



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102264315 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 23

(21) 申请号 200980152419. 6

(22) 申请日 2009. 12. 21

(30) 优先权数据

61/203, 313 2008. 12. 23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 06. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/069046 2009. 12. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/075305 EN 2010. 07. 01

(73) 专利权人 克莱米迪克斯有限责任公司

地址 美国新墨西哥州

(72) 发明人 阿莱克谢·巴布金 彼得·利特拉普

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 张颖 樊卫民

(51) Int. Cl.

A61B 18/02(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004/0215294 A1, 2004. 10. 28, 全文.

US 2008/0027420 A1, 2008. 01. 31, 全文.

US 2008/0033419 A1, 2008. 02. 07, 全文.

审查员 李澍歆

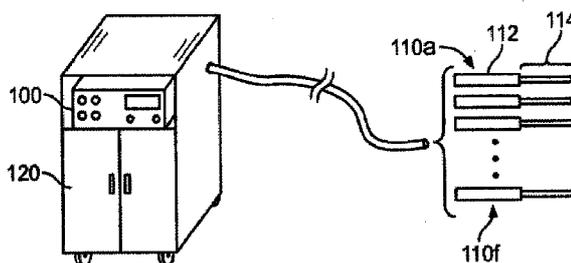
权利要求书2页 说明书9页 附图4页

(54) 发明名称

基于等温线的组织消融控制系统

(57) 摘要

一种使用至少一个冷冻探针治疗生物组织的系统和方法,其控制施加到组织的能量。本发明从沿着低温液体路径的位置接收现场过程数据例如温度信息,并基于过程数据计算过程特征或分布图。在一个实施方案中,计算了立体等温线。将过程特征与根据以前获取的图像数据和从模型获得的温度梯度估算值而得到的计划特征进行比较。系统和方法被进一步设计成根据计划数据与过程数据的分析来自动调节功率的施加。



1. 一种使用至少一个冷冻探针利用热消融来治疗生物组织的系统,所述至少一个冷冻探针包含远端治疗部分、用于向所述组织治疗部分运输冷冻剂的流入导管和用于将所述冷冻剂从所述组织治疗部分运出的流出导管,所述系统包含:

处理器,其可进行操作,以

接收过程数据,所述过程数据包含沿着所述流入导管的位置处的流入温度,以及沿着所述流出导管的位置处的流出温度;

根据所述过程数据计算过程特征;以及

将过程特征与根据以前获取的所述组织的图像数据得到的计划特征进行比较。

2. 权利要求 1 的系统,还包括用于在靶组织的热消融治疗过程中防止侧面组织损伤的保护性装置,所述消融治疗包含治疗计划,并且所述保护性装置包含用于评估保护性装置所置于的组织的热响应或温度差的诊断手段,并且保护性装置通过热电偶与治疗计划相连以激活或关闭消融治疗。

3. 权利要求 1 的系统,还包括用于向控制器提供反馈的多功能装置,所述多功能装置包含流入导管和流出导管上的热电偶。

4. 权利要求 3 的系统,其中处理器可进行操作,以根据以前获取的图像数据使用或不使用夹子、种子或标记物计划治疗体积,针对在治疗过程中获取的过程数据检查治疗体积,以及自动调节通往与所述控制器相通讯的至少一个低温仪器的流速。

5. 权利要求 1 的系统,其中所述计划特征是组织的计划等温线体积,所述过程特征是在过程期间或之后立即获得的组织体积等温线。

6. 权利要求 1 的系统,其中所述处理器还可操作,以自动调节所述冷冻剂向所述至少一个冷冻探针的流速。

7. 权利要求 1 的系统,其中所述处理器还可操作,以自动调节流向所述至少一个冷冻探针的所述冷冻剂的温度。

8. 权利要求 1 的系统,其中所述处理器还可操作,以确定所述计划特征。

9. 权利要求 8 的系统,其中所述处理器还可操作,以接收手动输入。

10. 权利要求 8 的系统,其中所述以前获取的组织图像数据包含沉积在所述组织中的标志物的标志物数据。

11. 权利要求 1 的系统,其中所述过程数据包含现场图像数据。

12. 权利要求 1 的系统,其中处理器可进行操作,以根据过程特征与计划特征的比较通过所述至少一个冷冻探针的所述远端治疗部分向组织施加一定量热能。

13. 权利要求 1 的系统,其中所述冷冻剂是凝固点低于 -90°C 的冷液体。

14. 权利要求 13 的系统,其中所述冷液体是选自丙烷、全氟代丙烷、R-124 和 R-1270 的一种液体。

15. 权利要求 12 的系统,其中所述过程特征与计划特征的比较在治疗过程中基本上连续进行,并根据所述过程特征与计划特征的比较自动调整所施加的热能的量。

16. 权利要求 15 的系统,其中处理器可进行操作以对至少一个所述冷冻探针中流体的流速进行调节,直到过程特征与计划特征相匹配。

17. 权利要求 16 的系统,其中所述计划特征的特点在于遍及整个靶组织的细胞毒性等温线。

18. 权利要求 1 的系统,其中所述系统包含多个冷冻探针。
19. 权利要求 1 的系统,其中所述冷冻探针具有刚性远端杆状物。
20. 权利要求 1 的系统,其中所述计划特征通过鉴定待消融的靶体积来确定,并且其中靶体积通过选自 CT、超声和 MRI 的成像方法来鉴定和定性。
21. 权利要求 20 的系统,其中所述靶体积经可视化在治疗之前沉积在靶体积中的标志物进行鉴定,其中所述标志物是 CT、超声或 MRI 可见的。
22. 权利要求 21 的系统,其中血管系统的位置经在所述生物组织中相对于所述标志物进行确定。
23. 权利要求 22 的系统,其中靶体积边缘根据所述标志物进行鉴定。
24. 权利要求 23 的系统,其中组织用冷冻探针进行处理,所述组织形成了治疗边缘,并且其中所述过程数据包含相对于至少一种标志物和靶体积边缘对实时治疗体积边缘的鉴定。
25. 权利要求 24 的系统,其中处理器可进行操作以根据过程特征与计划特征的比较以调节通过消融装置施加到组织的能量。
26. 权利要求 2 的系统,其中所述系统包含多个用于插入所述靶组织中的冷冻探针,并且其中处理器可进行操作以将治疗前计划与向组织施加能量前的过程前计划进行比较。
27. 权利要求 26 的系统,其中处理器可进行操作以施加足够量的能量以将冷冻探针固定在位。
28. 权利要求 15 的系统,其中所述至少一个冷冻探针包含多个冷冻探针,并且其中向每个冷冻探针施加的能量的调整进一步包含使用两个或更多个冷冻循环、改变插入到所述组织中的冷冻探针的数量和 / 或调整至少一个所述冷冻探针的位置。
29. 权利要求 11 的系统,其中过程特征包含一段之内所述流入温度与所述流出温度之间的温度差。
30. 权利要求 29 的系统,其中处理器可进行操作以根据过程特征与计划特征的比较调整从组织治疗部分施加到组织的能量。
31. 权利要求 1 的系统,其还包含组织保护性装置,用于插入到组织中治疗体积边缘的前沿与从靶体积中排出的身体组织结构之间,所述保护性装置适合于感应温度、提供热能或提供流体以阻止治疗体积边缘损伤想要避开结构。
32. 权利要求 31 的系统,其中过程数据包括来自于所述保护性装置的保护性装置信息,并且所述处理器可进行操作以根据所述保护性信息数据控制施加到组织的能量。

