passing out through the nipple.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention includes devices and methods for obtaining ductal fluids and cellular material from a ductal network in a human breast in order to determine if the patient has or is likely to develop breast cancer. The devices and methods of the present invention permit the fluids and cellular material to be collected without collapsing the duct.

In a first embodiment of the present invention, the device for accessing a mammalian duct and collecting cellular material from within the duct comprises a catheter that can be positioned within the duct and a manifold lumen. The catheter includes a proximal end and a distal end. The distal end has an opening for delivering lavage fluid within the duct and receiving cellular material from within the duct. The manifold hub is in fluid communication with the catheter. The manifold hub comprises a distal end having a first port that is axially aligned with an internal lumen of the catheter, a second port positioned within the hub for infusing fluids into hub and a third port positioned within the hub for collecting fluid from within the hub.

In another aspect of the invention, the ductal access device comprises an elongated member that can be positioned within the breast duct. The elongated member comprises an internal lumen that is in fluid communication with a manifold hub.

The present invention also includes a ductal access device for accessing a breast duct and collecting cellular material from within the duct. The device comprises an elongated

WO 02/083005

PCT/US02/09583

member including a proximal end, a distal end and a lumen extending between the proximal and distal ends. The device also includes a hub comprising an infusion port for delivering fluid to the catheter lumen. The infusion port is in fluid communication with an infusion device. The device further includes a collection port for receiving fluid and cellular material within the hub.

Another aspect includes a ductal access device for accessing a breast duct and collecting cellular material from within the duct. The device comprises a first elongated member having a first outer diameter for positioning within the breast duct and a second elongated member having a second outer diameter that is greater than the first outer diameter. The second outer diameter creates a stop along the length of the device that prevents the second elongated member from entering the breast duct.

The present invention also includes a ductal access device for accessing a breast duct and collecting cellular material from within the duct. The device comprises a first elongated member having a proximal end, a distal end and an internal lumen extending between these ends. The device also comprises a manifold hub having a proximal end and a distal end. The manifold hub also has a lower opening that is in fluid communication with the inner lumen. An elongated guide member extends through at least one of the first elongated member and the hub for positioning a portion of the first elongated member in the breast duct.

A further aspect of the present invention includes a ductal access device for accessing a breast duct and collecting cellular material from within the duct. The device comprises a first elongated member having a distal end that can move between an open position and a closed position, a proximal end and an internal lumen extending between these ends. The device also includes a manifold hub having a proximal end and a distal end. The manifold hub also has a lower opening for being in fluid communication with the inner lumen.

A method for lavaging a ductal network in a human breast according to the present invention comprises the steps of inserting a distal end of a catheter having an internal lumen

WO 02/083005

PCT/US02/09583

through a ductal orifice and into a distal lumen of the ductal network, infusing a lavage fluid into a manifold hub through an infusion port and introducing the lavage fluid into the ductal network. The method also includes the steps of withdrawing the lavage fluid and substances borne by the lavage fluid from the ductal network and delivering the withdrawn fluid and substances to a collection device through a collection port in the hub.

Another method for obtaining cellular material from a mammalian breast duct network according to the present invention includes the steps of inserting a distal end of an elongated device having an internal lumen through a ductal orifice and into a distal lumen of the ductal network, infusing a lavage fluid into a manifold hub through an infusion port and introducing the lavage fluid into the ductal network through the lumen. The method also includes the steps of massaging an area of the breast and delivering the lavage fluid and substances borne by the lavage fluid from the ductal network to a collection device through a collection port in the hub.

One aspect of the present invention relates to medical devices and methods for obtaining a cellular material carried by a fluid from within a breast duct so that the recovered cellular material can be analyzed for the presence of a-typical, pre-cancerous or cancerous cells. Another aspect of the present invention relates to a medical device that allows for a lavage fluid, such as saline, to be introduced into a breast duct and retrieved from the breast duct without the device being removed from the duct and without injuring the breast or the duct in which the device is positioned. A further aspect of the present invention relates to a method for safely and effectively lavaging the duct by introducing the lavage fluid into the duct, mixing the lavage fluid with cellular material within the duct and retrieving a composition of previously existing ductal fluid, at least a portion of the infused lavage fluid and the cells separated from the epithelial lining of the duct.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 shows a ductal access device according to the present invention inserted in a breast duct;

Fig. 2 illustrates a ductal access device having a hub, catheter, infusion and collection lumens and a retractable dilator;

Fig. 3 is a schematic view of a ductal access device according to the present invention;

Figs. 4-6 are cross sectional views of ductal access devices according to the present invention;

Fig. 7A illustrates filling a duct with infusion fluid;

Fig. 7B illustrates bidirectional flow of infused fluid in the duct through the access lumen to be collected;

Fig. 7C illustrates a single lumen catheter accessing a breast duct having the capacity to infuse and collect fluid outside the accessed breast duct;

Fig. 8 illustrates a dilator according to the present invention having an atraumatic tip;

Fig. 9 illustrates a catheter according to the present invention having an atraumatic tip;

Figs. 10-12 illustrate another embodiment of a ductal access device according to the present invention;

Fig. 13 illustrates a catheter formed of a shape memory material and having a distal end that can move between an open position and a closed position;

Fig. 14 illustrates a catheter having an open end and an opening system;

Figs. 14A-14C illustrate alternative embodiments of the catheter illustrated in Fig. 14;

Fig. 15 illustrates an openable catheter having a sliding portion in a closed position;

Fig. 16 illustrates an openable catheter having a sliding portion in an open position;

Fig. 17 illustrates another embodiment of an openable catheter having a sliding portion in an open position;

Fig. 18 shows an alternative embodiment of a catheter; and

Figs. 19-22 illustrate different distal ends for a ductal dilator.

DETAILED DESCRIPTION OF THE FIGURES

The following embodiments and examples are offered by way of illustration and not by way of limitation.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

As is well known and as shown in Fig. 1, a female breast includes a plurality of milk ducts. Currently, it is believed that a breast includes between 6 and 8, possibly more, milk ducts. The nipple of each breast includes an array of ductal orifices. Each ductal orifice corresponds to one of the milk ducts and provides an opening to its respective duct. Each duct includes a lactiferous sinus located between the branches of the duct and its respective ductal orifice. Additionally, a sphincter is located at the end of the lactiferous sinus that is proximate the nipple for preventing fluid within the breast duct from unintentionally leaking out through the nipple. The sphincter also maintains a level of pressure within the duct that keeps the duct from collapsing. Fluid collected from one or more of these breast ducts can provide valuable information that may lead to identifying whether or not that patient has or is at risk for breast cancer.

Fig. 2 illustrates a ductal access device 10 for introducing the lavage (wash) fluid into the breast duct and retrieving a composition that includes a mixture of all, some or at least one of the following: the introduced lavage fluid, fluid present within the duct before the introduction of the lavage fluid, naturally occurring fluid that develops within the duct in the presence of the access device 10 and/or the lavage fluid, and cellular material from the duct including cellular material from the epithelial lining. The term "lavage fluid" refers to a fluid that can be introduced into a breast duct to wash cells from the epithelial lining of the duct and/or mix with these cells and other cells that may already have fallen from the ductal lining in order to wash the cells from the duct. Saline is an example of a known fluid that can be used as a lavage fluid. Other examples of known fluids that can be used as lavage fluids are discussed below.

As shown in Fig. 1, the ductal access device 10 introduces the lavage fluid within the breast duct 130 and retrieves the composition without collapsing or otherwise injuring the duct 130. This is accomplished by creating a pressure differential between the ductal access device 10 and the duct 130. As discussed below, this pressure differential includes a first,

WO 02/083005

PCT/US02/09583

elevated fluid pressure level within the duct 130 and a second, lower fluid pressure level within the access device 10. The established pressure differential maintains the pressure within the duct 130 at a level that is substantially equal to or greater than the pressure that naturally exists within the duct 130 prior to the infusion of the lavage fluid, as the ductal fluid is being removed from within the duct for collection. The lower pressure within the access device 10, as compared to the pressure within duct 130, for example as a result of external force being applied to the breast, encourages the composition to exit the duct 130 without causing an internal ductal pressure that is below normal ductal pressure. As a result, the duct 130 will not collapse. The area of lower pressure may be established at a location outside the duct 130, such as shown in Fig. 3, or within an isolated chamber positioned within the duct 130. Additionally, the area of low pressure causes the retrieved composition to naturally flow along the path of least resistance to the second, low-pressure area where it can be collected for analysis. The pressure differentials can be between about 0.1 psi and 5.0 psi.

As shown in Fig. 3, the ductal access device 10 comprises a single lumen elongated ductal access member 11, for example a catheter or stent, (herein after referred to as "catheter") and a hub 20. The catheter 11 has a first, distal end 12 that is introduced into the breast duct 130 for establishing a pathway for the lavage fluid to enter the duct 130 and the composition to be retrieved from the duct 130. A port 19 is located proximate the first end 12 of the catheter 11 so that it opens in the direction of the breast duct. In a preferred embodiment, the port 19 has an opening that extends diametrically across the catheter 11. However, other openings such as those that extend in a direction that is parallel to the length of the catheter 11 could also be used. The catheter 11 also has a second, proximal end 14 that is opposite the distal end 12. An internal lumen 13 extends through the interior of catheter 11 between ends 12, 14. The internal lumen 13 has an inner diameter of between about six thousandths of an inch and thirty thousandths of an inch. In a preferred embodiment, the inner diameter is about twenty-five thousandths of an inch. In another preferred embodiment,

WO 02/083005

PCT/US02/09583

the inner diameter is about twenty thousandths of an inch. The catheter 11 also has wall thickness of about five thousandths of an inch. However, by making the wall thickness as small as possible, the inner diameter can be increased for the same overall outer diameter. The catheter 11 has an overall length of between about ten and twenty-five millimeters. In a preferred embodiment, the working length of the catheter 11 is about fifteen millimeters. In other preferred embodiments, it is longer, for example up to about twenty-five millimeters. These distances permit a predetermined lavage position to be achieved.

The second, proximal end 14 of the catheter 11 opens into the hub or well 20 (herein after "hub") as shown in Fig. 3. At the proximal end 14, an opening of the internal lumen has a diameter of between about six and about thirty thousandths of an inch. In a preferred embodiment, the inner diameter is about twenty-three thousandths of an inch. The catheter 11 has an outer diameter of between about ten and forty thousandths of an inch. In a preferred embodiment, the outer diameter is about thirty-five thousandths of an inch.

As seen in Fig. 3, the proximal end 14 of the catheter 11 terminates at a distal end 21 of the hub 20. Alternatively, the proximal end 14 could be positioned so that it extends into the hub 20 or the proximal end 14 could terminate before reaching the distal end 21 of the hub 20. If the catheter 11 terminates before the distal end 21, the catheter 11 can be connected to the hub 20 by a connecting conduit section 28 or other type of fluid passageway. No matter the connection between the proximal end 14 of the catheter 11 and the distal end 21 of the hub 20, the distal end 21 of the hub 20 has an outer diameter of about four millimeters and an inner diameter of about three millimeters. The wall thickness is about one-half millimeter. The outer diameter at the distal end of the connecting conduit section is about three millimeters.

The hub 20 also includes an infusion port 25 and a collection port 27 as shown in Figs. 3-5. Each of these ports 25, 27 is connected to any known fluid line such as a tube. While the following embodiments will be disclosed with respect to tubes 26, 28 being

WO 02/083005

PCT/US02/09583

connected to these ports 25, 27, any type of fluid conduit could be secured to the ports 25, 27, or integrally formed with the ports 25, 27 as a continuous one-piece member, as would be understood by one of ordinary skill in the art. The infusion port 25 is connected and secured to an infusion tube 26 from which fluid is infused into the hub 20 and the catheter 11. A collection tube 28 from which fluid is collected from the catheter 11 and the hub 20 is secured to the collection port 27.

The infusion tube 26 can have any length, for example it can be between about 0.25 inch and 4 feet long, and it can be connected to an infusion syringe 78 or other infusion mechanism for infusing lavage fluid into the breast duct. Similarly, the collection tube 28 can have any length, for example it can be between about 0.25 inch and 4 feet long, and it can be connected to a collection conduit, a collection syringe 79, or other collection device for collecting the composition as it is drawn into the hub 20. The infusion syringe 78 and the collection syringe 79 can be secured or otherwise attached to their respective tubes 26, 28 in any known manner including luer locks, friction fitting or an interference fit.

