

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610131858.7

[51] Int. Cl.

A61B 17/00 (2006.01)

A61B 17/32 (2006.01)

A61B 18/00 (2006.01)

A61N 7/02 (2006.01)

A61N 7/00 (2006.01)

A61M 5/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 18 日

[11] 公开号 CN 1947662A

[22] 申请日 2006.10.12

[21] 申请号 200610131858.7

[30] 优先权

[32] 2005.10.13 [33] US [31] 60/726,254

[32] 2006. 7. 27 [33] US [31] 11/494,300

[71] 申请人 UST 股份有限公司

地址 美国华盛顿州

[72] 发明人 E·A·拉森 P·W·卡敏斯基

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 陈文青

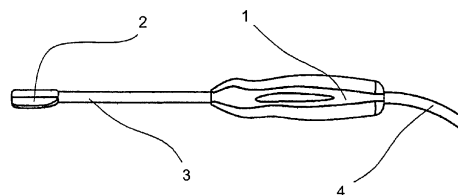
权利要求书 3 页 说明书 9 页 附图 5 页

[54] 发明名称

高强度聚焦超声和化疗的应用

[57] 摘要

一种方法，采用高强度超声，也可与化学治疗药物联用，以直接破坏肿瘤细胞，并降低或消除切除癌性组织，例如外科手术乳房肿块切除术或外科手术切除脑肿瘤后的局部癌症复发。该方法包括(1)用高强度聚焦超声直接治疗肿瘤，或(2)用消融性连续波高强度超声治疗外科手术腔道或空穴周围边缘组织，及局部递送化学治疗药物和高强度超声的结合，称为声穿孔。本发明既可直接破坏(消融)肿瘤组织及破坏外科手术边缘组织，也可包括提高局部细胞摄取局部注射的化学治疗药物，所有这些可通过外科手术期间使用的治疗性超声装置来实现。



1. 一种超声探头，所述探头包括一个或多个可定位于癌性组织肿块之上、其附近或其内部的换能器，所述一个或多个换能器能够递送足够水平的声能，以(a)诱导换能器周围组织区域凝固性坏死，和(b)诱导化学治疗药物声穿孔进入肿瘤内和组织坏死区域附近的边缘组织中的癌细胞。

2. 如权利要求 1 所述的超声探头，其特征不在于，所述探头具有手柄，所述手柄具有用于换能器的自含式整合冷却系统。

3. 如权利要求 1 所述的超声探头，其特征不在于，所述探头具有引向所述换能器的轴，其中所述轴可变形，从而可到达患者身体难以到达的区域。

4. 如权利要求 1 所述的超声探头，其特征不在于，所述探头包括高强度超声换能器和低强度超声换能器。

5. 如权利要求 1 所述的超声探头，其特征不在于，所述一个或多个换能器能够(a)以平面波方式递送短 HIFU 脉冲和(b)以连续波方式递送 HIFU。

6. 如权利要求 1 所述的超声探头，其特征不在于，所述一个或多个换能器为圆柱形，且包括多个电绝缘的区段。

7. 如权利要求 5 所述的超声探头，其特征不在于，所述一个或多个换能器还包括具有多个电绝缘的区段的球形末端部分。

8. 如权利要求 5 所述的超声探头，其特征不在于，可以定时顺序激活所述多个区段中的一个或多个。

9. 如权利要求 5 所述的超声探头，其特征不在于，所述多个区段中的一个或多个可供以不同量的电功率。

10. 一种用于一个或多个超声探头的控制模块，所述控制模块包括：
一个或多个微处理器、一频率发生器和一功率放大器，所述控制模块能够(a)识别连接于控制模块的超声探头和(b)提供电功率以在各种所需的声输出水平上驱动所述探头。

11. 如权利要求 10 所述的控制模块，其特征不在于，所述模块包括给所述一个或多个超声探头提供冷却液的装置。

12. 如权利要求 10 所述的控制模块，其特征不在于，所述模块能够监测所述一

个或多个超声探头内部各个位置处的温度。

13. 如权利要求 10 所述的控制模块, 其特征在于, 所述模块能够递送连续波电驱动力和脉冲波电驱动力中的至少一种, 其中, 脉冲波长可变, 从 1 毫秒脉冲长度到连续波。

14. 一种降低或消除在外科手术切除癌性组织所形成的空穴周围边缘组织中癌症复发的方法, 所述方法包括:

将高强度超声换能器插入所述空穴,

激活所述换能器和对所述空穴周围的所述边缘组织发送高强度超声, 所述超声为预定强度和持续时间, 从而烧灼在所述边缘内预定深度的组织。

15. 如权利要求 14 所述的方法, 其特征在于, 所述超声还通过烧灼提供止血作用, 以终止或防止由于外科手术切除癌性组织导致的出血。

16. 如权利要求 14 所述的方法, 其特征在于, 激活所述换能器之前, 将一种或多种化学治疗药物注射入边缘组织, 注射的深度超过烧灼的深度, 由此一旦激活所述换能器, 超声增加超过烧灼深度的边缘组织中的细胞通透性, 从而提高超过烧灼深度的边缘组织内细胞对化学治疗药物的摄取。