基于等温线的组织消融控制系统

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2008 年 12 月 23 日提交的临时专利申请号 61/203,313 的权益,其全部内容引为参考。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明涉及用于组织的热治疗、特别是组织的低温消融的温度梯度或等温线的计划、监测和调控。

[0005] 组织的热治疗已变成治疗各种病理状况的越来越有效的方法。例如,通过利用热或冷不可逆地破坏病理组织的热消融,成功治疗了身体器官例如肝、肺、肾、前列腺、乳腺和其他器官中的恶性肿瘤。一般来说强调靶温度,因为破坏细胞的不可逆变化在该水平下更可靠地发生,但是所述靶温度的维持时间也是重要的。

[0006] 例如,使用热引起细胞一致死亡通常需要将超过 50°C 的温度维持超过一分钟,而组织冷冻通常需要两个循环,每个循环将低于 -20°C 的温度维持超过三分钟,中间间隔超过三分钟的被动融化。这些一般性假设随着下列局部组织条件而变:1) 起到散热器作用的邻近血管或血管系统;2) 来自微血管系统的血流的组织灌注;以及 3) 组织的总体热特性,例如导热性和热容量,其似乎与流体比率和 / 或纤维含量相关。

[0007] 对于低温治疗来说,待治疗(例如冷冻)的靶区域或肿瘤周围的局部解剖构造可以通过各种成像技术例如超声(US)、X-射线、计算机断层扫描术(CT)或磁共振成像(MRI)来评估。

[0008] 超声只清楚地显示来自最接近超声探头的冰的前沿的亮回波。冷冻与非冷冻组织之间的界面具有显著的声速差异。几乎所有回波都被反射,只有极少信号穿透冰球。这在冰的前沿后方产生显著阴影,遮掩了所有后部结构。

[0009] 普通 X-射线只能显示较低密度的冷冻组织的边界。然而,只有当组织被充分压缩以允许将密度差作为与 x-射线主轴垂直的投射阴影检测时,这才是可能的。因此,超声和 x-射线技术二者都只能提供与三维冷冻组织的大小和位置相关的部分信息,不能确定冷冻组织中包含的整个三维低温消融体积。

[0010] CT 和 MRI 技术比超声和 x-射线更加优选,因为它们能够从通常的轴向图像序列产生重建的组织体积。此外,它们能够在进行静脉内对比增强以评估靶肿瘤相对于周围组织的血管分布之前、期间和之后进行。在社区中,CT 比干预性 MR 装置更易获得,并且没有金属不相容问题。但是,MRI 与 CT 相比能够提供不同的软和 / 或冷冻组织之间的更大的对比,并具有温度敏感性成像序列。与 CT 不同,MRI 不使用电离辐射,而是使用强有力的磁场和脉冲射频场使氢核产生可以用扫描器检测到的旋转磁场。这些信号可以通过附加磁场操纵,以产生足够的信息用于构建靶物体的立体图像。

[0011] 美国专利 No. 6,773,408 和 6,904,305 涉及向靶组织施加消融能量的 MRI 医学干预过程和疗法,并且还涉及了通过磁共振应用来监测这种疗法。在 '408 和 '305 专利中描述的技术部分基于下述事实,即某些已知 MRI 序列是温度敏感性的,因此使用这些过程获取的磁共振数据将表明组织温度的变化。例如,被称为 T1(自旋晶格弛豫时间)的磁共振

参数将随温度而变化。如果开动磁共振成像装置获取对象内各个体积元素的 T1,则至少在总体上具有相同组成的组织中,不同元素的数据将随温度而变化。数据可以显示成可视图像,因此在所显示的图像中不同温度可以用不同的亮度或颜色来显示。不幸的是,这种方法只能显示被加热身体内位置中的加热程度。

[0012] 这些过程已经公知,但在医学实践中还未被广泛采纳。磁共振成像仪器包括大型精密的磁体,其排列起来产生高磁场,但是也严重限制了靶对象的进入。此外, MRI 仪器必须基本上不受 MRI 系统的强大磁场的影响。由非 MRI 相容材料构造而成的医学仪器可能经受仪器与 MRI 磁场之间的磁相互作用所产生的强大的不想要的力,其可能使 MRI 图像失真。此外,在 MRI 环境中使用的电路必须被屏蔽,因为它们可能遭受在电路中产生的感生电流。感生电流可能引起不受控制的过程,例如数据或控制信号的失真。由外部磁场诱导的电流与电子线路的组件相互作用,在其正常运行过程中可能由失真效应。例如,具有以高频切换的切换组件(例如计算机)和具有发射电磁场能力的电子线路,必须被严格屏蔽。

[0013] MRI 的缺点是可商购的 MRI 系统不检测和显示冷冻组织内的温度。已经进行了评估超短回波时间的研究以评估 R2* 参数并产生冰球内的温度评估,但是这些序列是复杂的,专用于有限的中心。

[0014] 所需要的是提供了直接鉴定或定位冷冻组织中的等温线的能力,同时可靠地鉴定消融体积的外部边界的系统。此外,还需要能够在低温外科中提供消融体积的大小和位置的准确估算的系统,因为目标是消融所有病理组织同时尽可能少地损伤病理组织周围的健康组织。此外,还需要使医生在过程中获得哪些组织已被冷冻的准确信息。还需要适合于提供消融体积的边界的系统或可选的便于精确估计这种边界的大小和位置的系统,以降低手术并发症的危险并避免对恢复患者的长期健康和生命质量的各种有害结果。

[0015] 提供用于 MRI 指导的低温外科的系统的尝试,描述在美国专利 No. 5978697 和美国专利申请 No. 2006/0155268 中。'697 专利描述了具有内部和外部模块的用于 MRI 指导的低温外科的系统,其包含具有能够使外科医生接近容纳在 MRI 室中的患者的开口的磁体、贯穿 MRI 磁体通道的外科装置线性元件,外科装置本身包括:(a) 用于对患者进行手术的手术元件;(b) 用于控制手术元件的控制元件,控制元件位于 MRI 室外部;(c) 具有可以与手术元件相连的第一个末端和可以与所述控制元件相连的第二个末端的线性元件,其中线性元件的一部分收纳在 MRI 磁体的通道内。线性元件包括通过地下通道延伸的地下部分。手术元件是包括 Joule-Thomson 热交换器的低温探头,线性元件是充气管。控制元件包括用于控制低温外科装置操作的微处理器。显示元件位于 MRI 室中,显示元件与微处理器电连通,用于提供与手术相关的信息。低温探针包括与微处理器电连通的热传感器。