The infusion port 25 is positioned as close to the proximal end 14 of the catheter 11 as possible. In a preferred embodiment, the infusion port 25 is located adjacent the distal end 21 of the hub 20 so that the distance separating them is minimized. If the infusion port 25 is spaced from the opening of the distal end 21, it is only separated there from by a distance ℓ_1 that is needed for the structural integrity of the distal end 21, such as 0.0375 inch or less. In an alternative embodiment, the infusion port 25 can be spaced from the distal end 21 by a distance of about one millimeter or less. In a preferred alternate embodiment, this distance is about one-half or one-quarter millimeter.

As illustrated in Fig. 4, the infusion and connection ports 25, 27 are spaced from each other so that the lavage fluid may be infused through the infusion port 25 and simultaneously removed through the collection port 27. The collection port 27 is positioned at the same

WO 02/083005

PCT/US02/09583

distance or further away from the distal end 21 than the infusion port 25. Hence, the distal tube 28 is attached to the hub 20 at a position no closer to the catheter 11 than the infusion tube 26. The ports 25, 27 are spaced from each other by a distance ℓ_2 that can be from about 0 to 0.010 inch, preferably being about 0.0375 inch or less. In the embodiment of Fig. 4, the distance between the collection port 27 and the proximal end of the hub 20 is about two millimeters,

The infusion port 25 can have any longitudinal position and circumferential position within the hub 20 relative to the collection port 27. For example, as shown in Fig. 5, the infusion port 25 and the collection port 27 can be at the same height along the inner wall of the hub 20, but offset from each other by a number of degrees, such as 90 or 180 degrees. When the ports 25, 27 are offset by 180 degrees, they are positioned across the hub 20 from each other as shown in Fig. 5. In another embodiment, the collection port 27 could be located above the infusion port 25 along the sidewalls of the hub 20. The collection port 27 could be longitudinally aligned with the infusion port 25 or circumferentially offset from the infusion port 25. In another embodiment illustrated in Fig. 6, the infusion port 25 forms an opening in the inner sidewall of the hub 20 as discussed above, and the collection port 27 forms an opening at the proximal end 23 of the hub 20 and axially aligned with the catheter 11. Like the hub 20, the catheter 11, infusion port 25, infusion tube 26, collection port 27 and collection tube 28 are preferably formed of a clear material so that the infused fluid and collected composition can be seen in the catheter 11, hub 20 and both tubes 26, 28.

The tubes 26 and 28 can include fluid flow controls to adjust or prevent the fluid flow in the hub 20 and the catheter 11. These controls can include, but are not limited to, stopcocks, valves, pressure clips or other control members that are capable of closing or opening a respective tube 26, 28 or the catheter 11. These controls (valves or stopcocks) are capable of operating independent of each other, e.g. so that the fluid flow in the tubes 26, 28

WO 02/083005

PCT/US02/09583

can be separately controlled. Thus, patterns of control of the fluid flow in a lavage procedure of a breast duct can include, e.g. an open infusion tube when the collection tube is closed, an open infusion tube when the collection tube is open, a closed infusion tube when the collection tube is open, and a closed infusion tube and when the collection tube is closed. Additionally, the tubes 26, 28 may be compressible or pinchable with fingers or clamps or other pinching or compressing mechanism so that a practitioner can manually stop the fluid flow within each of the tubes 26, 28 when desired.

The distal end 21 of the hub 20 or the connecting conduit section can contact the outer surface of the nipple and act as a stop 29 for preventing the catheter 11 from penetrating deeper into the breast duct 130 than intended. Alternatively, the catheter 11 could have a shoulder or other enlargement that contacts the nipple or other portion of the body and acts as a stop 29 to prevent the further introduction of the catheter 11 and the further penetration of its end 12 beyond a predetermined lavaging position, such as the first branch of the breast duct or another lavaging position deeper within the duct 130. The phrase "lavaging position" as used herein describes a location, in a breast duct between the ductal sphincter and the first ductal branch or the first ductal branch that is intended to be lavaged. This position can be predetermined by measurements or determined based on feel during introduction. For example, if the branch to be lavaged is proximal the first ductal branch within the breast, the lavaging position will be achieved when the catheter 11 is positioned by the shoulder/stop 29 so that its distal end 12 is proximate the first branch to be lavaged and in between the distal branches that are not being lavaged and the first branch being lavaged.

In another embodiment as shown in Fig. 3, the device 10 could include a collar located, applied or built onto the external portion of the catheter 11 to act as the stop 29 and prevent penetration beyond the distance from end 12 to the collar so that a predetermined depth is achieved within the duct 130 and the proper lavaging position is achieved, for example beyond the first ductal branch. The stop 29, shown in Fig. 3, can be slid or

WO 02/083005

PCT/US02/09583

otherwise adjustably retained on the catheter 11 so that different lavaging positions are achieved. Additionally, the catheter 11 may have markings on its sidewall that indicate the penetration depth of the distal end 12 of the catheter 11 into the duct 130. In a preferred embodiment, the stop 29 can be slid along the length of the catheter 11 to the position that corresponds to the depth within the breast that the practitioner wishes to advance the catheter 11 - the lavaging position. When this lavaging position has been reached, the stop 29 is secured in place on the catheter 11 so that the catheter 11 cannot be further advanced into the breast duct 130 after the stop 29 contacts the nipple. Since the stop 29 can be adjustably positioned along the length of the catheter 11, the effective length of the catheter 11 within the duct can be varied so that the distal end 12 of the catheter 11 is located at any desired lavaging position within the duct.

In any of the above-discussed embodiments, the stop 29 may contact the nipple, another portion of the patient's body or an artificial structure adjacent the patient (not shown). The height of the artificial structure may be adjustably set for each individual patient.

After the distal end of the catheter 11 is positioned within the duct 130 at the lavaging position, the stop 29 will engage the nipple, adjacent body portion or the artificial structure as discussed above. When this occurs, the catheter 11 will extend past the ductal sphincter 110 so that its distal end 12 is positioned in the lactiferous sinus 120 (Fig. 1) or in the main section 132 of the duct 130 at a predetermined desired position, such as before the first branch 135 (Fig. 1). The distance the catheter 11 extends within the duct is between approximately ten and thirty millimeters. In a preferred embodiment, the working length of the catheter 11 is about fifteen millimeters, however, the length could be up to twenty-five millimeters. As discussed above, the catheter 11 can be sized so that the distal end 12 of the catheter 11 can be positioned at any point between the nipple and the first branch 135 of the duct 130 or at any point that is deeper into the duct 130 than the first branch 135. Similarly,

WO 02/083005

PCT/US02/09583

if desired, the distal end 12 can be sized so that it could be positioned in any one of the ductal branches. No matter its location, the catheter 11 remains within the duct 130 during the procedure so that the amount of the composition needed to perform a complete cytological exam is retrieved.

The catheter 11 is formed of a material that is laterally flexible (direction at an angle to its length) so that it conforms to the path through the ductal opening, past the ductal sphincter 110 and into the lactiferous sinus 120. The catheter 11 is also longitudinally rigid to resist collapsing during its insertion into the duct 130. As a result, the catheter 11 is laterally flexible and longitudinally stiff. The catheter 11 may be composed of any biologically compatible polymeric resin(s) or metal having suitable characteristics when formed into the tubular catheter portions. Exemplary materials include polyvinyl chloride, polyethers, polyamides, polyethylenes, polycarbonate, polyurethanes, copolymers thereof and the like. The proximal portion may be formed of the same or different material as the distal portion. Optionally, all or only portions of the catheter 11 may be reinforced with a metal or polymeric braid or other conventional reinforcing layering.

As a result of the properties of the materials used to form the catheter 11, the catheter 11 is able to easily move through the nipple, past the ductal sphincter 110 and into the lactiferous sinus 120 without causing the patient discomfort. Additionally, the lateral flexibility of the catheter 11 reduces breakage and patient injury because it is able to conform to the shape of the passageway between the exterior of the nipple and the lactiferous sinus 120. The lateral flexibility of the catheter 11 may vary depending on the preferences of the user. For example, some doctors may prefer a somewhat rigid catheter 11 with only a small amount of lateral flexibility that can be quickly and easily inserted into the duct 130. The rigidity of such a catheter 11 permits its quick introduction because its strength will cause the passageway from the nipple to the lactiferous sinus 120 to conform to its shape. Conversely, other practitioners may wish to have a very flexible catheter that will conform to every bend

WO 02/083005

PCT/US02/09583

it encounters after being positioned within the nipple. As mentioned above, the longitudinal stiffness (column strength) of the catheter 11 allows it to be advanced past the sphincter 110 and into the lactiferous sinus 120 without collapsing or otherwise deforming under pressure. Yet, at the same time, it may be more comfortable for the patient than the rigid catheter discussed above.

The catheter 11 is radially dimensioned to permit introduction of the distal end through the ductal orifice and positioning the first end 12 thereof beyond the ductal sphincter of the breast, e.g., typically having an outer access tube diameter in the range from substantially 0.010 inch to 0.10 inch, with the outer diameter at the port 19 being between about 0.010 and 0.050 inch with a preferred range being between about 0.010 and 0.030 inch. A preferred outer diameter may be about 0.025 inch. The outer diameter is smoothly tapered for the comfort of the patient. This can be accomplished by a smooth continuous taper or, alternatively, a series of small steps. The catheter 11 is preferably tapered within this range over a length from about 0.15 to 0.075 inch.

In a preferred embodiment, the sidewall of the catheter 11 is formed as thin as possible so that the outer diameter will be close to the same size as the inner diameter without effecting the ability of the catheter 11 to perform its intended function. The thin sidewall of the catheter 11 can be formed of a material, such as those discussed above, which exhibits high column strength under axial loading. The inner diameter of catheter 11 is substantially in the range of about 0.005 to 0.099 inch. It may be preferred to have an inner diameter in the range of about 0.005 to 0.047 inch, with a preferred inner diameter being about 0.022 inch.

As shown with phantom lines in Fig. 3, a guide member (dilator) 40 can be positioned within the hub 20 and the catheter 11 so that it extends from the distal end 12 of the catheter 11 for guiding and properly positioning the catheter 11 in the breast duct. The guide member 40 can have a length between about thirty-five and fifty-five millimeters, with a preferred

WO 02/083005

PCT/US02/09583

distance being about forty-four millimeters. The guide member 40 permits the smooth introduction of the catheter 11 into the ductal orifice and into the breast duct. This smooth insertion can include dilating the ductal orifice so that the catheter 11 will be smoothly and painlessly introduced into the duct 130. The guide member 40 can include a stylet, an elongated dilator or any other type of catheter guide used to advance a catheter into a body opening, such as a guide wire. The guide member 40 can be made of metal or hard plastic and may have a tapered and/or an atraumatic tip 41 at the distal end 44 for gently probing, accessing and dilating one of the ductal orifices, see Fig. 8. In addition to guiding the catheter 11, the guide member 40 also stiffens the catheter 11 and increases its ability to be easily positioned in the duct.

The length of the guide member 40 is chosen so that a distal end 44 will extend out of the distal end 12 of the catheter 11 and so that the taper of the guide member 40 forms a smooth transition between itself and the catheter 11. As a result, the length of the guide member 40 may depend on the length of the catheter 11, the hub 20 and any conduits extending between the catheter 11 and the hub 20. The guide member 40 tapers along its length from its proximal end 45 or a point along its length to its distal end 44. As a result, the diameter of the distal end 44 is smaller than the diameter of the proximal end 45. Ideally, the taper of the guide member 40 forms a smooth transition with the distal end 12 of the catheter 11 so that the transition is not felt by the patient as the catheter 11 is introduced into the ductal orifice. The smoother and more seamless the transition between the catheter 11 and the guide member 40, the more comfortable the procedure will be for the patient. Accordingly, the guide member 40 is sized so that its outer diameter is substantially the same or very slightly smaller by a thousandth or two of an inch as the outer diameter of the catheter 11 at the transition point between the guide member 40 and along the catheter 11. Additionally, the inner lumen 17 of the catheter 11 can have a beveled sidewall at the distal end 12 as shown in Fig. 6 so that a smooth transition will be formed between the catheter 11 and the guide

WO 02/083005

PCT/US02/09583

member 40. The taper of the guide member 40 can end at a point along the guide member 40 that is located within the catheter 11 when the guide member 40 extends through the hub 20. After access of the duct 130 is complete, the guide member 40 can be withdrawn and the catheter 11 positioned so that its distal end 12 is beyond the ductal sphincter within the duct.