17. 如权利要求 14 所述的方法, 其特征在于, 提供至少第一和第二超声探头, 所述第一探头包含一个或多个能提供高强度连续波超声的换能器用于组织消融; 所述第二探头包含一个或多个能提供低强度脉冲超声的换能器用于声穿孔。

18. 一种降低或消除在外科手术切除癌性组织所形成的空穴周围边缘组织中癌症复发的方法, 所述方法包括:

将一种或多种化学治疗药物注射入边缘组织, 注射的深度超过试图烧灼的深度,

将高强度超声换能器和低强度超声换能器插入所述空穴,

激活所述高强度换能器, 对所述空穴周围的所述边缘组织发送高强度超声, 所述超声为预定强度和持续时间, 从而在所述边缘内烧灼预定深度的组织,

激活所述低强度换能器, 发送超声以增加超过烧灼深度的边缘组织中的细胞通透性, 从而提高超过烧灼深度的边缘组织中细胞对化学治疗药物的摄取。

19. 如权利要求 18 所述的方法, 其特征在于, 所述高强度换能器和所述低强度换能器是单一探头的组件。

20. 一种用最小侵入性或非侵入性医学方法治疗良性或恶性肿瘤的方法,所述方法包括:

将化学治疗药物直接注射入肿瘤和肿瘤周围边缘组织中,
激活低强度超声换能器以诱导声穿孔和提高药物摄取,
激活高强度超声换能器以诱导肿瘤和肿瘤周围边缘组织的凝固性坏死。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,所述低强度换能器和所述高强度换能器是单一探头的组件。

22. 一种用最小侵入性或非侵入性医学方法治疗良性或恶性肿瘤的方法,所述方法包括:

将化学治疗药物注射入肿瘤和肿瘤周围边缘组织中,
以连续波方式激活高强度超声换能器,以诱导肿瘤和肿瘤周围边缘的凝固性坏死,以及提高没能诱导坏死的肿瘤细胞的药物摄取。

高强度聚焦超声和化疗的应用

本申请要求 2005 年 10 月 13 日提交的美国临时专利申请序列号 60/726,254 的优先权，其全部内容通过参考包括在此。

发明领域

本发明描述一种用高强度聚焦超声(HIFU)和化学疗法治疗肿瘤及肿瘤周围边缘组织的装置和方法。该疗法将 HIFU 诱导凝固性坏死的能力与超声和化学疗法的协同作用相结合，通常形容为声穿孔(sonoporation)。该方法用于治疗肿瘤和/或肿瘤周围边缘，以防止由于毗邻或附近组织中残留的癌细胞导致的局部癌症复发。

发明背景

改进的成像技术及采用早期重复乳房 X 线摄影术使许多当肿瘤直径 1 厘米或更小时、或局限在乳腺导管中的乳腺癌得到诊断。这些小型癌症的首选治疗是外科切除肿瘤及环绕肿瘤边缘一厘米的组织。该方法称为“乳房肿块切除术”，目前在美国每年有超过 100,000 的妇女接受这种手术。

美国宾夕法尼亚州匹兹堡市的国家外科辅助乳房与肠道计划(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)显示，对测得直径一厘米或更小的乳房肿瘤施行外科“肿块切除术”，随后对该乳房进行放射治疗的妇女，其“同一乳房”的癌症复发率约是肿块切除术后用化学疗法治疗的妇女的一半(16.5%对 9.3%)。肿块切除术后全身性化学治疗结合放射治疗进一步降低同侧乳腺癌(至 2.8%)。对乳房放射治疗的致死率没有改善。

当肿瘤周围组织的边缘没有癌症时，肿块切除术治疗导管原位癌(DCIS)的治愈率是高的。

这超过 100,000 位的接受肿块切除术的妇女中的大多数后续用化学疗法和放射治疗。这种术后组合治疗通常推迟到病理标本的评估之后，并且在 30-40%的肿块切除术中，进行附加手术或“第二次肿块切除术”以实现无恶性细胞的“干净”

手术边缘。

肿块切除术后放射治疗或从乳房外放射源发射，例如用直线加速器，或使用局部乳房内放射，其中放射线通过置入放射活性物质从乳房内部发射。

外部放射是目前更为常用的方法，通常周一到周五每天进行，持续 3-6 周，有时还需要 5-10 次治疗的加强剂量。除了大量时间、路途和花费，放射疗法还具有明显的短期和长期副作用，包括疲劳、皮肤损伤如疱疹、剥落和色素改变、发胀、乳房僵硬和肿胀。可导致乳房永久性大小、色泽和质地改变以及心脏和肺的长期损伤，伴随着放射治疗导致的发病和死亡。对于较年轻的妇女来说，乳房放疗可能永久阻碍哺乳。