[0016] '697 专利中描述的系统的缺点是控制功能分成内部和外部模块,这需要两个外科设备操作人员,第一个操作人员是位于内部模块中、即 MRI 设备的磁场中的外科医生,第二个操作人员的作用包括输入气体控制命令,并向外科医生报告外科医生从其在内部模块中的位置不能看见和自己估计并且不能直接控制的低温外科系统状态。'697 专利中描述的系统的另一个缺点是不可能显示和控制被消融的冷冻组织中的温度,因为放置在冷冻探针远端的热传感器只能提供关于消融体积中心点中的温度的信息。

[0017] 申请 No. 2006/0155268 描述了 MRI 指导和相容的低温外科系统,其包含由高压冷却气体通过孔口扩展进行冷却的可操作的冷冻探针。该示意显示的系统能够使外科医生同

时位于患者附近和 MRI 磁环境内,通过实时观察干预的 MR 图像监测干预的进展,并完全控制低温外科的操作情况。所述装置可以遥控位于磁环境外部的流体供应源,从而能够进行低温消融过程的 MRI 指导的实时控制。示意显示的实施方案能够计算和显示冷却的冷冻探针周围的消融体积的边界,并能够进一步对低温消除过程的元件进行自动控制,所述元件在所计算的消融体积的形状和位置被发现时启动。示意性干预模块可以包含多个冷冻探针、可操作以引导冷冻探针插入到患者体内的 MRI 相容性模板,以及可操作以定位在体内选定位置处的热传感器。冷冻探针可以包含可操作以报告冷冻探针内的温度或报告冷冻探针外的温度的热传感器。

[0018] 申请 No. 2006/0155268 的缺点在于不可使用热传感器获得关于冷冻消融体积内温度分布的完整信息。此外,所描述的跨过由冷冻外科探针的尖头所形成的示意性冷冻组织到冷冻体积的外表面的温度分布情况图,似乎有些武断和不现实。

[0019] 因此,对于能够为医生提供靶组织中的等温线分布,以便使用解剖和组织特征的热响应来计划、监测和控制组织消融的热消融系统,存在着需求。

[0020] 发明简述

[0021] 一种使用至少一个冷冻探针利用热消融来治疗生物组织的系统包括接受过程数据,其中过程数据包含沿着探针的流入导管的位置处的流入温度以及沿着流出导管的位置处的流出温度。处理器根据过程数据计算过程特征或分布图,并将过程特征与根据以前获取的图像数据和 / 或组织模型产生的计划特征进行比较。处理器可进行操作,以根据以前获取的图像数据(使用或不使用夹子、种子或标记物)计划治疗体积,针对在治疗过程中获取的过程数据检查治疗体积,以及自动调节通往与所述控制器相通讯的至少一个低温仪器的流速。

[0022] 在其他实施方案中,计划特征是组织的计划等温线体积,过程特征是在干预或低温消融期间获得的组织等温线体积。在另一个实施方案中,可进一步操作处理器以比较信息并自动调节冷冻剂流向冷冻探针的流速。

[0023] 在另一个实施方案中,描述了使用至少一个热组织消融装置来治疗生物组织的靶体积的方法。方法包含多个步骤:1) 接收过程数据,过程数据包含入口导管中和装置的组织治疗部分内的位置处流体的入口温度,以及出口导管中和装置的组织治疗部分内的位置处流体的出口温度;2) 根据过程数据确定过程特征;以及3) 将过程特征与以前确定的计划特征进行比较。在本发明的另一方面,方法还包含根据比较步骤向组织施加一定量的热能。在本发明的另一方面,方法还包含提供热消融装置的步骤,其中流体是凝固点低于 -90°C 的冷液体。在本发明的另一方面,冷液体是选自丙烷、全氟代丙烷、R-124 和 R-1270 的一种液体。在本发明的另一方面,比较步骤在治疗过程中基本上连续进行,并根据由比较步骤确定的实时信息调整施加的热能的量。在一个实施方案中,计算机包括反馈回路,并计算两个特征之间的差异和确定对冷冻探针功率参数的调整量,以迫使过程特征与计划的特征匹配或汇合。

[0024] 根据本发明的一个方面,治疗计划的方法包含观察在治疗之前沉积在靶体积中并可以通过 US、CT 或 MRI 良好观察的标志物或种子。可良好观察的标志物在治疗期开始时用于证实肿瘤边缘和血管系统相对于实际探针方位的位置。然后将标志物用于验证肿瘤边缘和血管系统相对于治疗过程中发展的治疗边缘的解剖学位置,由此用作在治疗方案中连续

调节探针功率的输入参数之一。

[0025] 根据本发明的另一方面,提供了允许监测组织对由插入到靶治疗区域中的探针所诱导的热变化的响应的方法,其中组织的热响应反映在进入探针尖端处的交换室的物质的入口温度与其流出交换室时的出口温度之间的差异上。

[0026] 本公开和发明具体包括了可能的各种实施方案的特点的组合以及各种实施方案的组合。从下面的详细描述和随附的图,本发明的描述、目的和优点将变得显而易见。

[0027] 附图简述

[0028] 图 1a 是根据本发明的一个实施方案的组织消融控制系统的图示。

[0029] 图 1b 是流程图,显示了根据本发明的一个实施方案的方法的步骤。

[0030] 图 2a 是示意图,显示了分布在不具有邻近血管分布的肿瘤中的多个冷冻探针。

[0031] 图 2b 是示意图,显示了图 2a 中显示的肿瘤的等温线分布。

[0032] 图 3a 是示意图,显示了分布在具有邻近血管分布的肿瘤中的多个冷冻探针。

[0033] 图 3b 是示意图,显示了图 3a 中显示的肿瘤的等温线分布。

[0034] 图 4a 是显示了由探针提供的血管周(实线)和非血管靶组织(虚线)的热负荷差的图。

[0035] 图 4b 是显示了具有高的水含量和不具有邻近血管分布的靶组织的两个冷冻阶段(第一个冷冻=实线;第二个冷冻=虚线)之间的热负荷差的图。

[0036] 图 5 是显示了不具有邻近血管分布的纤维靶组织的两个冷冻阶段的热负荷差的图。

[0037] 发明详述

[0038] 图 1a 显示了根据本发明的一个实施方案的热消融控制系统。显示了计算机 100 与一个或多个冷冻探针 110 相通讯。计算机 100 可以是包括处理器的通用计算机。计算机也与控制器(未显示)相通讯(或在其中包含控制器),以便为冷冻探针供电。在冷冻探针的情况下,控制器可以控制多种参数例如冷冻剂液体流向冷冻探针的流速、冷冻剂的温度、驱动阀等。此外,冷冻剂罐、致冷器、泵、电源和其他设备可以安放在机箱 120 中。

[0039] 探针 110a 包括手柄 112 和组织治疗部分或冷冻区 114。组织治疗部分被显示为具有尖端的刚性杆状物。然而,在其他实施方案中,杆状物可以是柔性和无创的。此外,尽管本实施方案针对冷冻探针,但其他探针也被考虑到并打算包含在本发明的范围内,除非其被所附的权利要求书的范围所排除。在使用中,将杆状物 114 插入到靶组织中。这可以在例如经皮或开放程序中进行。