While being inserted into the hub 20 and removed from the hub 20, the guide member 40 will pass through a pneumostatic seal 42 (or the collection port 27) at a second end 23 of the hub 20 that is opposite the catheter as shown in Figs. 3-5. When the guide member 40 is positioned in the hub 20, the seal 42 conforms to the shape of the guide member 40 to seal the hub 20 at the guide member 40 and to help support and align the guide member 40 for inserting into the catheter 11. The seal 42 also maintains the integrity of the hub 20, assists in maintaining the pressure established within the hub 20 and permits the removal of the guide member 40 after the catheter 11 has been positioned in the duct 130 prior to the infusion/collection of the lavage fluid. While many different types of seals can be used, the seal 42 should be a watertight membrane or sheath to provide a sterile environment in the hub 20 even with penetration and withdrawal of the guide member 40. The seal 42 should also provide an appropriate amount of resistance to the guide member 40 so that the guide member 40 can be manipulated into and out of the duct 130 and the catheter 11. Other types of seals that will perform similar functions can also be used.

The following descriptions illustrate the use of device 10. However, these descriptions are equally applicable to the other devices disclosed herein. Fig. 7A depicts filling the breast duct 130 using device 10 and allowing the introduced fluid to remain in the duct 130 for a preselected time. For example, the fluid may remain in the duct 130 for one second to one or more hours. In a preferred embodiment, the fluid remains within the duct 130 for between ten seconds and ten minutes. Fig. 7B depicts removing the composition through the catheter 11 that remains in the duct 130 during and after the filling of the duct 130 and collecting of the composition including biological material from within the duct.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

Fig. 7C depicts the hub 20 according one embodiment of the present invention with the infusion tube 26 and the collection tube 28 positioned exterior to the accessed duct for separately infusing fluid into the duct and collecting the composition from the duct. However, as discussed above, the hub 20 could be arranged and sized so that it also extends within the duct. As understood by one of ordinary skill, the catheter 11 and the hub 20 are dimensioned to permit insertion of the catheter 11 past the ductal sphincter 110.

In any of the above-discussed embodiments, the infusion and collection tubes 26, 28 can include the above-discussed stopcocks or valves for controlling the flow of the lavage fluid into and out of the hub 20. Additionally, as discussed above, the syringe 78 can be inserted in the end of the infusion tube 26 for infusing the lavage fluid into the duct. The syringe 79 can also be inserted into the end of the collection tube 28 for creating an area of low pressure in the collection tube 28 and at least part of the hub 20 for retrieving the composition as discussed below.

During the procedure of injecting the lavage fluid into the breast duct 130 and retrieving the composition, it is important that the access device 10 not slip out of the duct. Hence, an anchor 60, shown in Fig. 6, can be attached to the catheter 11, the hub 20 and/or another portion of the access device 10 that is external the duct 130 for limiting the movement of the access device 10 relative to the nipple and possibly preventing the distal tip 12 from going beyond the lavaging position. The anchor 60, also referred to as a stop, can prevent movement of the device 10 in a direction parallel to the length of the catheter 11 or in a direction at an angle to the length of the catheter 11 (lateral motion). The anchor 60 can include an elongated member, such as a medical or body tape, having at least one side carrying an adhesive. As a result, the anchor 60 can affix, strap, tether, tape, or otherwise anchor the device 10 to the breast during the procedure in order to ensure that the device does not slip out of the duct. Such anchoring also provides the practitioner with better control of the device and eliminates the need for the device 10 to be held by the practitioner or an

WO 02/083005

PCT/US02/09583

assistant. Additionally, reducing the amount of motion experienced by the device 20 will increase the comfort of the patient, free the practitioner's hands, reduce the work required of the practitioner and reduce the number of hands that are needed in the area of the nipple at any one time.

In a preferred embodiment, a first end of the anchor 60 can be attached to the catheter 11 or hub 20 using any known connection, such as an opening in the anchor 60 that receives the catheter 11 or hub 20. A lower surface of the anchor 60 includes an adhesive for securing the remainder, or a portion of the remainder, of the anchor 60 to the patient. Alternatively, the lower surface could include a cohesive that permits the anchor 60 to be securely attached to a member carrying the cohesive that is already secured to the body, such as a member attached to the patient to carry the nipple cover disclosed in co-pending U.S. patent application No. 09/793,110. The cohesive reduces the probability that the anchor 60 will stick to the practitioner or to itself during application. In any of the above-discussed embodiments, the anchor 60 can include a release layer that is separated from the lower surface of the anchor 60 in order to expose the adhesive/cohesive. Although the anchor 60 is disclosed to include a strip of material having a lower surface covered with an adhesive or a cohesive, any known manner of securing a lumen to a body may also be used.

One or more members positioned within the duct may also prevent premature movement or removal of the catheter 11. For example, the first end 12 of the catheter 11 can be anchored once it passes the ductal sphincter by the following steps: (1) placing the first end 12 to a depth within the duct beyond the ductal sphincter and (2) setting an anchor. The step of setting the anchor includes inflating a balloon (not shown) that will act as a stop 29 and hold the device 10 below the ductal sphincter during the infusion and collection procedures.

The catheter 11 can have the distal portion of the catheter body stiffened over at least a part of its length to facilitate insertion through the ductal orifice and into the ductal lumen

WO 02/083005

PCT/US02/09583

of the breast duct. The stiffened distal portion of the catheter body can have an average bending stiffness in the range from about 0.010 inch-lbs to about 0.5 inch-lbs. Typically the bending stiffness of the distal portion will be about 0.105 inch-lbs. The distal end 12 will typically have a hardness in a durometer range at least greater than that of the proximal end 14, and thus generally greater than 75D. The hardness of the distal end 12 may be in a range from about 70D to about 90D. The proximal end 14 will be more flexible and less stiff and also have a lower hardness than the distal end 12. The durometer of the proximal end 14 of the catheter 11 can be in a range from about 45A to about 100A, and typically about 80A. The flexibility of the proximal end 14 provides the catheter with the advantages that the distal end 12 (which is stiffer) can be inserted into the breast duct, meanwhile the proximal end 14 can connect at its hubs with infusion or collection apparatus and not kink during the placement of the distal portion in the breast duct. Additionally, the flexibility of the proximal end 14 provides the advantage that once the distal end 12 is placed in the breast duct the catheter 11 will have less of a tendency to pull out of the duct. The stiffness of the distal end 12 benefits the procedure by allowing access into the orifice of the duct and the duct 130 itself, an action that requires a probe-like quality of the distal end 12 and distal tip in order the duct 130 to be accessed successfully.

The body of the catheter 11 may further comprise other components, such as radiopaque fillers; colorants; reinforcing materials; reinforcement layers, such as braids and helical reinforcement elements; or the like. In particular it would be possible to reinforce the distal end 12 in order to enhance its duct penetration or probe-like capabilities while optionally limiting its wall thickness and outside diameter so that the catheter 11 can easily access even ducts with small ductal orifices.

As shown in Fig. 9, the catheter 11 can include an atraumatic distal tip 68. The tip 68 can be contoured and/or rounded to reduce or eliminate trauma to the nipple (for example if a dilator is not used) and duct 130 upon entry through the ductal orifice and penetration into the

WO 02/083005

PCT/US02/09583

ductal lumen. The tip 68 may also be fashioned to reduce or eliminate trauma upon withdrawal of the tool from the duct after the lavage procedure is completed. The tip 68 can be composed of a soft polymeric material, e.g. including polyvinyl chloride, polyethers, polyamides, polyethylenes, polyurethanes, copolymers thereof and the like. The tip 68 can have a diameter in the range from about 0.012 inches (0.031mm) to about 0.020 inches (0.051mm), more typically a diameter in the range from about 0.014 inches (0.036mm) to about 0.018 inches (0.046mm). The length of the tip 68 (extending from the distal end of the main catheter body 66) can be in a range from about 0.25cm to about 2.5cm, more typically in the range from about 0.50cm to about 1.8cm.

Another embodiment of the ductal access device 10' is illustrated in Figs. 10-12. This embodiment includes an elongated accessing member (catheter) 11' having a distal end 12', a main body portion 13' and a proximal end 14'. The length of the catheter 11' is the same as those discussed above with respect to catheter 11. The distal end 12' is similar to that discussed above with respect to catheter 11 and has similar dimensions. The proximal end 14' includes a well 18' that has an outer diameter that is greater than the outer diameter of the main body portion 13'. For example, the outer diameter of the catheter 11' is about thirty to about thirty-five thousandths of an inch, and the outer diameter of the well 18' is about five to six millimeters with one-half millimeter sidewalls. A lower, outer shoulder 19' formed at the junction of the well 18' and the main body portion 13' can act as a stopper to prevent the catheter 11' from being inserted into the breast duct 130 further than intended. In one embodiment, this shoulder is about fifteen millimeters from distal end 12'. The interior of the well 18' forms a portion of the inner catheter lumen 17' that extends from the proximal end 14' to the distal end 12' for inducing fluid into the breasts and retrieving fluids and cells (cell clumps) from within the breast. The well 18' has an inner diameter of about four and one-quarter millimeters, an outer diameter of about five to five and one-half millimeters and a length of about five millimeters. As with the above-discussed embodiments, a guide member

WO 02/083005

PCT/US02/09583

40 or 40° (dilator) can be positioned within the catheter 11' for introducing and positioning it within the duct. Alternatively, the catheter 11' can have a distal atraumatic tip 12' that allows it to be introduced into the duct 130 without using the guide member 40, 40°.

This embodiment also includes a hub 20' that is removably secured within the well 18'. The hub 20' can be secured into the well 18' in any known manner including friction fits and interference fits. For example, the hub 20' can be secured in the well 18' by snap fitting a ridge 23' or the like within a groove 24' in the inner sidewall of the well 18'. In an alternative embodiment, the ridge 23' could be part of the inner sidewall and the groove 24' could be formed in the hub 20'. In the illustrated embodiment, a distal end 21' of the hub 20' is retained within the well 18' by a luer lock or friction fit. The distal end 21' of the hub 20' includes a tapered region having an outer diameter of about two millimeters that is smaller than the inner diameter of the catheter well 18' by a quarter of a millimeter or less so that a friction fit is achieved when the distal end 21' of the hub 20' is positioned within the well 18' as shown in Fig. 12. The hub 20' can have an internal diameter that is greater than that of the internal diameter of the catheter 11'.

Like the hub 20, the hub 20' includes a closed proximal end 22' that prevents fluid from escaping from within the hub 20' (as shown in Fig. 4 with respect to hub 20). Unlike the hub 20, the end 22' of hub 20' does not include a centrally positioned opening for receiving an insertable guide member 40, 40°. However, like hub 20, hub 20' includes an infusion port 25' and a collection port 27' that are the same and operate the same as infusion port 25 and collection port 27. Similarly, port 25' and port 27' can be positioned on the sidewall of the hub 20' in any of the manners and orientations discussed above with respect to hub 20. In a preferred embodiment, the hub 20' has an overall length of about twelve millimeters and the infusion port 25' is spaced from the collection port 27' by a distance of about six millimeters. The infusion port 25' is spaced from the distal end of the hub 20' by a distance of about one millimeter or less and the proximal end 22' by a distance of about ten

WO 02/083005

PCT/US02/09583

millimeters. As a result, when the collection port 27' is located at the proximal end 22', the infusion port 25' is spaced from the collection port 27' by about ten millimeters.

In an alternative embodiment, the infusion port 25' is formed in the sidewall of the catheter 11' or the well 18'. A corresponding opening can also be formed in the sidewall of the hub 20' and aligned with the port 25' of the well 18' so that fluid introduced through the infusion port 25' enters the catheter 11' and moves into the duct 130. In this embodiment, the infusion port 25' is positioned as close to the nipple surface as possible.