内部放射是一种新出现的疗法，或需要永久性植入放射活性小丸；或使乳房每天暴露于通过球囊或各种导管插入肿块中的放射活性小丸，所述球囊和各种导管都置于外科腔道中。

对于某些称为“雌激素-受体-阳性 DCIS”的 DCIS 来说，已经在诸如肿瘤切除术等初步治疗后，采用药物他莫昔芬来对早期乳腺癌进行治疗。

对于脑癌，在美国，每年大约有 17,000 例诊断患有原发性脑肿瘤，大约 60% 是神经胶质瘤。多形性胶质细胞瘤(GBM)最常见且恶性程度最高，主要罹患于成人且通常位于大脑半球。过去 25 年间，在治疗 GBM 方面没有取得显著进步，不接受治疗大多数患者 3 个月内死亡。目前的疗法包括外科切除肿瘤、放射疗法和化学疗法，至多延长一年的寿命。

脑癌和乳腺癌的治疗某种程度有一些相似，都是摘除肿瘤，随后放射和化学治疗。

头颈部肿瘤通常肉眼可见且可进行外科手术；但是，手术摘除这些肿瘤可导致显著病态和生活质量下降。从舌部摘除肿瘤可明显影响语言交流及咀嚼和吞咽能力。本文所述治疗可应用于头颈部治疗。

已知化疗药物如博来霉素、吉西他滨和草酸铂可有效对抗癌症复发。但是，全身给药时，许多药物有毒。此外，建议过用超声装置与用皮下注射针相同的方式将药物注射入组织中。然而，在这种方法中，超声驱使药物进入组织，但细胞摄取的药物量没有变化。

研究表明，在小型包封微气泡(超声对比剂--UCA)的帮助下，超声可暂时开放

细胞膜，从而引入大分子和药物。这种效应称为“声穿孔”。声穿孔通过在细胞膜上产生暂时性非致死穿孔以帮助大分子和颗粒进入细胞，而使药物递送成为可能。微气泡在毛细血管床中形成空泡也可增加毛细血管通透性，提高释放的治疗药物的局部吸收。如果不存在空化核，透过膜所需的超声强度相对较高(强度超过 10 W/cm^2)，大大超出成像所允许的范围，但是，如果存在微气泡，所需强度大大降低(小于 1 W/cm^2)。

虽然尚不清楚药物转运透过细胞膜的确切机制，但通常认为声场可使膜表面的微气泡足够剧烈地振动，使得振动微气泡周围产生的剪切应力足以开放膜上的间隙。虽然体内外试验发现声穿孔的转运效率较低，已显示在诱导药物摄取进入细胞方面与电穿孔同样有效。例如，参见 Pepe J.等，“细胞转染应用中声穿孔与电穿孔的实验学比较”(“Experimental comparison of sonoporation and electroporation in cell transfection applications”)，Acoustics Research Letters Online; 2004，10.1121/1.1652111。虽然UCA可大大促进声穿孔过程，但注射药物中不必同时含有UCA。需要的是空化核—UCA实际上可提供的。通过搅动含药液体，在需要时，可加入也可促进声穿孔的不稳定的空化核。

近期研究表明，HIFU可快速导致血管及相关组织烧灼，使出血停止。使用HIFU产生烧灼称为“声止血”，在许多科学文献如 Vaezy S.等的“采用高强度超声肝脏止血：修复和治愈”(“Liver Hemostasis using High Intensity Ultrasound: Repair and Healing”)，*J. Ultrasound in Medicine*, 2004, 23, 217-225，或 Martin R.W.等的“带有频率追踪的水冷高强度超声外科施加器”(“Water-cooled, high-intensity ultrasound surgical applicators with frequency tracking”)，*IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*，2003, 50: 1305-1317中有描述。

最近，Liu 等的“实体瘤中高强度聚焦超声诱导的基因激活”(“High intensity focused ultrasound-induced gene activation in solid tumors”)，*J. Acoust. Soc. Am.*, 120 (1), July 2006, pp. 492-501 中报道了用 HIFU 体内激活热敏感转基因进行非侵入性实体瘤治疗。

发明概述

本发明描述单独使用高强度超声或与化学治疗药物联合使用来治疗良性和恶

性肿瘤细胞的装置和方法。所述方法包括使用(1) HIFU, 通过升高温度, 诱导肿瘤细胞凝固性坏死, 以治疗肿瘤的主要部分(例如原发性肿瘤和肿瘤周围适当边缘)而不进行外科手术切除; (2) 声穿孔, 通过使用超声以提高局部递送的化学治疗药物摄取进入肿瘤细胞, 来治疗那些通过直接 HIFU 疗法没有被破坏的肿瘤细胞。本发明可直接破坏肿瘤组织(消融)及其边缘, 以及间接破坏位于边缘外的肿瘤细胞, 所有这些都可通过治疗期间使用的一台或多台超声装置来实现。