[0040] 组织治疗部分包围着通过流体入口管道进料的交换室。交换室的形状可以广泛变化,并且在一个实施方案中包含细长的空腔。流体出口导管与交换室流体相连,以将流体返回到流体源或储存罐(未显示)。组织治疗部分向组织施加能量,并且在低温治疗的情况下,冷冻组织治疗部分附近的组织。可以提供低温治疗的冷冻探针和系统的实例描述在 Babkin 等的美国专利出版号 No. 20090270851 中,其全部内容引为参考。

[0041] 在另一个实施方案中,冷冻探针本身不具有交换室。导管沿着进出组织治疗部分的路径前进。可以提供一个以上的导管,并且导管的横截面的形状和大小可以不同。

[0042] 正如上面提到的,本发明包括使用来自探针的温度数据。就此而言,可用于本发明系统的探针在每个流体入口导管和流体出口导管内包含传感器。优选情况下,传感器例如

热电偶位于探针的组织治疗部分或冷冻区内,并且在某些情况下,位于尖头的最远端部分。传感器也可以放置在紧邻交换室的入口和出口处,或探针的绝热远端部分中的任何位置。通过这种方式,可以在治疗前或治疗过程中获得探针 110 处的现场或实时温度差并将其送往计算机 100。

[0043] 图 1b 显示了本发明的一个实施方案的通用步骤。图 1b 中显示的步骤包括:(a) 根据各种信息、包括例如计划的等温线分布,来估计治疗特征 150;(b) 根据接收到的过程数据、包括流入和流出消融装置的组织治疗部分的流体之间的实时温度梯度,来确定过程的特征或等温线分布 160;以及(c) 将过程特征与计划的治疗特征进行比较 170。在一个实施方案中,如参比数字 180 所示,根据上述的比较步骤来自动调整向组织供应的能量或功率。一旦过程分布图与估计的分布图相匹配,可以如图 1b 中的步骤 190 所示停止治疗。

[0044] 估计或计划的治疗分布图或特征可以具有各种不同的形式。在本发明的一个实施方案中,治疗特征的靶组织体积的计划的等温线分布。然而,确定对靶组织的热响应取决于多种变量,其不仅仅是血管分布或组织灌注。组织的热响应与肿瘤灌注所引起的生理变化部分相关。在消融过程中,这些变化可能被邻近血管系统的主要散热效应所代替。几项目前进行的研究表明,当肿瘤的边缘紧靠直径超过 3mm 的大血管时,射频(RF)或其他基于热的消融具有明显较高的肿瘤复发率。动脉和静脉之间的血流显著不同,但是低温治疗中的通用规则认为,假定使用目前的 Joule-Thomson 型(JT)冷冻探针(Endocare, Inc, Irvine, CA)的功率水平,直径超过 6mm 的静脉的散热效应将防止阻塞血管血流的腔内冻结。然而,大多数消融步骤的进行没有使用造影剂,其既限制了肿瘤边缘的区分也限制了邻近血管的鉴定。

[0045] 散热,不论是否来自于血管分布,都可以包含在组织模型或模拟中,以便为靶组织确定计划的等温线分布。组织模拟可以将组织对加热和冷冻的响应的大部分决定因素考虑在内。已经为前列腺治疗计划开发了用于低温治疗的模拟估计,但是它们利用了更温暖的尿道,其也起到大血管散热效应的出色代用品的作用。与 RF 消融模拟类似,这些模型使用了经典的生物热方程: $C^*(\partial T/\partial t) = \Delta(k\Delta T) + W_b C_b (T_b - T) + q_{met}$,其中 C^* 是组织的体积比热, T 是温度, t 是时间, k 是组织的导热率, W_b 是每单位体积组织的血液灌注体积流速, C_b 是血液的体积比热, T_b 是进入热治疗区域的血液温度, q_{met} 是代谢热生成。模型也强调了当冻结过程中发生相变时导热率和比热变化的非线性,以及温度对血液灌注和邻近血管系统的依赖性的极大不确定性。但是,现有的计算机模拟尝试都没有考虑到最终探针放置的实际位置的偏差,更不用说由于这些放置不准确性而产生的每个探针所经历的流动参数的差异。

[0046] 因此,计算机模拟还没有变成标准低温治疗的一部分,这是因为由于放置不准确性,它们不代表实际的冷冻条件。冷冻探针在靶组织中的最终位置只能由医生使用可用的超声和/或 CT 成像或用于前列腺低温治疗的附加的热电偶数据进行实施监测。还没有描述能够评估导热性和热容量与组织组分例如较高的水或胶原蛋白含量(即纤维浓度)之间的相关性的可靠的成像参数。因此,只能根据与总体冷冻探针总数和间隔相关的探针放置考虑因素,来估计邻近血管系统的效应。

[0047] 图 2a 显示了用于估算使用 2.4mm 杆直径的 Joules Thompson 探针 202 覆盖较大肿瘤 1(即直径 >3cm)对于探针的要求的模型。这按照现有的“1-2 规则”的估算方法进行,

其中冷冻探针 202 以环绕的方式放置在肿瘤 1 中,其距肿瘤边缘不超过 1cm,彼此相隔少于 2cm。假设肿瘤是相对无纤维的并且没有邻近血管分布,并使用上述等温线方程,可以获得显示在图 2b 中的等温线分布,其中 -40°C 等温线一般只覆盖肿瘤的外廓, -20°C 和 0°C 等温线分别从肿瘤边缘延伸出最多 5 和 10mm。正如所示,通过 CT/US/MRI 观察到的可见的冰,预计与超出其下肿瘤边缘多达 10mm 的 0°C 等温线近似匹配。

[0048] 图 3a 和 3b 中显示了与肿瘤 2 相邻的大血管 1 (即直径 $>3\text{mm}$) 的效应,包括仍能实现遍及整个肿瘤的细胞毒性等温线而在探针放置 300 中估计的所需改变。通过如图 3a 中所示将冷冻探针更紧密地放在一起 (即 $\sim 1\text{cm}$) 并与邻近血管放置得更近 ($<5\text{mm}$),来克服血管的散热。这产生了如图 3b 中所示的从 -30°C 的血管腔温度到肿瘤内致死等温线的 $<2\text{mm}$ 的尖锐过渡线。

[0049] 当肿瘤尺寸和邻近血管的位置和大小已知时,低温治疗的预测性模拟更加准确。然而,没有间隙热电偶的反馈很难预测总体冷冻响应,更不用说组织浓度的预测。这些热电偶目前在低温治疗过程中放置在前列腺外周周围,以确保致死温度延伸到该器官边缘。前列腺的前部边缘也具有大量 Santorini's 静脉丛的毗邻血管。然而,其他器官不像前列腺那么容易接近 (例如肝、肾、腹膜后腔) 或具有更大的刺穿风险 (例如肺),因此避免使用热电偶,而倾向于通过 CT/US/MRI 中的任一种精确放置冷冻探针和对冰形成 (即 0°C 等温线) 进行可视评估。然而,冰边缘相对于其下的肿瘤边缘的清晰的可视化通常不是最佳。来自冷冻探针的假象降低了 CT 和 US 图像两者的质量,而这两者是最长使用和可用的引导方法。在探针放置过程中不使用 IV 造影剂不能很好地看见肿瘤边缘或邻近血管,使得通过细胞毒性温度不能充分治疗所有肿瘤边缘以及出现更多可能并发症的机会增加了。本发明公开了改进靶组织的定位与新的低温技术相结合的新概念,用于更精确并自动控制细胞毒性等温线。