Unlike the device 10 where the dilator 40' is positioned through the hub 20 and the catheter 11 in order to position the catheter 11 in the breast duct, the device 10' is positioned by first locating the catheter 11' in the duct 130 and then securing the hub 20' to the catheter 11'. In this embodiment, the dilator 40' is positioned in the catheter 11' so that its distal end 41' extends through and beyond the distal end 12' of the catheter 11' as shown in Fig. 11. The handle 42' of the dilator 40' can be located near or partially in the well 18'. After the dilator 40' is positioned in the catheter 11', the catheter 11' is introduced through the nipple and into the breast duct 130 to a desired depth where end 12' achieves a predetermined lavaging position. In one embodiment, the desired depth is distal the ductal sphincter and proximal the first branch of the duct. Once the catheter 11' is set to the desired depth, the dilator 40' is removed from the catheter 11' and the distal end 21' of the hub 20' is fitted into the well 18' while the catheter 18' is still in the duct 130 so that a fluid passageway 35' extending through the distal end 21' of the hub 20' is aligned with the lumen 17' in the catheter 11'. This creates a fluid path between the hub 20' and the catheter 11'. After the hub 20' is secured in the well 18', the device 10', including hub 20', is operated in the same manner as discussed below with respect to device 10.

Like the catheter 11 and hub 20, the well 18', alone or in combination with the hub 20', does not cause the catheter 11 to tip or fall to one side after being positioned within the duct 130. As a result, these parts of the devices 10, 10' do not torque or otherwise deform the

WO 02/083005

PCT/US02/09583

duct 130 so that the duct 130 is twisted and/or the flow of fluid and biological material out of the duct 120 impeded.

While the following discussions are applicable to both catheter 11 and catheter 11', for ease of explanation, the discussion will be limited to catheter 11. In a first embodiment, the distal end 12 of the catheter 11 is inserted into the breast duct 130 in a closed position and then opened after it has reached a desired location, such as a distal the ductal sphincter. As shown in Fig. 13, the distal end 12 of the catheter 11 is closed before it is introduced into the breast duct. When closed, the outer diameter of the distal end 12 is the same as discussed above - between about ten and thirty-five thousandths of an inch, with a preferred diameter being about thirty thousandths of an inch. In one embodiment, the outer diameter of the distal end 12 is about the same as the outer diameter of the distal end of a conventional dilator. The distal end 12 also includes openings 210 defined by sidewalls 211 that extend between the inner and outer walls of the catheter 11 as shown in Fig. 14. After the distal end 12 has been introduced into and positioned within the breast duct, the distal end 12 is opened along openings 210 by an opening mechanism 200 so that the inner lumen of the catheter 11 is open to the breast duct. The catheter 11 could be formed of any known flexible biocompatible material that includes good column strength. For example, the material could include polyethylene, high-density polyethylene, urethane or other known plastics. Alternatively, as shown in Fig. 13, the distal end 12 or all of the catheter 11 can be formed by any known, biocompatible shape memory material that will achieve an open distal end 12 in response to a stimulus such as electric current, heat or the like. In one embodiment, the shape memory material is nickel-titanium (NiTi or Nitinol).

When open, as shown in Fig. 14, the distal end 12 has an inner, open diameter of about at least twenty to twenty-five thousandths of an inch. The inner diameter of the opened distal end 12 can be greater than that of a conventional catheter because of the flexibility provided by the openings 210 on the sidewalls and the opening mechanism 200 or shape

WO 02/083005

PCT/US02/09583

memory materials. The opening mechanism 200 and/or shape memory material can also be used to close the distal end 12 in order to trap collected cell samples and cell clumps in the catheter 11.

In a first embodiment, the opening mechanism 200 includes a wire 251 that extends through the sidewall of the catheter 11. The wire 251 has a distal end 252 connected to the distal end of the catheter 11 as shown in Fig. 14. A proximal end 253 of the wire 251 extends from the proximal end of the catheter 11 so that an operator can manipulate it. A lever or series of levers could be used in place of the wire 251. In an alternative embodiment, the opening mechanism 200 can include the guide member 40 positioned through the inner lumen of the catheter. This guide member 40 will spread open the distal end 12 of the catheter until it locks in the open position. Expandable springs with releasable tension and/or shape memory materials could also be used. A first wire 251 can stop at one side of the opening and a second wire 251 can extend across the opening along the side of the catheter as shown in Figs. 14A-14B. The two wires can be operated separately or together for individually or simultaneously opening or closing the sides of the opening 210. The embodiment shown in these figures includes an atraumatic rounded distal end. Fig. 14C illustrates an embodiment in which the opening 210 is offset along the catheter 11 and the moving portion of the catheter is larger than the stationary portion.

In an alternative embodiment illustrated in Figs. 15 and 16, the distal end 12 of the catheter 11 includes a main, stationary section 305 and a distal, sliding portion 310 that can be moved toward the proximal end 14 when an opening mechanism 350 is activated. As shown in Fig. 16, the sliding portion 310 is moved along the length of the catheter 11 so that its distal end 312 slides beyond the end of the non-moving portion of the catheter 11. After the sliding portion has been fully retracted, the distal end 12 includes an opening 315 that extends along the longitudinal axis of the catheter 11. The opening 315 extends along the longitudinal axis of the catheter about six to twenty-five thousandths of an inch and across

WO 02/083005

PCT/US02/09583

the inner diameter of the catheter 11 which is about the same as discussed above for the embodiment illustrated in Fig. 1.

The opening mechanism 350 can include a wire 351 or other member that extends from the proximal end 14 to the sliding portion 310 as shown in Fig. 15. The practitioner can pull the proximal end of the wire 351 so that the sliding portion 310 of the catheter 11 moves upward along the catheter 11 in the direction of the proximal end 14. The wire 351 is then forced downward toward the distal end 12 when the sliding portion 310 is intended to be in the closed position, such as before the catheter is inserted into the breast duct 130 and in preparation for removing the catheter 11 from the breast.

In another embodiment, the catheter 11 is similar to that illustrated in Fig. 15. However, instead of including a single sliding portion, the proximal end 12 includes a pair of sliding portions 305, 310. Similarly, the opening mechanism 350 includes two wires 351 as shown. The first wire 351 moves the first sliding portion 310 when it is moved toward the proximal end 14 or the distal end 12. The second wire 351 moves the second sliding portion 310 in a similar manner to the first sliding portion 310. When both of these sliding portions 310 are in an open position, such as when the catheter 11 is positioned within a breast duct, the diameter of the opening 355 of the catheter 11 is between about six to twenty-five thousandths of an inch. In preferred embodiments, the inner diameter is about twenty or twenty-five thousandths of an inch.

Fig. 17 illustrates an additional embodiment of the present invention. In this embodiment, the sliding portion 310 moves downward and away from the distal end of the catheter 11. As the sliding portion 310 moves downward under the influence of the opening mechanism 350, it can also move away from the remainder of the distal end 12 of the catheter 11 so that an opening 359 is formed at the distal end 12 for collecting samples (cell clumps, fluids, etc.) from within the duct. Also, the sliding member 310 can be used to trap samples within the catheter 11. In operation, the closed catheter 11 is introduced into and seated in

WO 02/083005

PCT/US02/09583

the breast duct. Next, the sliding member 310 is opened using the wire or linkage 351 of the opening system 350. Once the distal end 12 of the catheter 11 is open, lavage fluid is introduced into the breast duct. The samples can be collected in the open distal end 12 using external pressure applied to the breast while it is being massaged or negative pressure applied to the proximal end 14 of the catheter 11. Retracting the wire or linkage 351 closes the distal end 12 of catheter 11.

In another embodiment shown in Fig. 18, the distal end 12 includes a beveled surface portion 410 and a rounded end portion 420. The beveled surface portion 410 extends from a longitudinal sidewall of the catheter to the rounded end portion 420. The beveled surface portion 410 includes the opening to the inner lumen 17 of the catheter 11 that extends at an angle to the longitudinal axis of the catheter 11. As a result of the angle of the beveled surface portion 420, the opening to the lumen 17 can be directed at a ductal branch for easy and direct introduction of fluids into a branch, especially an angled branch. The orientation of the lumen 17 opening can also make collection of samples from these branches easier. Moreover, the opening can be larger than traditional openings to catheter lumens so that collection is easier and more efficient. The angle of the beveled surface is between about thirty and sixty degrees, with preferred angles being about forty degrees and forty-five degrees. As seen in Fig 18, the rounded end portion 420 forms a bulbous tip at the distal end 12 that extends from the outer sidewall of the catheter 11 to the distal most portion 412 of the angled surface 414 of the beveled surface portion 410. The rounded end portion 420 eliminates any sharp edges at the distal end 12 and permits the smooth introduction of the catheter 11 into the duct.

The following discussions are equally applicable to both catheter 11 and catheter 11'. However, for clarity of explanation, the discussion will focus only on catheter 11. The guide member 40 can be a conventional dilator having a solid cross section at its distal end 44 as shown in Fig. 19. Alternatively, the guide member can include one of the distal ends

WO 02/083005

PCT/US02/09583

illustrated in Figs. 20-22. Each of these illustrated distal ends 44 has at least a portion that is hollow so that it can carry and/or deliver a medicament to the nipple, the ductal lining and/or the sphincter. The medicaments include any of the above-mentioned medicaments including lubricants, topical anesthetics and antibiotics. One medicament that can be carried by the distal end is lidocaine.

The catheter tip illustrated in Fig. 20 includes a plurality of openings 49 spaced around the circumference of the dilator 40. The openings 49 extend along the dilator 40 so that their major axis is perpendicular to the longitudinal axis of the dilator. These openings 49 can also narrow as they approach the distal end 44 of the dilator 40. The openings 49 carry a predetermined amount of a medicament that is applied to the nipple, ductal lining or sphincter as the dilator is introduced and positioned in the duct. In the embodiment illustrated in Fig. 21, the major axis of the openings extends parallel to the longitudinal axis of the dilator 40. In the embodiment illustrated in Fig. 22, the distal end 44 includes a plurality of smaller openings positioned around the distal end 44 in a random or predetermined pattern. In any of the above-discussed embodiments, the medicament is provided in the openings 49 by dipping the distal end 44 in the medicament. In an alternative embodiment, the medicament is introduced to the openings 49 in the distal end 44 through an internal lumen 48 that is open at a proximal end of the dilator 40. The proximal end of the dilator 40 can receive a medicament introduction system that introduces the medicament into a proximal end of the inner lumen 48. The medicament then flows through the lumen 48, out the openings 49 and into contact with the ductal lining. In one embodiment, the introduction system includes a syringe or other known medicament introducing members. These medicament introduction openings are not limited in use to the guide member 40. Instead, they can also be provided to the distal end of any of the above-mentioned catheters 11, 11'.

In the exemplary embodiment, the distal and proximal portions of the catheters 11, 11' and/or the dilators 40, 40' can be coextruded. The coextrusion process can generate the

WO 02/083005

PCT/US02/09583

intermediate zone in accommodating the differential cross-sectional geometry of the proximal to the distal portions.

The invention also provides systems and kits for collecting cellular material from a breast duct. The system comprises any of the above discussed access devices 10, 10', a premeasured solution to infuse into the duct (optional), instructions for use of the catheter and lavage fluid to access a breast duct and retrieve the composition and, optionally, any one or a combination of the agents discussed in U.S. Patent Application No. 09/473,510. It is possible to use any of the above-discussed embodiments of the access device 10 with the system. The instructions can set forth any of the methods described herein, such as the method for obtaining the composition from a human breast milk duct comprising introducing the provided ductal access device 10 having an at least one lumen catheter 11 into a breast duct, introducing a lavage fluid through the catheter 11 into the duct, wherein a volume of at least 2 ml is present within the duct for a preselected time; and collecting at least a portion of the composition in the duct after the breast has been massaged through the lumen of the access device.

The lavage fluid used with any of the above discussed access devices 10, 10' or the methods discussed below can be any of those disclosed in U.S. Patent Application No. 09/473,510, which has previously incorporated by reference. For example, the kit 60 could include saline, phosphate buffered saline, a nonabsorbable fluid, an isotonic solution, an osmotic solution, a hypotonic solution, a hypertonic solution, a protein, a colloid, a sugar, a polymer, mannitol, sorbitol, glucose, glycerol, sucrose, raffinose, fructose, lactulose, sodium chloride, polyethyleneglycol (PEG), maltodextrin, dextran (e.g. dextran 70), hydroxyethyl starch, fluid gelatin, a synthetic colloid, an antibody, a binding protein, albumin or any other lavage fluid discussed herein or that is known in the art. Additionally, the lavage fluid could include any of the agents discussed in U.S. Patent Application No. 09/473,510.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

As discussed above, the present invention also includes a method for lavaging a breast duct. This method generally includes the steps of introducing any one of the above discussed ductal access devices 10, 10' into the breast duct 130, locating the first end 12 of the catheter 11, 11' at a desired position within the duct 130, introducing a lavage fluid into the duct 130 for washing the duct 130, retrieving a composition from the breast that includes cellular material from the duct and collecting the retrieved composition for cytological examination. For clarity, the method according to the present invention will be discussed as it relates to device 10. However, this discussion is completely applicable to the device 10'.

