



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110868910 A

(43)申请公布日 2020.03.06

(21)申请号 201880029241.5

(22)申请日 2018.03.03

(30)优先权数据

62/466,615 2017.03.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/020810 2018.03.03

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/161061 EN 2018.09.07

(71)申请人 麻省理工学院

地址 美国马萨诸塞州

申请人 伯莱翰女子医院公司

(72)发明人 格雷戈里·詹姆斯·埃克基安

迈克尔·J·奇马

罗伯特·科马克 拉里萨·李

埃胡德·耶路汉姆·施密特

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 牟静芳 郑霞

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/055(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

G01R 33/50(2006.01)

G01R 33/56(2006.01)

A61B 5/1473(2006.01)

A61N 5/10(2006.01)

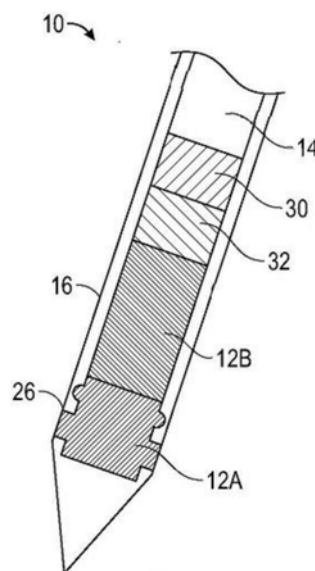
权利要求书4页 说明书15页 附图9页

(54)发明名称

用于定量监测体内肿瘤氧合的方法和系统

(57)摘要

提供了一种氧传感器,该氧传感器用于在部署或植入组织部位时测量溶解氧浓度。氧传感器包括用于氧的固态造影剂。氧传感器被配置为当经受基于磁共振的方法时指示组织的溶解氧浓度。氧传感器可用于标测肿瘤氧合水平并用于近距离放射治疗的适应性计划。



1. 一种用于监测患者体内肿瘤氧合的方法,所述方法包括:
将至少一个氧传感器单元插入到位于所述患者体内的肿瘤的第一选定子体积中,所述氧传感器单元包括导管和第一量的用于氧的固态造影剂;
利用磁共振(MR)评估所述至少一个氧传感器单元的MR特性;以及
基于所述评估的MR特性和校准曲线,对所述肿瘤的所述第一选定子体积中的氧水平进行量化。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述MR特性是所述至少一个氧传感器单元中的质子的MR弛豫时间(T_1)。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述MR特性使用磁共振成像(MRI)来获取。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述导管包括透氧的环形管,其中设置了所述第一量的用于氧的固态造影剂。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述用于氧的固态造影剂包括分散或以其他方式机械截留在化学交联的硅酮弹性体基质中的液相硅酮。
6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述环形管包括基本上不透氧的侧壁,以及穿过所述侧壁的远端区域的一个或多个孔口,氧可以通过所述一个或多个孔口扩散以到达所述固态造影剂。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述用于氧的固态造影剂包括分散或以其他方式机械截留在化学交联的硅酮弹性体基质中的液相硅酮。
8. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述导管包括具有外表面的刚性主体,所述第一量的用于氧的固态造影剂固定在所述外表面上,所述刚性主体任选地包括内部通道,所述内部通道被配置为接收放射源和/或容纳用于进行MR测量的线圈。
9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述用于氧的固态造影剂包括分散或以其他方式机械截留在化学交联的硅酮弹性体基质中的液相硅酮。
10. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述用于氧的固态造影剂包括分散或以其他方式机械截留在化学交联的硅酮弹性体基质中的液相硅酮。
11. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述至少一个氧传感器单元的所述导管包括多个离散量的用于氧的固态造影剂。
12. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其进一步包括将第二氧传感器单元插入到所述肿瘤的第二选定子体积中,所述第一和第二子体积为彼此不同的体积,其中所述第二氧传感器单元包括第二量的用于氧的固态造影剂。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述第二氧传感器单元包括第二导管,所述第二量的用于氧的固态造影剂固定在所述第二导管上或其中。
14. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中总共有四到二十个所述氧传感器单元被插入到所述肿瘤和周围组织中。
15. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述至少一个氧传感器单元的大小设计为接收放射源穿过其中。
16. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述导管为环形管,所述环形管具有延伸穿过其中的、大小设计为接收放射源的内部通道。
17. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述导管为环形管,所述环形管具有

延伸穿过其中的、大小设计为容纳用于进行MR测量的线圈的内部通道。

18. 根据权利要求1所述的方法, 其中:

磁共振成像用于评估所述至少一个氧传感器单元中质子的MR弛豫时间 (T_1);

对所述肿瘤的所述第一选定子体积中的所述氧水平进行量化基于评估的MR弛豫时间和校准曲线; 并且

所述肿瘤的所述第一选定子体积中的量化的氧水平用于选择或调节对所述肿瘤进行的高剂量率近距离放射治疗。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述导管包括环形管, 所述环形管具有在封闭的远端处终止的管腔, 并且所述用于氧的固态造影剂设置在所述远端附近区域的所述管腔中。