[0050] 在本发明的某些实施方案中,将标志物例如可见的夹子、植入物或种子,在消融前放置在靶物质内,用于更好地进行治疗计划和定位。在低温治疗过程前放置的不透无线电的夹子帮助定位肿瘤的边缘和邻近血管。如果在消融疗程前放置金属夹,在即将放置冷冻探针之前进行简单的造影剂注射,能够相对于肿瘤靶中的 3D 夹子定位确认肿瘤边缘和邻近血管。即使在造影剂团通过后,肿瘤边缘和邻近血管仍能根据高度可见的夹子的位置在立体成像序列 (例如 CT/MRI) 中定位。现在,夹子将用作剩余疗程的静态 3D 参比点。然后可以相对于 3D 反馈的夹子的解剖位置观察发展中的冰球边缘,以便即时计划冷冻探针的分布并交互式地调整所有冷冻探针的治疗功率。

[0051] 本发明的下一方面涉及通过对一个或多个探针的组织响应进行定性来改进消融控制。下面描述通过进入和流出探针尖头的物质之间的瞬时温度差 ΔT 对探针周围的组织响应进行分类的系统和方法。尽管本发明也可以包括从进入探针的热流动物质在探针尖头处产生热的实施方案,但本实施方案包括流入和流出探针尖头处的室的冷的流动物质或冷冻剂。向冷冻剂的热传导速率反映出周围组织中的冷冻速率。尽管可以使用多种冷冻剂,但在优选实施方案中希望冷冻剂具有足够的导热性和热容量,以提供周围组织变化的温度的准确快速或即时的反馈。监测组织冷冻响应的速度和准确性与循环冷冻剂的导热性和热容量成正比。此外,在本实施方案中,探针的接触表面由高导热材料制成。

[0052] 用于向组织施加能量的装置包含远端组织治疗部分、流体入口导管、流体出口导

管以及与入口导管和出口导管流体连通的交换室。流体通过流体入口进入交换室,并通过流体出口流出交换室。交换室安置在装置的组织治疗部分中。

[0053] 在一个实施方案中,装置是与不具有邻近血管系统的靶组织接触的冷冻探针,因此,由于相对低的散热,探针将是诊断性的,并且流动冷冻剂的温度将少量变化。这种变化可以通过温度传感器例如热电偶来检测,所述温度传感器监测经过装置的组织治疗部分或“冷冻区”中的入口和出口管中的交换室的冷冻剂的温度。在一个实施方案中,装置是探针,并且冷冻区包含探针尖头。但是,在其他实施方案中,冷冻区包含导管向周围组织传递能量的其他部分。相反,高散热组织位置,例如与血管近邻的探针,将显示出流经热交换室的冷冻剂温度的大的改变。

[0054] 通过这种方式,可以监测冷冻探针周围的局部组织的连续散热效应的直接信息。因此,肿瘤中每个冷冻探针的冷冻功率是确定的,并通过手动或自动控制进行调整,以考虑每个冷冻探针位置处的散热差异。获得了更加受控的、仔细地覆盖了所有肿瘤边缘的对称冷冻。冷冻探针的功率水平与各个冷冻探针在其每个位置处经历的每种散热条件成比例设置。

[0055] 图 4a 的图显示了根据与相邻血管分布的邻近性作为组织冷冻的诊断参数的流入和流出冷冻剂之间的模拟或计划的温度差 ΔT 。血管周探针位置(实线)与无血管探针位置相比,可能经历两倍的初始热负荷,并可能显示出非常缓慢的冰形成,正如由 ΔT 非常缓慢地降低到主动冷冻 4 分钟后所显示的。无血管探针位置(虚线)显示出从 1 至 5 分钟,冰随着 ΔT 的逐渐降低形成和生长,在此后冰稳定并达到稳态。

[0056] 具有高水含量和 / 或良好导热性的灌注良好的组织(例如肾皮质肿瘤),能够彻底冷冻并具有出色结果。这种情况显示在图 4b 中,其包含具有不同初始热负载的两个冷冻阶段,第一次冷冻 $\Delta T = 20^{\circ}\text{C}$ (实线),第二次冷冻 $\Delta T = 10^{\circ}\text{C}$ (虚线)。在冷冻后,由于克服灌注良好的皮层组织所需的能量,肾肿瘤在冰形成之前具有初始散热,其反映为适度的 ΔT 。当冰继续生长时,“多水的”肿瘤和周围正常皮层的类似血管分布将随着时间表现出稳定降低的散热。当不能观察到冰的进一步生长时,将形成非常低 ΔT 下的稳态。这代表了克服微血管需用,将其转变成高导热性的、基于水的冰的缓慢进展。一旦冰形成后,热负载逐渐减小,这是因为它克服了相变所需的能量,并且现在的并具有四倍于液体水的导热率(即水的 0.61W/mK 对冰的 2.4W/mK)。然而,生长的并最终将达到静态点,这是冰球的大小稳定,并且“ ΔT -时间”曲线变平(例如在图 4 中对第一条冷冻线标记为 5.5 分钟内 3°C)。在两次冷冻之间的融化(未显示)期间,当冰缓慢融化时,热负载从外周开始增加,但是冰的主体保留。在使用第二次冷冻重新冷冻后,探针经历较低的初始热负荷,然后 ΔT 随着冰生长以相似速率降低,直到在 3 分钟时已达到其稳态。

[0057] 图 5 显示了高纤维或低导热性组织、例如外周肺实质(即无邻近血管组织)的热响应,由于在第一次冷冻过程中起到绝热体作用的肿瘤周围被空气填充的实质的低导热性,所述热响应可能具有较低的初始热负荷。换句话说,第一次冷冻时的 ΔT 可能仅为 10°C ,而不是图 4 上指出的第二次冷冻的 20°C 。但是,在两次冷冻之间的融化阶段中,更多的水肿或组织渗漏可以从流体产生更大的局部热传导。因此,在第二次冷冻的最初几分钟内,冷冻探针可能经历更大的初始散热,例如 15°C 。此外,第二次冷冻将花费更长的时间才能达到稳态(即 4min 对 2.5min),因为更大的冰球现在正包围着此时围绕肿瘤的更加导热

的“多水”组织。

[0058] 同样地,在原发肝肿瘤(即肝细胞瘤、肝细胞癌或HCC)的冷冻过程中,肝硬化的纤维质背景由于肿瘤的多血管性(即微血管系统较大的初始局部体积)而可能以较高的初始热负荷(即 $\Delta T \sim 20^{\circ}\text{C}$)开始。在冰已经前进通过肿瘤体积后,与在肺中相似,由于纤维质肝的较低导热性和硬化的肝的相对绝热效应, ΔT 可以更快地开始变平。这些假设的模式表明每个肿瘤和周围组织可能具有特征性变化,允许被冷冻组织进行快速调整已改变冷冻过程中的局部条件。