At the beginning of the procedure, a ductal access patient's nipple is cleaned with alcohol, and dekeratinized with cerumetix. An aspiration cup is then placed on the nipple and areola and the patient's nipple is aspirated to identify the breast duct yielding the fluid. The duct(s) that yields the fluid is (are) then accessed using one of the above-discussed dilators that extend from one of the above-discussed catheters.

The method also includes the step of preparing the device 10 including the catheter 11 for introducing into the breast duct through the ductal opening. The practitioner can determine the depth that the catheter 11 needs to be inserted into the duct 130 prior to inserting the catheter 11 into the duct 130 or after the catheter 11 has been inserted into the duct 130 so that the desired lavaging position is achieved. If the practitioner does determine the depth for insertion, the stop 29 can be used to establish the desired positioning of the distal end 12 in the ductal network. Alternatively, the practitioner can use presized devices 10 that include stops in predetermined locations that stop the insertion of the catheter 11 at a predetermined depth.

The practitioner will then obtain a dilator 40 and position it within the hub 20 and the catheter 11 (or just the catheter as discussed above). During this step, the practitioner can determine the size of the dilator 40 that needs to be used to dilate the ductal orifice to the proper size. Alternatively, the dilator 40 can already be positioned within the hub 20 and the

WO 02/083005

PCT/US02/09583

catheter 11 of a device 10. In this instance, the practitioner will select the device 10 that meets the size requirements – length and outer diameter – needed for a particular patient. After the dilator 40 is securely positioned within the catheter 11, the dilator 40 and catheter are advanced into the ductal orifice, past the ductal sphincter 110 and into the lactiferous sinus 120 and/or the opening to the main trunk 132 of the duct 130 before the first branch 135. However, as discussed above, the catheter 11 could be advanced so that its end 12 is positioned at any point within the duct 130 or the branches of the duct. Once the catheter is properly seated within the duct 130, the anchor 60 (if provided) can be applied to the body or other secured member for holding the device 10 in the position intended by the practitioner. Additionally, the dilator 40 can be withdrawn from the catheter 11 after the catheter 11 is comfortably seated within the breast duct 130.

As discussed above, the syringes 78, 79 can be connected to the infusion tube 26 and the collection tube 28 before or after the catheter 11 has been positioned within the duct 130. The method includes introducing a volume of between 10 mL and 25 mL of lavage fluid into the duct 130 until resistance is felt in the infusion syringe. The assumption made at that point is that the duct is filled with the infusion fluid. This step is also referred to as priming the system. After the duct has been filled, the infusion tube 26 is closed and the collection tube 28 is opened.

A volume of at least 2 mL is allowed to remain in the duct 130 for a preselected time that can range from less than or about one second to about an hour, including any length of time in between. During the time that the lavage fluid remains in the breast duct 130, it may mix with the ductal fluid already present in the duct 130 in response to externally applied breast massaging. The breast is massaged, preferably from the bottom, and then squeezed. Since the fluid within the duct 130 may accumulate cellular material either from the ductal walls or that is already present in the existing resident ductal fluid, a cloudy fluid from within the accessed duct is thus caused to enter the clear or partially clear hub 20 and begin to exit

WO 02/083005

PCT/US02/09583

the hub through the collection tube 28. To encourage the fluid to exit, the infusion tube 26 is opened and additional infusion fluid is forced into the hub 20, causing more cloudy fluid to exit through the collection tube 28. Before or between the collection steps, the duct 130 may be refilled with the lavage fluid. For example, the lavage fluid may be infused into the duct 130 until a point of resistance to infusion is again felt, at which point it may be considered that the breast duct is once again filled with lavage fluid, and the just infused fluid can be allowed to reside in the duct for a preselected time.

Where a manifold hub 20 is present in the access device 10, once the lavage fluid mixes with ductal fluid and cellular material is passed out of the duct 130 and into the hub 20, collection may be facilitated from the collection tube 28 without risk of collapsing the ductal wall by creating low (negative) pressure in the collection tube 28 (e.g. using a syringe and pulling back to collect material into the syringe). Additionally, or alternatively, as discussed above, the hub 20 filled with collected material may be flushed into the collection tube 28 using an infusion of lavage fluid from the infusion tube 26. The fluid flow into and out of the infusion and collection tubes 26, 28 may be controlled as discussed above.

During the introduction of the lavage fluid into the duct 130, the practitioner can either (1) introduce the lavage fluid until the breast duct is filled and then massage and squeeze the breast to help mix the fluids, or (2) fill the duct in stages while massaging and squeezing the breast in between each filling stage. Massaging and squeezing the breast in an upward direction from its base may facilitate collection of the infused fluid and the mixture of ductal fluid, lavage fluid and cellular material. The actions of massaging and squeezing the breast may also provide some disruption of the cells on the ductal walls, thereby increasing a yield of cellular material from the procedure. Obtaining the mixture with a collection lumen can be further facilitated in some cases with aspiration applied into the hub 20 or the lumen 17.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

The total amount of the infused lavage fluid within the duct 130 will depend on the size of the duct. For example, larger breasts may have larger ducts that will accept more of the lavage fluid than a smaller breast with smaller ducts. The volume of infused lavage fluid can range from about 10 ml to about 50 ml or greater, with many ducts accepting 12 ml to 25 ml. Since the amount of fluid will vary with the size of the duct, a duct is usually considered full when the person introducing the fluid through the device 10 feels a significant level of resistance. The lavage fluid can be incrementally introduced into the duct.

Once the preselected amount of time for retaining the lavage fluid within the duct 130 has elapsed, the infused fluid and the contents of the duct with which it has mixed are collected. If the ductal access device 10 is used to access the duct 130 and infuse the fluid into the duct 130, the in-dwelling catheter 11 remains in the duct 130 to collect the mixed fluid and duct contents. As discussed above, a preferred embodiment of the present invention is to use the above-described single lumen catheter 11 for accessing the duct and obtaining the mixed fluids and duct contents. However, it is also possible to use one of the double lumen devices described in U.S. Patent Application No. 09/473,510, which has been previously incorporated by reference. Also, as mentioned above, no matter which catheter is used, the catheter remains in place in the duct 130 during the infusion, preselected waiting time (e.g. less than one second or about one second to one hour), and collection of the lavage fluid mixed with ductal fluid and cellular material from the breast duct.

The method permits a single duct to be accessed and the cellular material from the duct to be obtained without allowing the cellular material or ductal fluid from the accessed duct to contact the cellular material or ductal fluid of any other duct, or cellular material or ductal fluid that happens to be residing on the nipple surface. This prevents the contamination of fluids from separate ducts, and thereby provides the opportunity to analyze a single individual breast duct separate from other breast ducts of the patient. Accessing a single breast duct also provides the opportunity to collect ductal fluid and cellular material

WO 02/083005

PCT/US02/09583

from the chosen breast duct separate from other ducts in the breast, without mixing or contacting the collected fluids and cellular material with that of the other ducts. This, in turn, provides the opportunity to analyze the condition of the accessed duct separately.

Modifications to the method of lavage can include that the patient is seated during the lavage procedure, rather than the standard or classic supine (face up) position. In addition, the patient may be lavaged in a prone position, face down, with nipples and breast down. The prone face down position takes advantage of gravity and allows the breast ducts to drain into the collection receptacle during the procedure when the outflow port is open. Thus, the lavaging procedure can include infusing the breast duct with a lavage fluid through an open inflow lumen while an outflow lumen is closed; closing the inflow lumen when the duct is filled; squeezing or massaging the breast from the bottom of the breast or both; and opening the outflow lumen to collect the lavage fluid.

The lavage fluid that is introduced into the duct can comprise any biocompatible agent or solution. Thus, the lavage fluid can comprise e.g. saline, phosphate buffered saline. Additionally or alternatively, the lavage fluid can comprise an agent or agents or solution that reduces the ability of the fluid or agent to diffuse through the ductal wall or otherwise leave the duct and enter other parts of the body. Accordingly, the lavage fluid may comprise a nonabsorbable fluid, an isotonic solution, an osmotic solution, a hypotonic solution or a hypertonic solution. Fluid or agents may be administered to the breast duct in order to facilitate, increase, and/or optimize the amount of material obtained or obtainable from the breast duct during the procedure. Agents or solutions that may comprise the infused lavage fluid can include, e.g. protein, colloid, sugar, polymer, mannitol, sorbitol, glucose, glycerol, sucrose, raffinose, fructose, lactulose, sodium chloride, polyethyleneglycol (PEG), maltodextrin, dextran (e.g. dextran 70), hydroxyethyl starch, fluid gelatin, albumin, a synthetic colloid, an antibody or part of an antibody, or a binding protein.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

Once the lavage fluid had been infused in the duct and the lavage fluid and ductal fluid is collected from a breast duct, the cellular material can be separated and can be examined. Fluid collected from the milk ducts, can include constituents of biological fluids, e.g. those typically found in breast duct fluid, e.g. water, cells, cellular markers, molecular markers, nucleic acids, proteins, cellular debris, salts, or organic molecules. These constituents can be analyzed by any appropriate method depending on the practitioner's purposes in obtaining the fluid.

The fluid can comprise molecular and cellular materials including e.g. ductal epithelial cells and abnormal cells. Specifically, the cellular material can include, e.g. substances selected from the group consisting of whole cells, cellular debris, proteins, nucleic acids, polypeptides, glycoproteins, lipids, fats, glycoproteins, small organic molecules, metabolites, and macromolecules. Analysis of the ductal epithelial cells and/or the molecular and cellular material in the ductal fluid can proceed as described in U.S. Patent application No. 09/473,510. Whole cells can be examined by cytology, or any other suitable method for analyzing the condition of the cells. The cells can be analyzed for cellular, protein, nucleic acid, or other molecular prognostic information for an evaluation of the condition of the breast or breast ducts. Removal of cells can be conducted in the presence of the agent, and preferably the action of the osmotic and/or oncotic agent provides for removing cells that can be analyzed.

The retrieved fluid can further comprise constituents of the breast milk duct fluid, e.g. including water, cellular markers, molecular markers, nucleic acids, proteins, cellular debris, salts, or organic molecules. Analyses can be made that identify molecular or cellular markers, cellular characteristics, e.g. by cytology, and for making any other assessment of any of the constituents of the fluid.

Conditions in a breast milk duct that are desirable to diagnose include a cancer or precancer condition. The precancer condition can include atypical ductal hyperplasia (ADH)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

or low grade ductal carcinoma *in situ* (LG-DCIS). The diagnostic agent may also have the ability to diagnose other breast related conditions, including, e.g. fibrotic, cystic or conditions relating to lactation.

Diagnostic agents can be mixed with the ductal fluid (either in the lavage procedure, or after the fluid is collected). Other markers present in the cellular material, ductal fluid generally, or other material obtained from the breast duct can be analyzed as is appropriate for the marker being sought, including e.g. binding assays, immunohistochemistry, or using other analytical technology for distinguishing and identifying biological molecules obtained from biological material.

The diagnostic agents can include tags for detecting lesions or other abnormalities or characteristic anatomical or molecular identities in the breast ducts, including e.g. chemical tags or antibodies. The tags may provide the capacity for visualizing the location of a lesion, including, e.g. fluorescent tags, or biotinylated tags. Antibodies can also be tagged so that the binding antibody is identifiable. Antibodies can be whole antibodies, or parts of antibodies including, e.g. Fab fragments, heavy and/or light chain fragments, single chain antibodies and other modified antibodies commonly known about and used in the field of antibody-assisted diagnosis. Diagnostic antibodies or other tags can be to a number of markers.

As understood, the cellular material is analyzed for the presence of soluble factors or other components that might indicate the presence of cancerous or precancerous ductal epithelial cells in the duct. The epithelial cells retrieved from the breast duct can be analyzed for protein markers, nucleic acid markers, chromosomal abnormalities, or other characteristic changes that would signal the presence of cancerous or precancerous cells. In addition, other cells found in the duct can also be analyzed, e.g. for an increase or decrease in these cells as compared to normal ductal fluid, or for qualities of these cells themselves. Thus, the condition of the breast duct can be analyzed e.g. for soluble protein content or presence of other ductal fluid components, including also secreted products of ductal epithelial cells) or

WO 02/083005

PCT/US02/09583

the ductal epithelial cells themselves can be analyzed, for example, for cell morphology, for protein markers, for nucleic acid markers, and for biochemical markers.