本发明还描述使用 HIFU 来诱导直接环绕外科手术切除如肿块切除术区域的边缘组织的声止血和凝固性坏死, 都可通过单一装置来实现。

附图简要说明

图 1A、1B 和 1C 显示了由换能器构成的小型手持式外科器械, 用于提供(1) 直接破坏肿瘤的 HIFU; 和(2)低强度脉冲式平面波超声, 以诱导声穿孔和提高化学治疗药物摄取, 间接破坏肿瘤细胞。

图 2A, 2B 和 2C 显示了换能器和压电元件 20 的排列的一些实施方式, 用于在切除肿瘤后热消融相邻组织并激活声穿孔。

图 3 显示了位于换能器 31(如图 2A 所示)上的水凝胶插套 32, 用于调节换能器大小以适应外科腔道或伤口。

具体实施方式

参考具体实施方式讨论本发明的细节, 附图仅以例子的方式表示本发明。

本发明包括外科探头, 当递送高强度超声时, 发射的超声可均匀地直接烧灼(或加热破坏)肿瘤组织, 当递送低强度超声时, 通过提高化学治疗药物的细胞摄取而产生间接作用。本发明还包括单独使用或与声穿孔联用高强度超声的方法, 将化学治疗药物局部递送至外科手术如乳房肿块切除术或脑肿瘤的周围区域, 从而潜在地消除对由于外科手术边缘肿瘤细胞导致的“第二次肿块切除术”的需要, 潜在地消除肿块切除术后放射治疗, 并减少或消除切除的肿瘤边缘残留的肿瘤。而且, 本发明同时提供烧灼止血, 以终止或防止外科伤口出血。

图 1A、1B、1C 显示了小型手持式 HIFU 装置, 该装置能够将 HIFU 递送至难以用常规外科器械到达的各种肿瘤部位。

图 1A 所示手持式探头的优选实施方式包括与细长软轴 3 连接的手柄 1，远端为压电换能器模块 2，近端为接线电缆 4。

图 1B 显示了图 1A 手柄部分 1 中的组件，包括手柄外壳 5，远端为接线电缆 9，近端为轴 6，轴 6 与被散热件 7 环绕的液体室和气泡捕捉器 10 直接相连。冷却液通过液泵 11 循环。空气通过风扇 8 在外壳 5 内流通。

图 1C 显示了图 1A 的换能器模块 2 的工作组件。换能器模块包括与轴 17 远端相连的外壳 12。外壳 12 内是具有通道 14 的散热件，冷却液通过通道 14 循环。超声能量由压电陶瓷元件 13 产生，通过透镜 15 聚焦，通过声穿透膜 16 发射。

此外，手持式 HIFU 装置也可与声穿孔导致的化学治疗药物摄取联用，以摧毁直接应用烧灼 HIFU 不能到达或没能击中的兴趣区域中的肿瘤细胞。图 1 是独特的小型手持式 HIFU 探头的图。该探头仅是多种 HIFU 递送装置的一个例子，以单一元件或以分离元件形式使用以产生 HIFU 和声穿孔。

治疗步骤如下：

(1)用许多细针将博来霉素或类似的化学治疗药物单独、或与稳定的微气泡或搅动的 PBS 联合注射入肿瘤，包括肿瘤周围相当多的边缘区；

(2)类似于图 1 所示的 HIFU 探头，或该探头的变形，被用来以平面波的方式递送短 HIFU 脉冲，以激活气泡，诱导出细胞膜暂时通透性，而使肿瘤细胞摄取博来霉素；

(3)然后，使用图 1 所示 HIFU 探头、该探头的变形或另外的探头，以连续波的方式驱动，来在肿瘤内用 HIFU 诱导热损伤。

上述方法的变化形式可包括：

(1)因为图 1 所示小型 HIFU 探头递送聚焦的能量，焦点外以连续模式递送的低超声强度将足以导致声穿孔，而无需应用脉冲平面波超声。在该实施方式中，通过凝固性坏死在原发部位摧毁肿瘤细胞，而通过声穿孔导致的化学治疗药物摄取摧毁边缘中的肿瘤细胞；

(2)在另一个实施方式中，探头尖端具有两个背对背安装的换能器(例如，换能器分开 180 度的锤形排列)。一个换能器具有透镜，聚焦超声能量以诱导热坏死，而另一个换能器发射平面波，用于诱导声穿孔。这种双换能器系统仅需要一个探头和一个控制模块；和