[0059] 上述的立体消融计划现在可用于与实际或现场过程数据进行比较,并且可以对探针位置和功率设置进行校正,并调整靶组织中最终探针位置的差异、查明局部热负荷以及进行更快的治疗循环同时更好地控制用于邻近结构的保护措施。这些消融过程中的调整或校正包括但不限于:a)校正初始立体治疗计划的假设;b)平衡初始探针功率需求已获得对称的冻结;c)调整每个所需功率水平处的每个探针的冷冻时间;d)驱动如下所述的保护性装置的必要的加热曲线;e)改变融化阶段中(第一次冷冻后)的治疗以实现更充分的第二次冷冻覆盖度。

[0060] 现在,可以通过在第一个冷冻循环期间或之后使用经CT(或MRI)获取的当前3D体积对计划与最终探针方位的差异进行观察,来校正立体治疗计划。然而,因为当前不存在反馈,因此这需要估计用于血管热负荷的局部组织条件。但是,由于本发明使用高导热性探针和冷冻剂,因此在甚至初始“黏附冷冻”阶段(即用于在冰形成最少的情况下将探针固定在组织中的短的非消融性冷循环)过程中的组织反馈也可用于定性和预测随后的总体冷冻响应。在一个实施方案中,血管周和灌注效应两者,以及肿瘤和邻近器官二者的导热性和热容量的组织一致性参数,都在第一次冷冻开始前进行推测。因此,靶组织中探针的真实热负荷状况或 ΔT 将验证治疗计划的任何计算机模拟,从而允许在开始第一次冷冻循环之前对治疗计划进行部分校正。然而,即使是这种校正液不能将冷冻过程中组织特征的变化完全考虑在内。

[0061] 在冷冻过程中,通过使用各个探针热负荷特征的组织反馈参数来平衡探针功率需求和调整它们的相关冷冻时间。当冰形成时,所有初始组织假设将显著变化,然后所述冰的形成封闭了微血管系统,并进一步改变局部组织的导热性。在本发明的一个实施方案中,对探针功率需求进行自动连续调整,以维持“平衡的”冷冻,由此所有探针都被驱动,以获得在整个肿瘤中产生细胞毒性组织温度的总体目标。本发明还包括例如手动调节探针功率、位置、数量等。

[0062] 注意到通过自动化程序管理这些多个探针随时间的变化将容易得多。该程序可以只需要对肿瘤边缘至每个探针的距离(即根据“1-2规则” $<1\text{cm}$)和肿瘤中间附近的最终探针间距离进行附加成像测定。然后来自冷冻探针的热负荷反馈将根据长度、根据强度、根据需要来推动致死性冰超出所有估计的肿瘤边缘之外。因此,通过根据每个探针周围的组织响应的 ΔT 特征优化探针的功能性能力,可以更快地完成整个冷冻方案。

[0063] 除了上面描述的步骤之外,通过保护邻近的关键组织免于热损伤,可以进一步提高安全性。目前,这可以由医生在冰的边缘发展到附近的肠、神经或其他关键结构之前注射流体例如盐水或放置气球,来“即时地”进行。然而,当前的技术有些不太理想,因为它们极大依赖于手动操作的医生的“即时处理”技巧。相反,本发明通过提供各种输入和自动安

全措施改进了热消融过程。具体来说,在本发明的一个实施方案中,保护装置与监测系统相连,并用作治疗计划系统的附加输入参数作为自动安全特点。例如,注射针头上的热电偶能够提供热输入,其然后只有在达到某个温度(例如 $<10^{\circ}\text{C}$)时,才启动加温盐水(例如 $37\text{--}42^{\circ}\text{C}$)的间歇和/或连续注射。这种注射将适当扩展冰球与关键结构之间的空间,升高热电偶处的温度。然后该反馈回路将关闭注射。

[0064] 如果使用多个这样的传感器/探针“加热器”,也可以设想针头本身既作为感应元件也作为加热元件,以提供对抗冰前进的保护性屏障。这些探针能够直接加热(例如电加热)或以多功能方式使用内部循环加热流体,以便在需要时可以将流体切换成冷冻剂。

[0065] 本发明的一个独特诊断特点在于保护针头也可以使用热差帮助定性消融区(例如诊断手段)外的组织。也就是说,可以在针头-传感器-探针中正在循环的温热液体的甚至短暂的脉冲之间造成热差,以避免周围组织受到热自身的损伤。当需要冷冻剂的短暂诊断脉冲时,这也可以使用循环冷冻剂来进行,所述短暂诊断脉冲也帮助将针头-传感器-探针“黏附”在位。如果在外周位置需要更大的冷冻能力,这种多功能探针也能切换到治疗设置(例如以更大的功率和持续时间使用更冷的冷冻剂)。同样地,装置的热设置可以通过将探针周围的局部加热增加到 $>60^{\circ}\text{C}$ 并持续 $\sim <1\text{min}$ 以提供凝结,来提供治疗特点。这也可以构思在每个冷冻探针中,使其不仅具有融化功能以在消融完成后释放冷冻探针,而且在探针抽出时也使穿刺路径凝结。

[0066] 本发明的另一个实施方案包括将组织响应的 ΔT 特征用于自动冷冻控制,以帮助做出放置其他探针或重新调整现有探针的当前方位和配置的决定。本实施方案包括在实施冷冻期间或之后分析 ΔT 特征的步骤。例如,对一个或多个探针的 ΔT 特征进行分析以寻找:(1)所保持的不成比例高的初始 ΔT , (2)比预期(或按照计划特征所计划的)更慢的冰形成或更缓的 ΔT 斜率,和/或(3)在低 ΔT 下不能达到稳态。在分析或比较 ΔT 特征后,本实施方案包括但不限于在融化阶段中重新调整探针位置,和/或添加其他探针以帮助克服热负荷并实现该肿瘤区域的完全消融。此外,方法可以重复以施加额外的冷冻,直到最终,最后的冷冻状态与预计或计划的 ΔT 特征匹配或汇合,并使医生和患者相信靶肿瘤已执行充分消融。可以利用使用软件程序的优化技术,以最小化函数值,即最小化特征之间的差异。