In addition, any of the cells of the duct can be analyzed for morphological abnormalities in cell components, including, e.g. morphological abnormalities of the nucleus, cytoplasm, Golgi apparatus or other parts of a cell. Cell morphology can serve to establish whether the ductal epithelial cells are normal (i.e. not precancerous or cancerous or having another noncancerous abnormality), precancerous (i.e. comprising hyperplasia, atypical ductal hyperplasia (ADH) or low grade ductal carcinoma *in situ* (LG-DCIS)) or cancerous (i.e. comprising high grade ductal carcinoma *in situ* (HG-DCIS), or invasive carcinoma).

Analysis of cell contents may serve to establish similar staging as established by morphology, capturing generally a progression of a precancerous or cancerous condition in the cells. The cells can be analyzed for whether they do or don't aggregate (e.g. in clumps) or by making comparisons of the ductal epithelial cells with other cell types retrieved in the ductal fluid (e.g. macrophages, lymphocytes, foam cells and other possible components of ductal fluid). The ductal epithelial cells can be analyzed for their molecular contents or the morphology of the ductal epithelial cells, including, e.g. protein markers, nucleic acid markers, biochemical markers in the cells or on the cell surfaces or for any evidence of neoplasia.

Chromosomal abnormalities in ductal epithelial cells can also provide information and act as a marker to identify cancer or precancer as is known. Many known breast cancer markers are discussed and described in readily available medical textbooks on breast cancer.

Administering fluid to the ductal lumen for the purpose of collecting that fluid mixed with the fluid from the duct is complicated by the fact that absorbable lavage fluids are partly absorbed into the breast from the duct. Thus, the fluid retrieved is less than that infused, even considering that it includes the ductal fluid that was residing in the duct. Administering an agent in the lavage fluid that is capable of increasing or maintaining the fluid volume in the

WO 02/083005

PCT/US02/09583

duct is a great advantage to the process. Thus, the invention provides administering a nonabsorbable fluid or a fluid that actually draws fluid to it, e.g. an oncotic or osmotic fluid in the process of collecting fluid from the duct. Administering the nonabsorbable fluid has the advantage also of providing the practitioner with a way to monitor or standardize the ductal fluid and cellular return in any given volume of fluid infused and retrieved. For example 10 ml of the nonabsorbable fluid is administered to the duct, and 9.5 ml of that fluid is collected. Maybe 100 epithelial clusters are contained in the fluid collected. This information can be noted, and during future procedures on that same duct can be compared. The advantage of using a nonabsorbable is that the ductal fluid yield may be increased with the retrieval of most or all of the infused fluid, and the practitioner will be able to keep track of the amount infused versus the amount collected.

A nonabsorbable fluid can be used in order to provide a standardization to the process so that the amount infused can be correlated with the amount collected, knowing that since the fluid cannot be absorbed in the duct, and collecting of all or most of the fluid that is infused is possible. Other agents that can be used to increase the amount of collectable fluid in the ductal lumen can also be used with the present invention. Examples of these agents are disclosed in co-pending U.S. Patent Application No. 09/473,510.

The various features of the catheters described above can serve to facilitate the practice of the lavage procedure. For example, the narrow distal tip provides the catheter the ability to penetrate the ductal orifice and move the catheter into the ductal lumen for performing the lavage procedure; the larger diameter of the proximal portion inhibits the catheter from passing too deeply into the duct, and stops the penetration of the catheter at the place where the distal portion ends and the proximal portion begins; the atraumatic tip provides the catheter the ability to penetrate the duct without trauma to the tissue walls of the ductal lumen; the stiffening material placed in at least a part of the distal portion of the catheter (e.g. a stiffening wire or a supporting braid or the like) provides the practitioner with

WO 02/083005

PCT/US02/09583

stiffness to better control the entry and further penetration of the catheter into the ductal lumen; the ports on the lumens provide the catheter the ability to infuse liquid into the duct from the infusion lumen and the ability to aspirate or collect fluid from the duct into the aspiration lumen.

Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example for purposes of clarity of understanding, it will be readily apparent to those of ordinary skill in the art in light of the teachings of this invention that certain changes and modifications may be made thereto without departing from the spirit or scope of the appended claims. It is also contemplated that the catheter could include multiple, concentrically positioned or adjacently positioned lumens that open in opposite directions.

Additionally, contrast fluids can be used as the lavaging fluid.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A device for accessing a mammalian duct and collecting cellular material from within the duct, said device comprising:
 - a catheter for being positioned within the duct, said catheter having a proximal end and a distal end, said distal end including an opening for delivering lavage fluid within the duct and receiving cellular material from within the duct;
 - a manifold hub in fluid communication with the catheter, said manifold hub comprising a distal end having a first port that is axially aligned with an internal lumen of the catheter, a second port positioned within the hub for infusing fluids into said hub and a third port positioned within the hub for collecting fluid from within the hub.
2. The device according to claim 1 wherein said manifold hub includes at least one sidewall that extends parallel to a longitudinal axis of the device, said at least one sidewall includes the infusion port and the collection port.
3. The device according to claim 2 wherein said infusion port and collection port are aligned with each other along the at least one sidewall of the hub.
4. The device according to claim 3 wherein the infusion port is positioned proximate the first port relative to said collection port.
5. The device according to claim 3 wherein the collection port is positioned between the infusion port and a proximal end of the hub.
6. The device according to claim 2 wherein said hub has a substantially circular cross section, and said infusion port and collection port are circumferentially spaced from each other around the hub.
7. The device according to claim 1 further including an infusion line connected to the infusion port and a collection line connected to the collection port.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

8. The device according to claim 7 further including a fluid infusing member removably secured to a terminal end of the infusion line for delivering fluid to the infusion line and the hub.

9. The device according to claim 8 wherein said infusing member comprises a syringe.

10. The device according to claim 7 further including a collecting member removably secured to a terminal end of the collection line.

11. The device according to claim 10 wherein said collecting member comprises a syringe.

12. The device according to claim 1 wherein the distal opening of the catheter is capable of being moved between a closed position and an open position.

13. The device according to claim 12 further including a mechanism for moving the distal catheter opening between the open and closed positions.

14. The device according to claim 13 wherein said mechanism includes a wire extending between the proximal and distal ends of the catheter.

15. The device according to claim 12 wherein said distal end of the catheter is formed of a shape memory material that opens in response to the application of a stimulus.

16. The device according to claim 15 wherein said stimulus includes heat or electric current.

17. The device according to claim 15 wherein said shape memory material is Nitinol.

18. The device according to claim 12 wherein the distal end has a larger opening than the proximal end of the catheter when the distal end is in the open position.

19. The device according to claim 1 further including a guide member for introducing the catheter into the duct.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

20. The device according to claim 19 wherein the guide member includes a dilator having a tapered distal end.
21. The device according to claim 20 wherein the distal end of the dilator includes at least one opening for receiving a medicament.
22. The device according to claim 21 wherein the medicament is lidocaine.
23. The device according to claim 1 wherein the distal end of the manifold hub is removably secured within the catheter.
24. The device according to claim 23 wherein the distal end of the manifold hub forms a luer lock connection with the catheter.
25. A ductal access device comprising a first elongated member for positioning within a breast duct, said first member comprising an internal lumen, and a manifold hub removably secured to said first member and being in fluid communication with a proximal end of the first elongated member.
26. The device according to claim 25 wherein said manifold hub includes a first opening that is axially aligned with the internal lumen of the elongated member.
27. The device according to claim 26 wherein said first opening is located at a distal end of the hub that is secured to said elongated member.
28. The device according to claim 27 wherein said manifold hub includes a sidewall carrying an infusion port and a collection port, said infusion port being positioned between the collection port and the first opening.
29. The device according to claim 26 wherein said first opening is positioned at a proximal end of the manifold hub, and a sidewall of the manifold hub extends between the first opening and a distal end of the manifold hub.
30. The device according to claim 28 wherein the distal end of the hub includes an opening in fluid communication with the inner lumen of the catheter, said sidewall includes a

WO 02/083005

PCT/US02/09583

fluid infusion port for delivering fluid to the hub, and the first opening forms a collection port for collecting fluid from said manifold hub.

30. The device according to claim 28 wherein the distal end of the hub includes an opening in fluid communication with the inner lumen of the catheter, said sidewall includes a fluid collection port for receiving fluid from within the hub, and the first opening forms a fluid infusion port for delivering fluid to the hub.

31. The device according to claim 25 wherein the elongated member comprises a catheter having a distal end that can move between an open position and a closed position.

32. The device according to claim 31 wherein the distal end of the catheter has a first inner diameter when the end is in a closed position and a second, larger inner diameter when the end is in the open position.

33. The device according to claim 32 further comprising a mechanism for moving the distal end between the open and closed positions.

34. A ductal access device for accessing a breast duct and collecting cellular material from within the duct, said device comprising:

an elongated member comprising a proximal end, a distal end and a lumen extending between the proximal and distal ends;

a hub for being removably secured to said elongated member, said hub comprising an infusion port for delivering fluid to the catheter lumen, said infusion port being in fluid communication with an infusion device, and a collection port for receiving fluid and cellular material within the hub.

35. The device according to claim 34 wherein the lumen is open to the hub.

36. The device according to claim 35 wherein said collection port is in fluid communication with a fluid collection device.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

37. The device according to claim 36 wherein the fluid collection device includes a source for creating negative pressure within the hub and a fluid collection line extending between said fluid collection port and the fluid collection device.

38. The device according to claim 35 further including a tubular member extending between said infusion port and the infusion device for delivering fluid from said infusion device to the hub.

39. The device according to claim 35 wherein the hub includes a distal end that is removably positioned within the proximal end of the elongated member.

40. A ductal access device for accessing a breast duct and collecting cellular material from within the duct, said device comprising a first elongated member having a first outer diameter sized for positioning within the breast duct and a second elongated member having a second outer diameter that is greater than said first outer diameter for preventing said second elongated member from entering the breast duct.

41. The device according to claim 40 wherein the first elongated member comprises a catheter having an internal lumen for introducing fluids into the breast duct and receiving fluid from within the breast duct.

42. The device according to claim 41 wherein said second elongated member comprises a hub including a lower port at a distal end for forming a fluid path with the internal lumen of the catheter.

43. The device according to claim 42 wherein the hub further includes first and second side ports spaced above the lower port.

44. The device according to claim 43 wherein the first and second side ports are at the same height along a sidewall of the hub relative to the lower port.

45. The device according to claim 42 wherein the first and second side ports are at different heights along a sidewall of the hub relative to the lower port.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

46. The device according to claim 41 wherein the catheter has an outer diameter of about 0.50 inch or less.

47. The device according to claim 46 wherein the outer diameter is in the range from about 0.010 inch to 0.050 inch.

48. The device according to claim 41 wherein the diameter of the inner lumen is about 0.007 inch or greater.

49. The device according to claim 42 further comprising an infusion tube connected to the first port of the hub; and a collection tube connected to the second port of the hub.

50. The device according to claim 42 wherein the manifold has a volume in the range from about 0.01 cc to 1.0 cc.

51. A ductal access device for accessing a breast duct and collecting cellular material from within the duct, said device comprising a first elongated member having a proximal end, a distal end and an internal lumen extending between said ends; a manifold hub having a proximal end and a distal end, said manifold hub having a lower opening for being in fluid communication with said inner lumen; and an elongated guide member for extending through at least one of the first elongated member and the hub for positioning a portion of the first elongated member in the breast duct.

52. The device according to claim 51 wherein the first elongated member comprises a catheter having a well at its proximal end.

53. The device according to claim 52 wherein said hub includes a distal end that is removably secured within said well after the catheter is positioned in the breast duct and the guide member has been removed from the internal lumen.

53. The device according to claim 53 wherein the distal end of the hub forms a luer lock fit with the well of the catheter.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

54. The device according to claim 51 wherein the guide member includes a distal end having a plurality of openings.

55. The device according to claim 54 wherein said openings carry a medicament for administering to the lining of the breast duct.