(3)在另一个实施方式中,使用独立的发生器和/或探头来诱导声穿孔,随后HIFU 肿瘤消融。

本文所述本发明具有许多应用。例如,头颈部肿瘤常常可见且在一定程度上外科医生可到达;然而,这些肿瘤的外科切除可导致显著病态和生活质量降低。切除舌部肿瘤可显著影响语言交流及咀嚼和吞咽能力。转移性乳腺癌可导致许多肿瘤累及胸壁,外科手术切除常常不是所希望的选择。过去25年来在成胶质细胞瘤和其它脑肿瘤的治疗方面没有取得明显进展;因此,大多数不接受治疗的患者在三个月内死亡。因为HIFU消融肿瘤通常导致纤维(瘢痕)组织,不进行外科手术而摧毁肿瘤的方法是理想的临床目标。对HIFU消融辅以超声增强的局部化疗减少了病态和局部复发。本发明是成功治疗涉及良性和恶性肿瘤的许多情况的非手术选择。

一个具体例子是治疗恶性乳腺癌。在美国,每年有超过275,000例诊断为乳腺癌。这些病例中大约200,000例是侵袭性的,其余的是原位癌,其中超过75%是原位导管癌(DCIS)。

如图1A、1B和1C所示,本发明一优选实施方式显示了小型手持式探头,其在足够高的强度下递送超声,以实现兴趣区域中组织的快速热变性。该探头具有自带式换能器热冷却结构;可变形手柄以到达难以到达的身体区域;一只换能器或换能器的组合,能够递送HIFU进行热治疗,且可递送低强度平面波以诱导声穿孔和提高化疗药物摄取。该探头既可用于直接破坏肿瘤而无需外科手术介入,又可用于治疗外科手术切除肿瘤如肿块切除术后的周围区域。

如图2A、2B和2C所示,本发明另一个实施方式优选包括换能器,其具有圆柱形超声换能器部分21和球形末端换能器部分,圆柱形超声换能器部分被分成等电阻的电绝缘区段20,球形末端换能器部分也分成区段。换能器可具有多种尺寸和形状以适应各种外科腔道构型。

换能器可使用或不使用声胶帽32,如图3所示围绕换能器主体31和压电元件30。声胶帽可由体内生物相容的水凝胶构成,如授权予Larson的美国专利6,039,694所述,以适合外科手术腔道。

在图2A和2C所示实施方式中,可脉冲或以定时顺序“激活”换能器的一个或多个区段20。这种特征有利于高功率脉冲,而不必需大功率来立即脉冲整个换能器。

本发明还涵盖了连接至控制模块的一个或多个探头(各自具有一个或多个换能器)。控制模块包括一个或多个微处理器、频率发生器、功率放大器和相关电子元件。优选控制模块能够提供电源以在各个声输出水平下驱动探头,并且能够将各种形式的电驱动力递送至超声探头,例如连续波驱动力,脉冲波驱动力,具有从1毫秒脉冲长度到连续波的可变脉冲长度。优选地,控制模块能够通过一种或多种方法识别其所连接的超声探头,例如具有关于探头的独特信息的嵌入式微处理器、电阻器或条形码的组合。控制模块还优选包括能够给超声探头提供冷却液的装置(例如一个或多个泵),包括监测换能器及探头内其它部位温度的能力。

本发明的又一个实施方式利用高强度聚焦超声(HIFU)来将声音聚焦成线性焦点,然后在圆柱形管或结构中机械旋转以产生烧灼和/或声穿孔的连续面。管的远端可包括球形换能器,或旋转的线性焦点的延伸,以实现完全覆盖外科手术边缘。提供线性焦点供手术期间手动烧灼组织(外科医生在区域内移动探头)的HIFU换能器的构型如授予Martin等的美国专利6,432,067所述。

线性焦点换能器在其中旋转的圆柱形结构可由许多声换能器材料构成,包括低衰减塑料和环氧树脂。尤其感兴趣的是体内生物相容的水凝胶,例如美国专利6,039,694所述。

在本发明的另一个实施方式中,换能器可以是球形(具有电连接的入口)的超声换能器,能够以360立体弧度(steradian)发射,以声发射(insonify)用于消融和/或声穿孔切除的肿瘤周围所有组织。本实施方式一个优选的换能器是单一元件压电陶瓷换能器,但也可考虑将换能器可分成多个部分以降低功率需求。单一元件换能器可制成各种尺寸以适应乳房和脑中肿瘤切除形成的不同大小的空穴。

另一个实施方式包括如图2B所示的圆柱形换能器20,包括多个环状区段20。用不同的电功率驱动这些环状区段20,可改变声发射区域的形状以适应具体病例的个体化需求。例如,当切除的肿瘤接近胸壁(乳腺癌病例中)或体表时,需要调节场形状,从而不损害胸壁或敏感的皮肤组织而导致疼痛性烧伤。在本实施方式中,可有球囊包围换能器表面,该球囊可填充有水或一些其它低声音吸收的液体。球囊用作多种目的,包括(a)作为换能器与乳房组织间的耦联介质,(b)作为补偿乳房内不同组织空穴的方式,(c)作为从换能器移除热量的冷却液。