[0067] 在本文中引用的所有出版物、专利和专利申请以其全文引为参考。

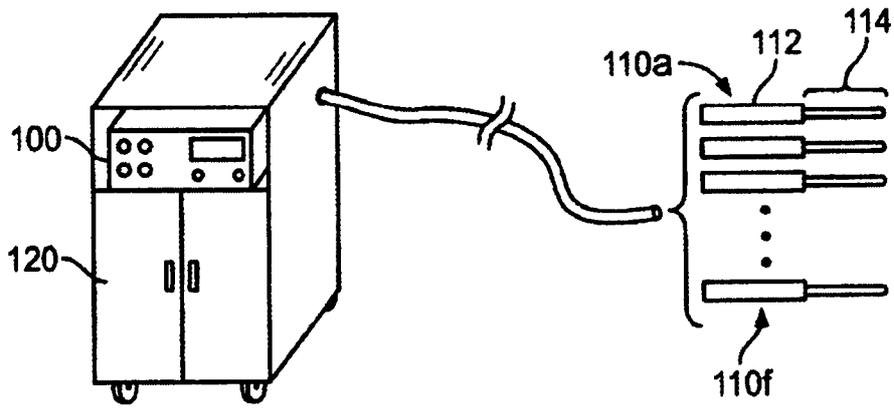


图 1a

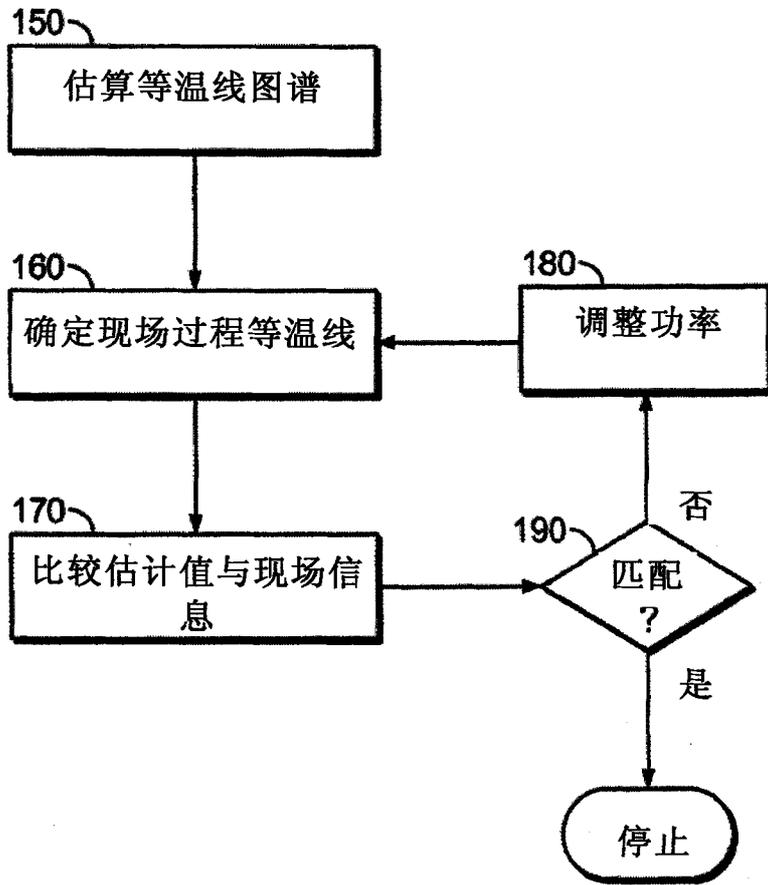


图 1b

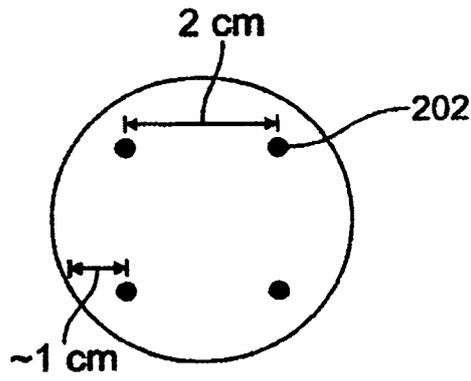


图 2a

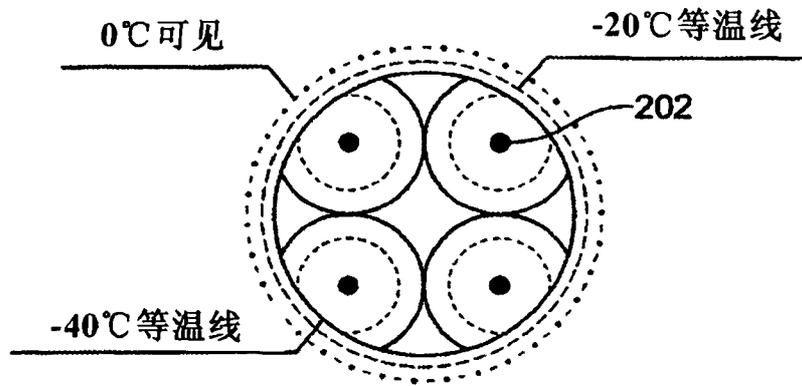


图 2b

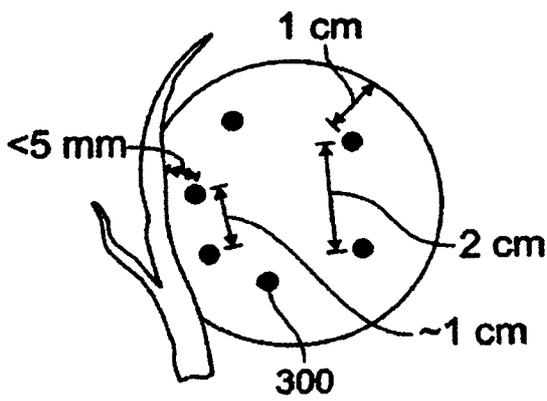


图 3a

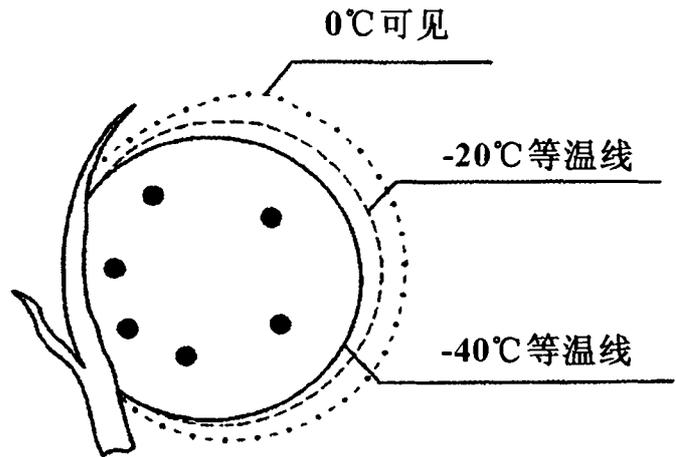


图 3b

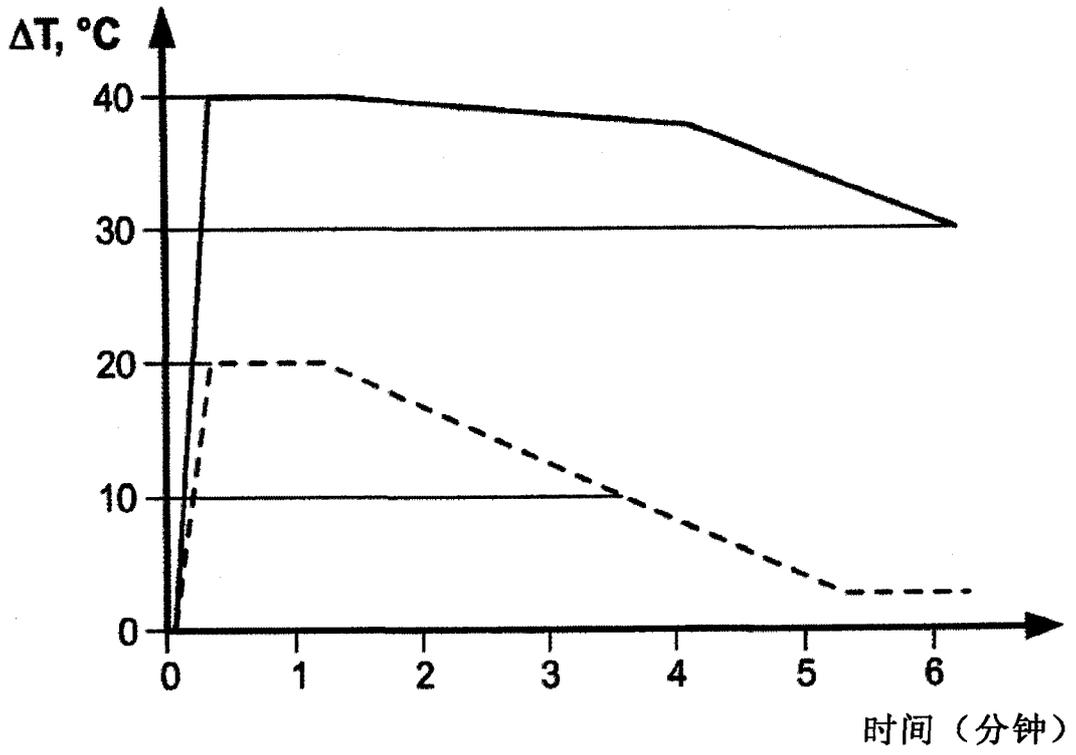


图 4a

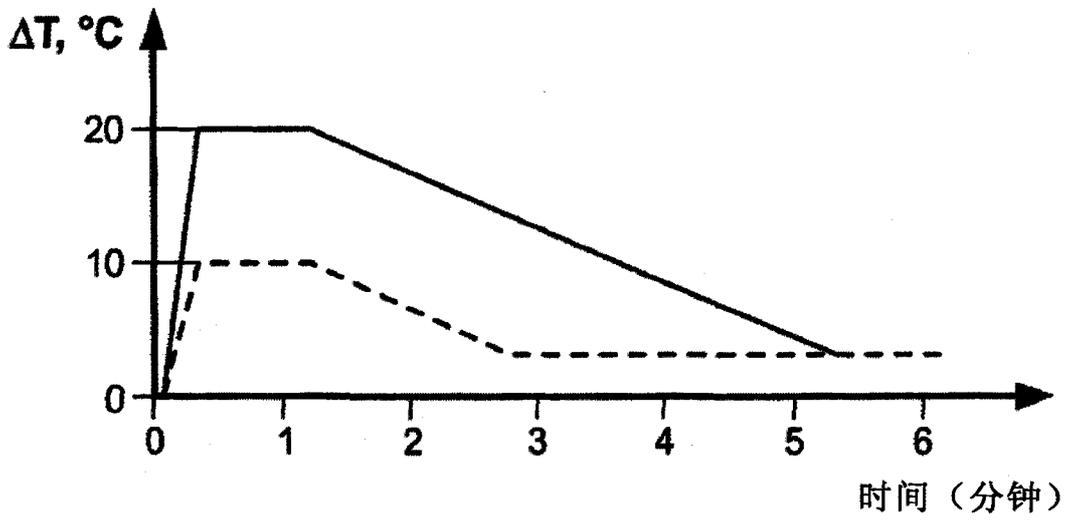


图 4b

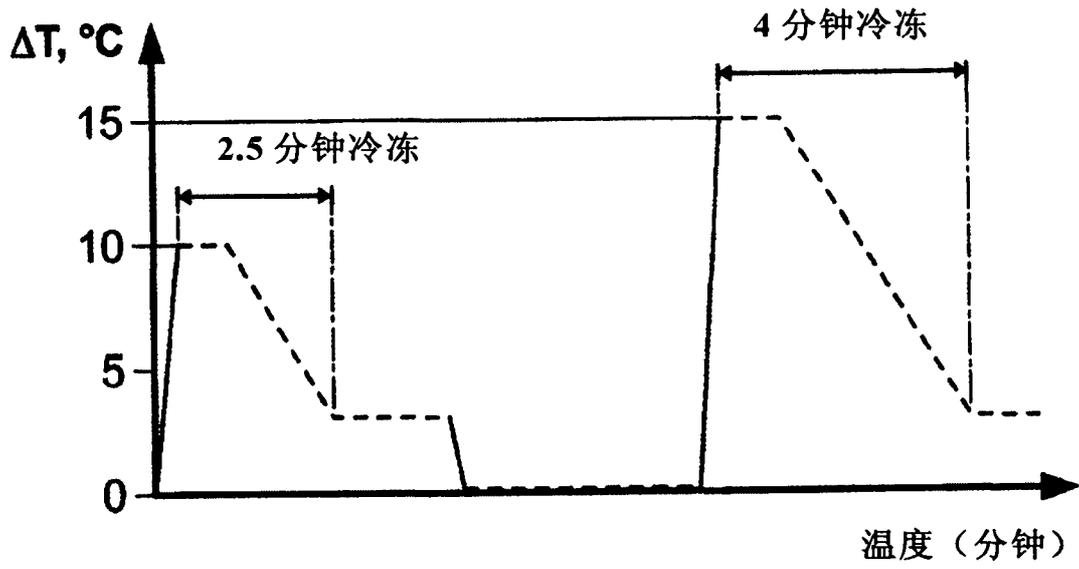


图 5

专利名称(译)	基于等温线的组织消融控制系统		
公开(公告)号	CN102264315B	公开(公告)日	2015-09-23
申请号	CN200980152419.6	申请日	2009-12-21
[标]申请(专利权)人(译)	克莱米迪克斯有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	克莱米迪克斯有限责任公司		