56. A ductal access device for accessing a breast duct and collecting cellular material from within the duct, said device comprising a first elongated member having a distal end that can move between an open position and a closed position, a proximal end and an internal lumen extending between said ends and a manifold hub having a proximal end and a distal end, said manifold hub having a lower opening for being in fluid communication with said inner lumen.

57. The device according to claim 56 wherein the distal end of the elongated member has a first inner diameter when in the closed position and a second, larger diameter when in the open position.

58. The device according to claim 56 wherein said elongated member comprises a catheter, and further including a mechanism for moving the distal catheter opening between the open and closed positions.

59. The device according to claim 58 wherein said mechanism includes a wire extending between the proximal and distal ends of the catheter.

60. The device according to claim 57 wherein said distal end of the catheter is formed of a shape memory material that opens in response to the application of a stimulus.

61. The device according to claim 60 wherein said stimulus includes heat or electric current.

62. The device according to claim 60 wherein said shape memory material is Nitinol.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

63. A method for lavaging a ductal network in a human breast, said method comprising the steps of:
inserting a distal end of a catheter having an internal lumen through a ductal orifice and into a distal lumen of the ductal network;
infusing a lavage fluid into a manifold hub through an infusion port;
introducing the lavage fluid into the ductal network;
withdrawing the lavage fluid and substances borne by the lavage fluid from the ductal network; and
delivering the withdrawn fluid and substances to a collection device through a collection port in the hub.

64. The method according to claim 63 where said step of infusing lavage fluid into the hub includes delivering the lavage fluid from an infusion device to the infusion port via an infusion tube.

65. The method according to claim 63 wherein the step of withdrawing the lavage fluid and substances includes the step of applying a negative pressure within the hub.

66. The method according to claim 65 wherein the negative pressure is applied by the collection device.

67. The method according to claim 65 wherein the method further includes the step of externally massaging the breast so that the fluid and substances are forced in the direction of the hub.

68. The method according to claim 63 wherein the step of delivering the fluid and substances to the collection device includes infusing fluid into the hub.

69. The method according to claim 63 wherein the step of introducing the lavage fluid into the ductal network includes the step of applying a positive fluid infusion pressure within the hub.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

70. A method for obtaining cellular material from a mammalian breast duct network, said method comprising the steps of:
inserting a distal end of an elongated device having an internal lumen through a ductal orifice and into a distal lumen of the ductal network;
infusing a lavage fluid into a manifold hub through an infusion port;
introducing the lavage fluid into the ductal network through the lumen;
massaging an area of the breast; and
delivering the lavage fluid and substances borne by the lavage fluid from the ductal network to a collection device through a collection port in the hub.

71. The method according to claim 70 further including the step of retaining at least 2 mils of the lavage fluid within the breast duct for a predetermined period of time.

72. The method according to claim 71 wherein the predetermined period of time is less than one second.

73. The method according to claim 71 wherein the predetermined period of time is between about one second and one hour.

74. The method according to claim 70 further including the step of creating a negative pressure in at least a portion of the hub.

75. The method according to claim 74 wherein the negative pressure is created by the collection device.

76. The method according to claim 70 wherein a collection tube extends between the collection port and the collection device

77. The method according to claim 70 wherein the step of delivering the fluid and substances to the collection device includes infusing fluid into the hub.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

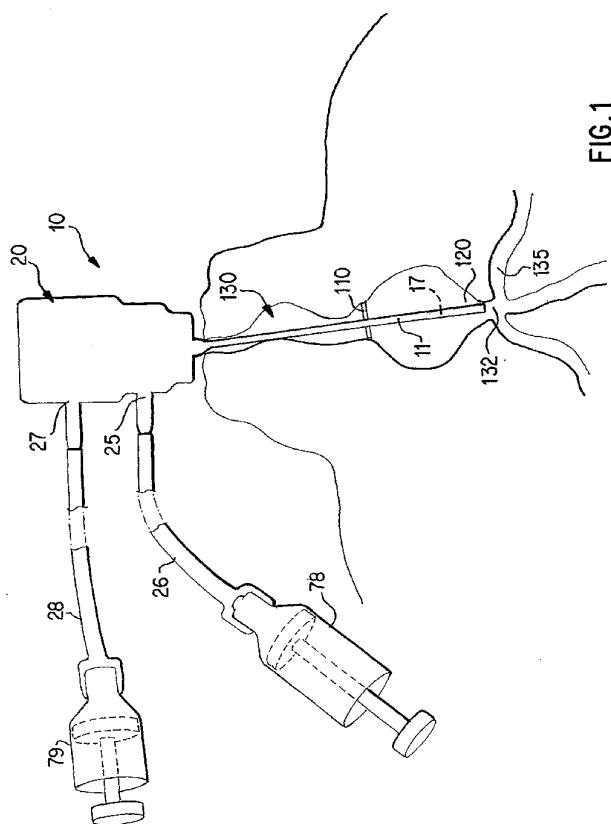
78. The method according to claim 70 wherein the step of introducing the lavage fluid into the ductal network includes the step of applying a positive fluid infusion pressure within the hub.

WO 02/083005

PCT/US02/09583

1/13

FIG.1



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

2/13

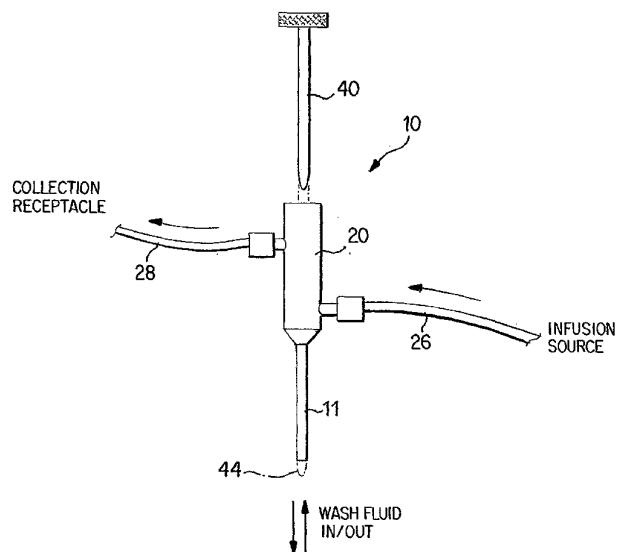


FIG. 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

3/13

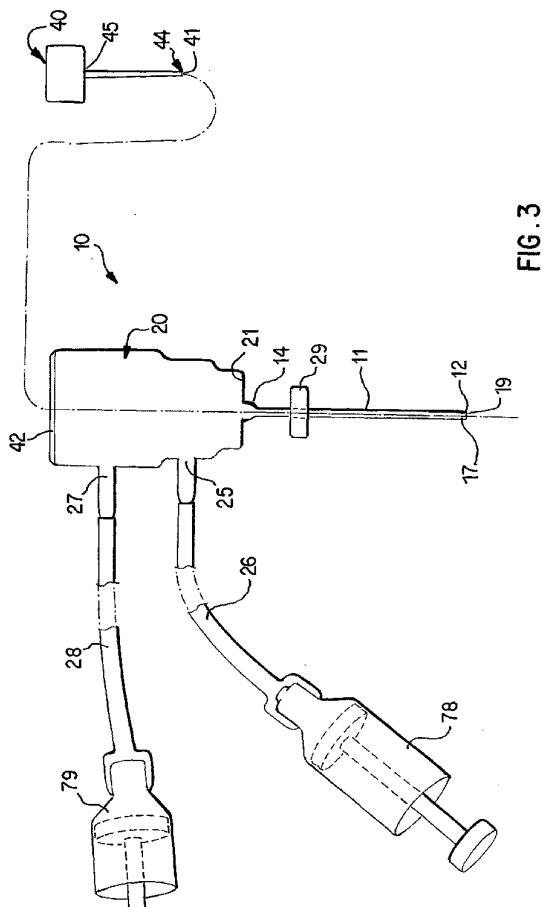


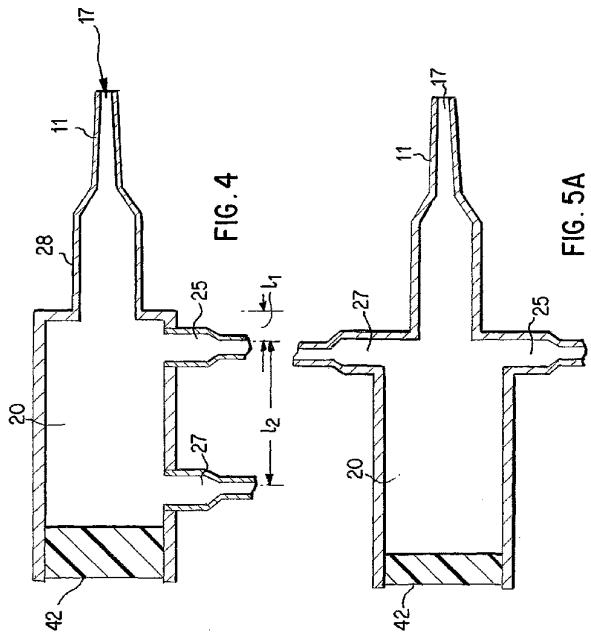
FIG. 3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

4/13



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

5/13

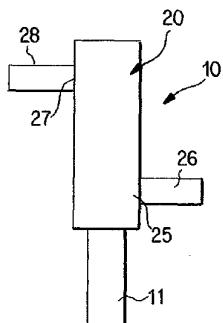


FIG. 5B

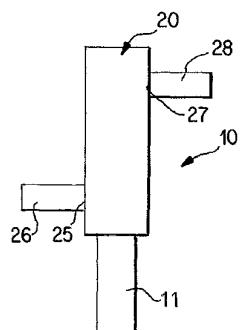


FIG. 5C

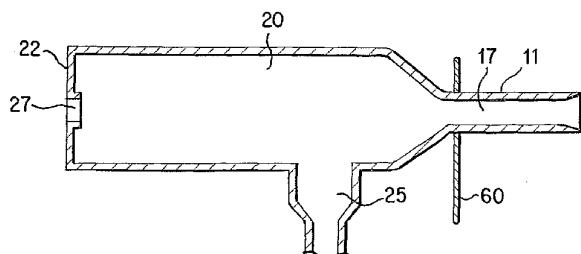


FIG. 6

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

6/13

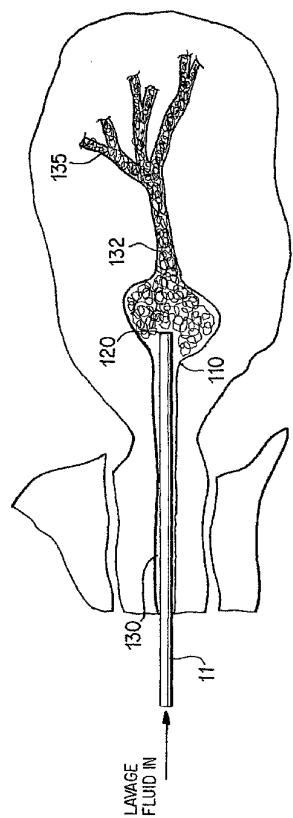


FIG. 7A

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

7/13

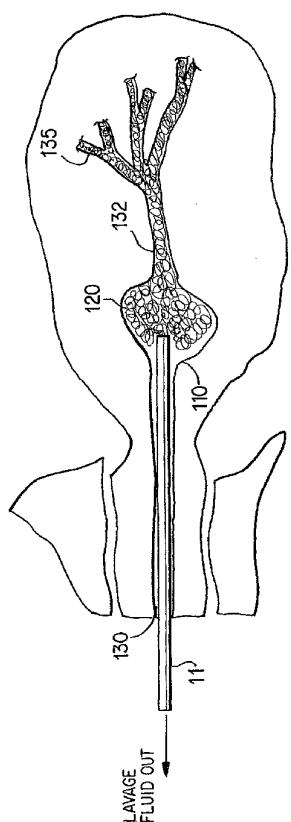


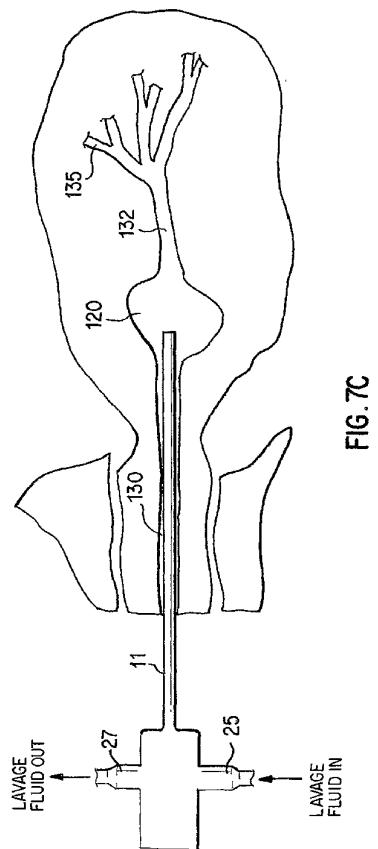
FIG. 7B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