在肿瘤接近皮肤表面、所需边缘区要接近皮肤表面的病例中,将吸热装置如

冷水置于皮肤表面上，从而防止对真皮的损伤。

当将高强度超声应用于组织时，如果超声频率足够高，可产生热效应。例如，小型压电陶瓷换能器可产生频率范围 1-20 MHz。组织吸收这种高频率可导致组织内快速温度升高。压电陶瓷换能器在其表面可产生几十个 W/cm^2 的声强度。因此，对于 1 厘米表面积的换能器来说，在频率 1 MHz 下运行，几秒钟内可实现足以诱导组织凝固性坏死的温度升高，乳房内 1 厘米空穴周围 1 厘米边缘完全坏死所需的时间约为几分钟。

由于波长短以及导引声场进而调节热消融区域形状比其它热疗法容易得多，超声具有超过其它形式疗法的优点。本发明方法提供以足够的功率递送高强度超声，以烧灼或消融组织，并诱导整个外科手术腔道边缘周围的局部化学治疗药物的声穿孔，而不需要医务人员瞄准，在一些情况下甚至不需要移动超声装置。

或者，外科手术后可应用 HIFU 和声穿孔。在这种实施方式中，可使用声探头以将 HIFU 应用于肿块切除术或其它外科手术切除肿瘤实质周围的组织区域。因为 HIFU 能够诱导声止血和凝固性坏死，将 HIFU 应用于切除的肿瘤边缘具有双重目的：(1)止血，和(2)破坏边缘组织中手术未除去的任何残留肿瘤细胞。在本实施方式中，声穿孔和提高化学治疗药物的摄取来治疗周围组织是另一种方法。在该方法的变化形式中，可将化学治疗药物注射入边缘并仅施加 HIFU。位于热诱导凝固性坏死区域外的组织将经受足够水平的超声能量，以诱导细胞通透性，从而提高化学治疗药物的作用。超声增强的局部化学治疗药物递送允许比全身化学治疗所能实现的高得多的细胞药物摄取水平。

作为一个例子，提出下述方法，用于乳腺癌和脑癌术后的治疗(类似的方法可应用于其它器官的癌症)。

1.手术切除肿瘤和肿瘤边缘后，可将化学治疗药物局部注射入肿瘤周围边缘，注射的深度超过后续超声治疗所要烧灼(消融或破坏)的深度；

2.将超声治疗换能器插入外科手术形成的空穴中。采用可接受的方法，比如使包含声透过液、合适的水凝胶、凝胶或液体声偶联剂的球囊膨胀起来，或通过调节探头大小以适应外科手术腔道，治疗换能器可与组织相耦合。

3.辐射超出凝固性坏死边缘组织，尤其是步骤 1 中已注射化学治疗药物处的超声能量导致细胞对化学治疗药物的通透性呈指数增加。

4.在足够的间歇供注射的化学治疗药物通过组织弥散之后，接上换能器的电源，换能器将以适于产生使外科手术空穴周围特定边缘组织可良好控制的凝固性坏死的强度和频率发射超声。

应该注意，本文所述方法并不限于任何一种癌症形式。具体地说，本发明可直接应用于至少以下癌症：乳腺癌、肝癌、胰腺癌、肾癌、脾癌、胃癌，以及脑癌如浸润性星形细胞瘤、毛细胞性星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、混合性少突星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤(GBM)、室管膜瘤、髓母细胞瘤和原发性神经细胞脑膜瘤。在大多数这些癌症中，需要消融或其它方法治疗癌症的浸润，在许多情况下，切除原发性肿瘤周围相当部分边缘是禁忌的。