当前申请(专利权)人(译)	克莱米迪克斯有限责任公司		
[标]发明人	阿莱克谢巴布金 彼得利特拉普		
发明人	阿莱克谢·巴布金 彼得·利特拉普		
IPC分类号	A61B18/02		
CPC分类号	A61B2019/524 A61B19/50 A61B2018/0212 A61B19/5225 A61B19/54 A61B18/02 A61B2018/00714 A61B2018/0262 A61B2018/00577 A61B2018/00744 A61B2019/5236 A61B2018/00642 A61B2018/ /00797 A61B2017/00084 A61B2019/5276 A61B34/10 A61B90/39 A61B2090/374 A61B2090/3762 A61B2090/378		
代理人(译)	张颖		
优先权	61/203313 2008-12-23 US		
其他公开文献	CN102264315A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种使用至少一个冷冻探针治疗生物组织的系统和方法，其控制施加到组织的能量。本发明从沿着低温液体路径的位置接收现场过程数据例如温度信息，并基于过程数据计算过程特征或分布图。在一个实施方案中，计算了立体等温线。将过程特征与根据以前获取的图像数据和从模型获得的温度梯度估算值而得到的计划特征进行比较。系统和方法被进一步设计成根据计划数据与过程数据的分析来自动调节功率的施加。