8/13



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

9/13

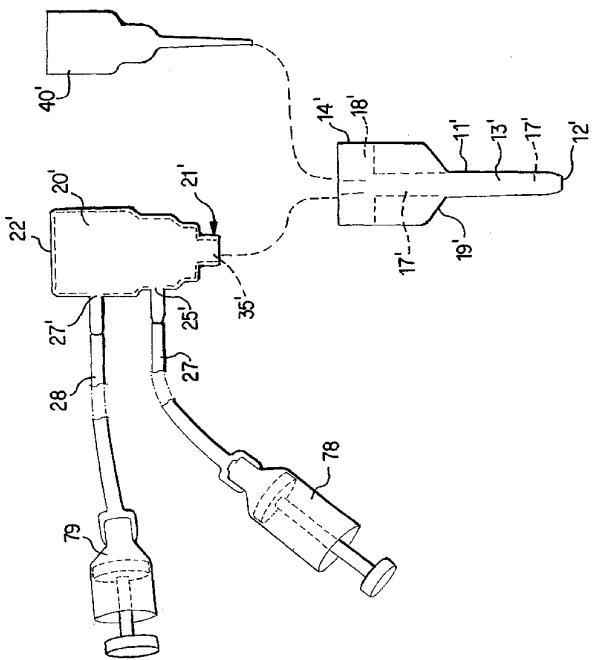


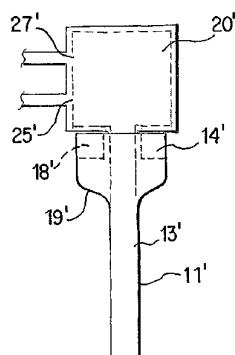
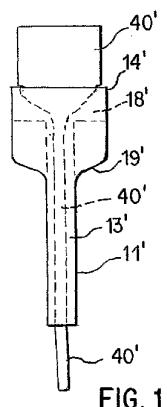
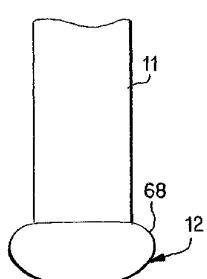
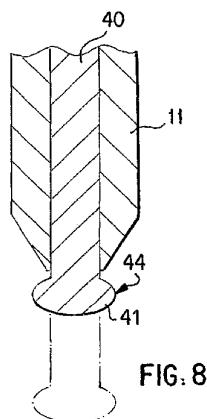
FIG. 10

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

10/13



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

11/13

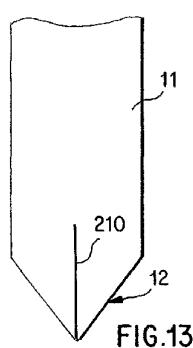


FIG. 13

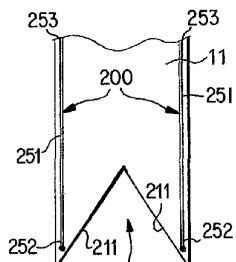


FIG. 14

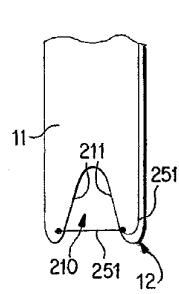


FIG. 14A

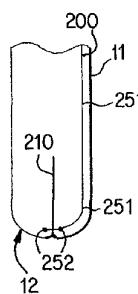


FIG. 14B

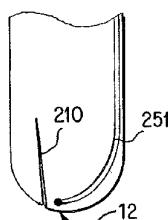


FIG. 14C

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

12 / 13

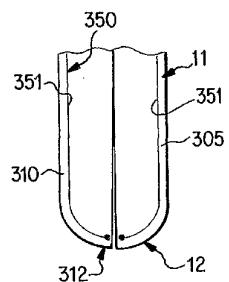


FIG. 15

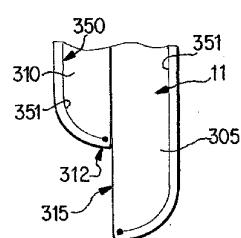


FIG. 16

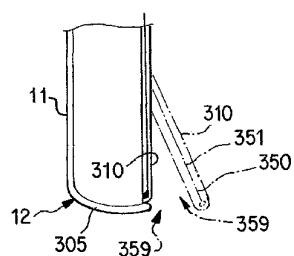


FIG. 17

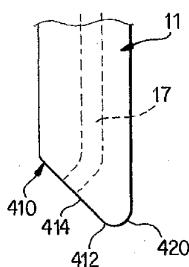


FIG. 18

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/083005

PCT/US02/09583

13/13

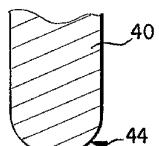


FIG. 19

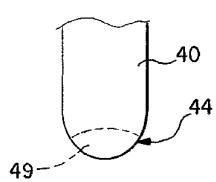


FIG. 20

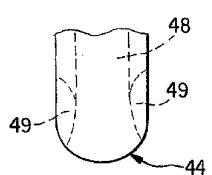


FIG. 21

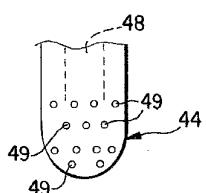


FIG. 22

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083005 A3(51) International Patent Classification⁷: A61B 10/00, A61M 25/00

(21) International Application Number: PCT/US02/09583

(22) International Filing Date: 29 March 2002 (29.03.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

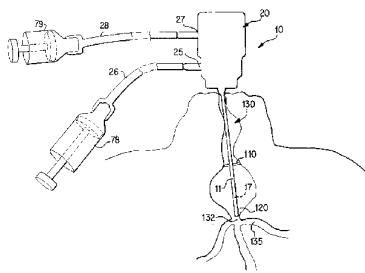
English

(30) Priority Data:
60/283,636 16 April 2001 (16.04.2001) US(71) Applicant: CYTYC HEALTH CORPORATION
[US/US]: 85 Swanson Road, Boxborough, MA 01719
(US).(72) Inventors: HUNG, David; 2634 Belmont Canyon Road,
Belmont, CA 94002 (US); OLSEN, Phillip, M.; 23655
Oak Valley Road, Cupertino, CA 95014 (US); KURZ,
Daniel, R.; 341 S. Bernardo Avenue, Sunnyvale, CA
94086 (US).(74) Agent: HANLON, Brian, E.; Banner & Witcoff, Ltd.,
1001 G Street, N.W., 11th Floor, Washington, DC 20001-
4597 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, IIR, IHU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).**Declarations under Rule 4.17:**
as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations:
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,*[Continued on next page]*

(54) Title: DEVICES, METHODS AND SYSTEMS FOR COLLECTING MATERIAL FROM A BREAST DUCT



WO 02/083005 A3



(57) Abstract: The invention provides methods, devices and systems for collecting breast ductal fluid comprising cellular material and other useful markers for analysis. The methods typically comprise access of at least one breast duct and collecting materials from that duct separate from all other ducts in the breast. The devices comprise ductal access devices that provide the opportunity to collect fluid from a single duct separate from all the other ducts in the breast. The systems employ the methods and devices that used together provide systems for analysis of a breast condition in a patient specific to accessed breast ducts. The methods, devices and systems are particularly useful for identification of breast precancer or cancer in within the patient.

WO 02/083005 A3

SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, HU, GR, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM).

European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
12 December 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte rial Application No PCT/US 02/09583
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B10/00 A61M25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 39557 A (PRO DUCT HEALTH INC) 6 July 2000 (2000-07-06) page 24, line 23 - line 34; figure 3	1-11, 19-24 12-14
Y	US 4 023 559 A (GASKELL, JOHN ANTHONY) 17 May 1977 (1977-05-17) abstract; figures 1,2	12,13
Y	EP 0 250 891 A (BECTON DICKINSON CO) 7 January 1988 (1988-01-07) abstract; figure 2	14
A	WO 00 20031 A (WINDY HILL TECHNOLOGY INC ;HUNG DAVID (US); LOVE SUSAN (US); NIKOL) 13 April 2000 (2000-04-13) claim 30; figure 1	1
	---	-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may provide documents on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document referred to as a reference		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 29 July 2002		Date of mailing of the international search report 14.10.02
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5018 Patentlaan 2 NL-2233 RA Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer MOERS, R

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/09583
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 547 463 A (BECTON DICKINSON CO) 23 June 1993 (1993-06-23) abstract; figure 4 ----	12,13
A	WO 99 65546 A (A MED SYSTEMS INC ;MCCRISTLE KELLY J (US); ZIEGLER ROLAND W (US);) 23 December 1999 (1999-12-23) page 12, line 9 - line 30; figures 8,9 -----	15-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/09583				
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)						
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 63-78 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 						
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)						
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p style="text-align: center;">see additional sheet</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-24 						
<p>Remark on Protest</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest					
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.					

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

International Application No. PCT/US 02/09583

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-24

A mammalian duct access device comprising a catheter with a manifold hub having first, second and third ports

2. Claims: 25-33, 34-39

A mammalian duct access device comprising a catheter (elongated member) with a removably secured manifold hub

3. Claims: 40-50

A mammalian duct access device comprising a catheter (first elongated member) with a first outer diameter and a second elongated member having a greater outer diameter

4. Claims: 51-55

A mammalian duct access device comprising a catheter (elongated member) with a manifold hub and a guide member through the catheter and the hub

5. Claims: 56-62

A mammalian duct access device comprising a catheter (elongated member) with a manifold hub, the catheter having a distal end moveable between an open and closed position

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No PCT/US 02/09583		

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0039557	A	06-07-2000	AU 2393900 A WO 0039557 A2 US 6413228 B1 US 2002110609 A1 US 2002002343 A1 US 2002010405 A1 AU 3506600 A EP 1165160 A1 WO 0051666 A1 US 2002107502 A1 US 6398765 B1	31-07-2000 06-07-2000 02-07-2002 15-08-2002 03-01-2002 24-01-2002 21-09-2000 02-01-2002 08-09-2000 08-08-2002 04-06-2002
US 4023559	A	17-05-1977	AU 497345 B2 AU 1039676 A	07-12-1978 28-07-1977
EP 0250891	A	07-01-1988	US 4737152 A AU 584569 B2 AU 7066587 A BR 8701905 A DE 3765027 D1 DK 341487 A ,B, EP 0250891 A1 GR 3060847 T3 JP 1651597 C JP 3015917 B JP 63024958 A MX 171845 B NZ 219844 A ZA 8702260 A	12-04-1988 25-05-1989 07-01-1988 01-03-1988 25-10-1990 03-01-1988 07-01-1988 15-11-1991 30-03-1992 04-03-1991 02-02-1988 19-11-1993 28-11-1989 25-11-1987
WO 0020031	A	13-04-2000	AU 6506299 A EP 1117439 A1 WO 0020031 A1	26-04-2000 25-07-2001 13-04-2000
EP 0547463	A	23-06-1993	US 521527 A DE 69229713 D1 DE 69229713 T2 EP 0547463 A1 JP 2076111 C JP 5245210 A JP 7114814 B	01-06-1993 09-09-1999 02-12-1999 23-06-1993 25-07-1996 24-09-1993 13-12-1995
WO 9965546	A	23-12-1999	AU 4690699 A EP 1087805 A1 JP 2002518106 T WO 9965546 A1	05-01-2000 04-04-2001 25-06-2002 23-12-1999

Form PCT/ISA/210 (International Search Report) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 オルセン フィリップ エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 クバチーノ オーク バレー ロード 23655

(72)発明者 クルツ ダニエル アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サニーベイル サウス バーナード アベニュー 341

F ターム(参考) 2G052 AA28 AA33 AB16 AB18 AB20 AD14 AD34 AD49 CA02 CA35

FC05 FC11 FC15 GA30 JA05 JA08 JA16