虽然参考优选实施方式描述了本发明，应理解本发明并不限于这些具体实施方式。不背离权利要求书的精神和范围，本发明包括本发明主题所属领域技术人员所容易明白的变化形式。

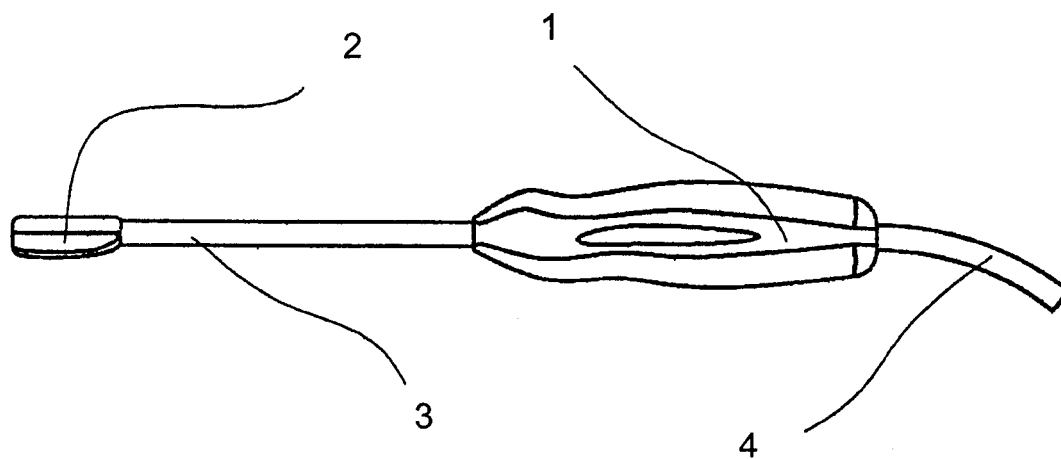


图 1A

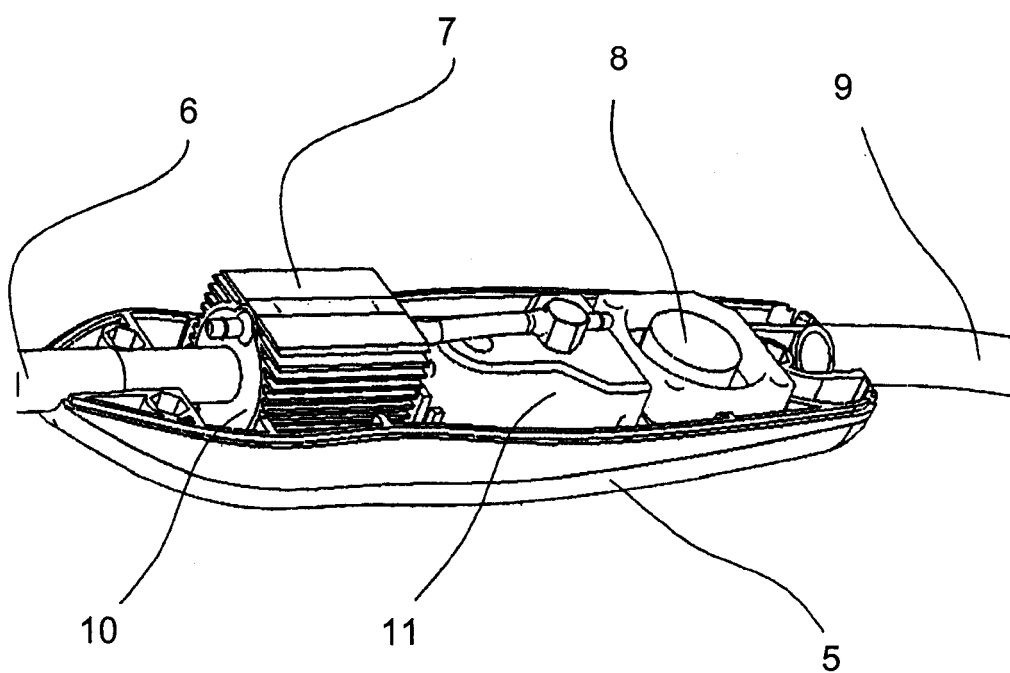


图 1B

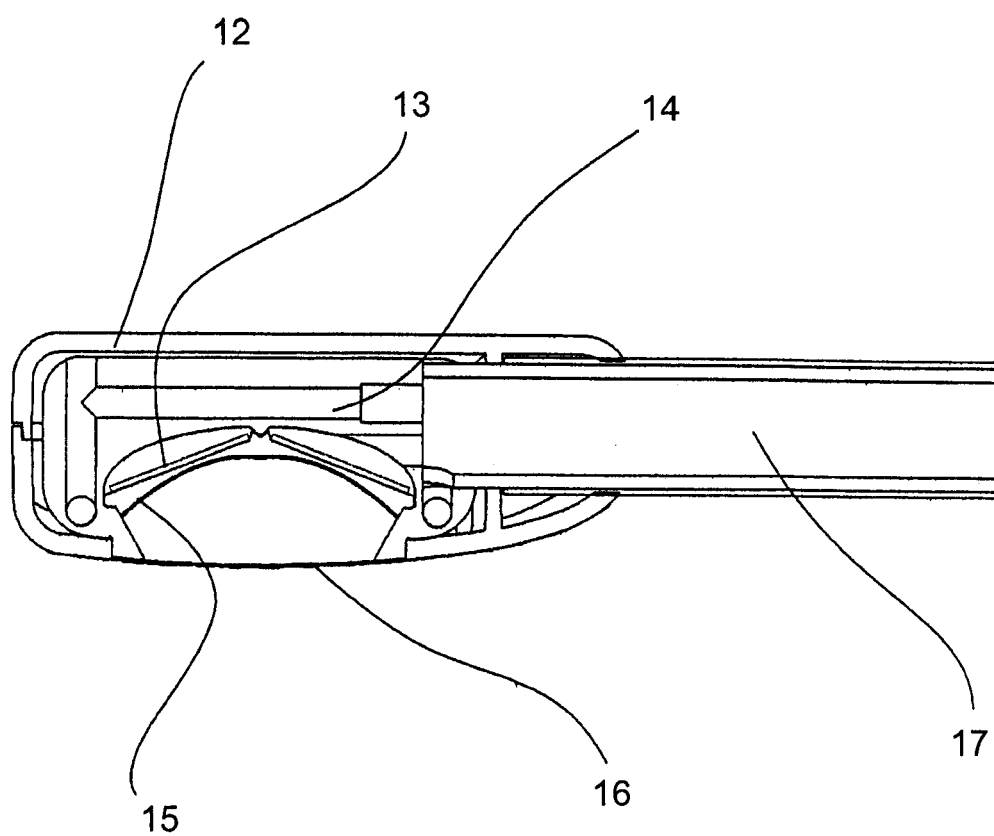


图 1C

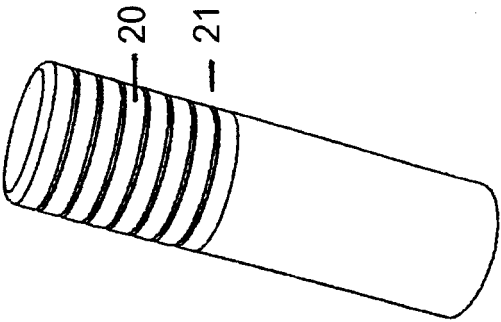


图 2C

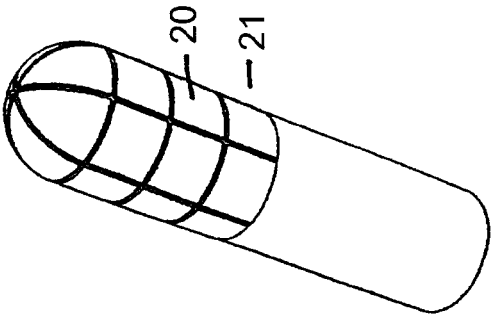


图 2B

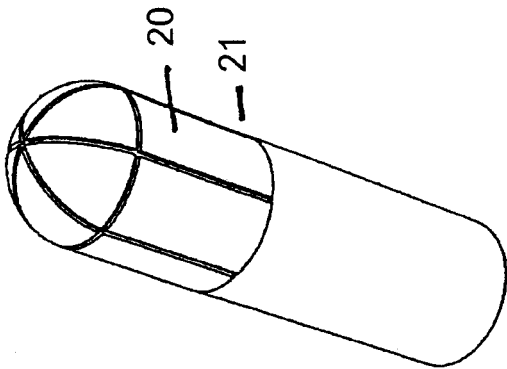


图 2A

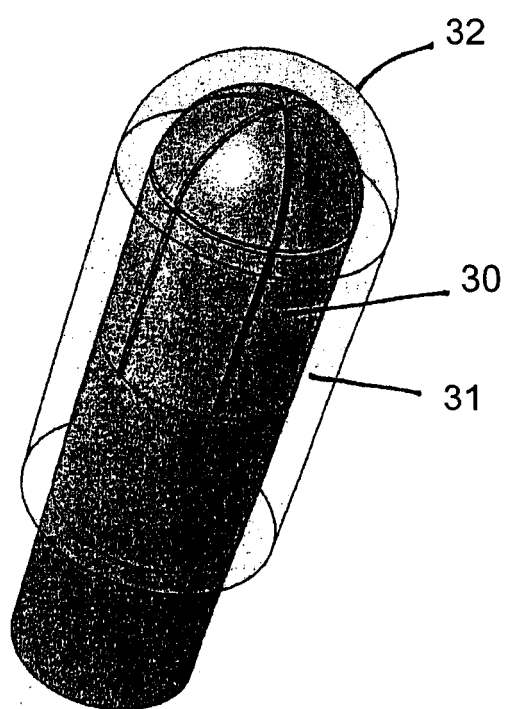


图 3

专利名称(译)	高强度聚焦超声和化疗的应用		
公开(公告)号	CN1947662A	公开(公告)日	2007-04-18
申请号	CN200610131858.7	申请日	2006-10-12
[标]发明人	EA拉森 PW卡敏斯基		
发明人	E·A·拉森 P·W·卡敏斯基		
IPC分类号	A61B17/00 A61B17/32 A61B18/00 A61N7/02 A61N7/00 A61M5/00		
CPC分类号	A61N7/02 A61B8/4438 A61N2007/0078 A61B2018/00005 A61N7/022 A61K41/0047 A61B2017/00482		
代理人(译)	陈文青		
优先权	11/494300 2006-07-27 US 60/726254 2005-10-13 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种方法，采用高强度超声，也可与化学治疗药物联用，以直接破坏肿瘤细胞，并降低或消除切除癌性组织，例如外科手术乳房肿块切除术或外科手术切除脑肿瘤后的局部癌症复发。该方法包括(1)用高强度聚焦超声直接治疗肿瘤，或(2)用消融性连续波高强度超声治疗外科手术腔道或空穴周围边缘组织，及局部递送化学治疗药物和高强度超声的结合，称为声穿孔。本发明既可直接破坏(消融)肿瘤组织及破坏外科手术边缘组织，也可包括提高局部细胞摄取局部注射的化学治疗药物，所有这些可通过外科手术期间使用的治疗性超声装置来实现。