20. 根据权利要求19所述的方法, 其中所述环形管包括具有一个或多个孔口的侧壁, 所述一个或多个孔口定位成允许氧扩散通过其中并接触所述固态造影剂。

21. 根据权利要求18至20中任一项所述的方法, 其中所述用于氧的固态造影剂包括第一硅酮组合物和第二硅酮组合物, 其中所述第一硅酮组合物和所述第二硅酮组合物彼此不同。

22. 一种治疗患者实体瘤的方法, 所述方法包括:

选择性地多个氧传感器单元直接放置到所述肿瘤和/或周围组织中, 所述氧传感器单元包括导管和用于氧的固态造影剂;

选择性地多个放射源导管直接放置到所述肿瘤和/或周围组织中, 以进行高剂量率近距离放射治疗; 以及

通过利用MRI评估所述用于氧的固态造影剂中质子的MR弛豫时间 (T_1) 来测量与所述用于氧的固态造影剂有关的氧水平, 其中所述测量是在所述高剂量率近距离放射治疗之前、期间和/或之后进行。

23. 根据权利要求22所述的方法, 其中基于测量的肿瘤子体积的缺氧来调节所述高剂量率近距离放射治疗的剂量。

24. 根据权利要求22所述的方法, 其中基于测量的高于肿瘤子体积的平均氧含量, 将所述高剂量率近距离放射治疗的剂量调节为在所述肿瘤子体积中少于针对所述肿瘤的平均剂量。

25. 根据权利要求22所述的方法, 其中基于测量的低于肿瘤子体积的平均氧含量, 将所述高剂量率近距离放射治疗的剂量调节为在所述肿瘤子体积中多于针对所述肿瘤的平均剂量。

26. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述调节包括改变所述多个放射源导管中的一个或多个内的放射源的相对位置和/或时间, 以便增加在其中测量到缺氧的所述肿瘤子体积中的放射剂量。

27. 根据权利要求22所述的方法, 其中所述选择性地放置所述氧传感器单元和所述放射源是经MR引导的。

28. 根据权利要求22所述的方法, 其中十到二十个所述放射源导管被选择性地直接放置到所述肿瘤和/或周围组织中。

29. 根据权利要求22所述的方法, 其中在所述近距离放射治疗期间进行两到七次时间

上间隔开的氧测量。

30. 根据权利要求22至29中任一项所述的方法,其中所述患者已经被诊断患有宫颈癌、前列腺癌、子宫内膜癌或原发性阴道癌,并且其中所述实体瘤与所诊断出的癌相关。

31. 一种用于监测体内组织氧合的医疗装置,其包括:

导管,所述导管至少具有一个远端部分,所述远端部分被配置用于插入患者体内的组织中;和

一个或多个单位的用于氧感测的固态造影剂,

其中所述导管包括:(i) 透氧的环形管,其中设置了所述一个或多个单位的用于氧感测的固态造影剂,(ii) 部分透氧的环形管,其中设置了所述一个或多个单位的用于氧感测的固态造影剂,(iii) 外表面,其上固定了所述一个或多个单位的用于氧感测的固态造影剂,或者(iv),所述(iv)为(i)、(ii)和(iii)的组合。

32. 根据权利要求31所述的医疗装置,其具有两个或更多个单位的所述用于氧的固态造影剂并且所述两个或更多个单位彼此间隔开至少约1mm。

33. 根据权利要求31所述的医疗装置,其中所述导管包括环形管,所述环形管具有在封闭的远端处终止的管腔,并且所述用于氧的固态造影剂设置在所述远端附近区域的所述管腔中。

34. 根据权利要求31所述的医疗装置,其中所述环形管包括具有一个或多个孔口的侧壁,所述一个或多个孔口被定位成允许氧扩散通过其中并接触所述固态造影剂。

35. 根据权利要求33或34所述的医疗装置,其中所述环形管包括内部通道,所述内部通道被配置为接收放射源和/或容纳用于进行MR测量的线圈。

36. 根据权利要求31至35中任一项所述的医疗装置,其中所述用于氧的固态造影剂包括第一硅酮组合物和第二硅酮组合物,其中所述第一硅酮组合物和所述第二硅酮组合物彼此不同。

37. 根据权利要求36所述的医疗装置,其中所述用于氧感测的固态造影剂包括分散或以其他方式机械截留在化学交联的硅酮弹性体基质中的液相硅酮。

38. 一种用于治疗患者实体瘤的系统,其包括:

具有多个孔的对准模板;和

两个或更多个氧传感器单元,其中每个氧传感器单元:(i) 包括一个或多个单位的用于氧感测的固态造影剂,(ii) 是至少具有被配置为插入患者体内组织中的远端部分的导管,以及(iii) 被配置用于穿过所述多个孔中的相应一个。

39. 根据权利要求38所述的系统,进一步包括:

一个或多个施加器,其中每个施加器:(i) 被配置为递送放射源,(ii) 至少具有被配置为插入所述患者体内组织中的远端部分,以及(iii) 被配置用于穿过所述多个孔中的相应一个。

40. 一种用于监测患者体内肿瘤氧合的方法,所述方法包括:

将至少一个氧传感器单元插入到位于所述患者体内的肿瘤的第一选定子体积中,所述氧传感器单元包括导管和第一量的用于氧的固态造影剂;

利用MR评估所述至少一个氧传感器单元中质子的MR弛豫时间;

确定定性氧评估方法的定量参考点;以及

至少部分基于所述定量参考点,确定用所述定性氧评估方法测量的所述肿瘤的一个或多个子体积中的定量氧水平。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述定性氧评估方法基于血氧依赖性MRI。

42. 根据权利要求40所述的方法,其中所述定性氧评估方法基于组织氧依赖性MRI。

43. 根据权利要求40所述的方法,其中所述定性氧评估方法基于正电子发射断层扫描。

用于定量监测体内肿瘤氧合的方法和系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年3月3日提交的美国临时专利申请第62/466,615号的优先权，其通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 实体瘤的标志是组织氧含量降低。该作用归因于肿瘤脉管系统的破坏和快速生长的肿瘤对氧的较大需求。肿瘤缺氧与化学和放射抗性、转变为更具侵略性的细胞表型、形成转移以及大体上患者的不良预后有关。在多种癌症中，包括宫颈癌、前列腺癌和头颈癌在内，均已观察到缺氧与不良临床结果之间的关联。

[0004] 克服肿瘤缺氧的不良预后和其他不利特征的尝试集中于针对缺氧的化学治疗药物、努力诱导肿瘤再氧合以及递送增大的放射剂量来克服由缺氧引起的抗性。在缺氧条件下对放射疗法的抗性是由于DNA在无氧条件下自我修复的能力在放射治疗期间受损所致。先前的放射生物学建模结果表明，与在氧合程度更高的肿瘤中利用较低的剂量相比，在缺氧肿瘤中利用增大的放射剂量可以达到相同的治疗效果。

[0005] 尽管有大量的临床数据表明缺氧的负面影响，但由于缺乏适当的氧测量技术，克服缺氧的技术在临床上的效果仍然有限。有关肿瘤缺氧及其对放射疗法影响的许多历史数据是通过艾本德氧电极 (EOE) (一种电化学氧探针) 收集的。EOE的主要有益效果是能够实现绝对氧测量的能力。但是，这种探针此后已停止使用。尽管可以使用EOE，但由于每次测量都需要重新插入探针，其在临床上的广泛使用受到了限制。很难接近不在身体表面附近的肿瘤，并且它与许多癌症患者首选的成像方式MRI并不兼容。此后，体内氧感测的重点已转向跟踪内源性标记物和基于成像的方法。研究最充分的缺氧标志物之一是缺氧诱导因子1 (HIF-1 α)，它是一种调节细胞对缺氧反应的转录因子，通常通过免疫测定法在血清或组织中进行测量。这种标志物并不总是与肿瘤氧合相关，并且可能由于非缺氧触发因素而被上调。最常见的成像选项包括磁共振成像 (MRI) 和正电子发射断层扫描 (PET)。最有名的基于磁共振的方法是组织氧水平依赖性 (TOLD) MRI，一种对更有名的血氧水平依赖性 (BOLD) MRI的组织模拟。由于具有生理运动和组织-空气界面的不良性能特征，该方法在临床上并未得到广泛使用。基于PET的氧测量选项涉及使用¹⁸F-氟硝基咪唑，它是一种对放射性氧敏感的示踪剂。当标测肿瘤氧含量并与解剖特征共配准时，PET的空间分辨率有限。由于需要在每次成像过程中重新施用放射性示踪剂，因此用PET重复进行氧测量也可能会造成混淆。通过将PET数据与MRI或计算机断层扫描 (CT) 相结合，可以改善这种分辨率不足的问题，但是结果仍然不足以实现临床应用。

[0006] 高剂量率间质近距离放射治疗 (HDR-近距离放射治疗) 与可行的氧测量方法相结合，使医师能够基于不同肿瘤子体积中的氧含量来调节肿瘤内的放射剂量分布。HDR间质应用在体外放射治疗 (通常通过敏化化疗进行) 后进行，以缩小初始肿瘤的体积并治疗微转移性疾病。之后，HDR近距离放射治疗将高适形的增强剂量递送给残余肿瘤的局部区域。基于Ir-192近距离放射治疗源的物理特性，邻近的正常组织结构，例如膀胱、直肠和乙状结肠的

剂量会迅速下降。通常,用于宫颈的HDR间质近距离放射治疗涉及在肿瘤内和肿瘤周围放置12至16个空心圆柱锥体管(导管)。对放射性同位素进行编程,通过使用远程后装机以可变的源位置和时间(通常为每个位置几秒钟)遍历到每个单独的导管中。经过10至15分钟的治疗后,即可递送所需的剂量分布。对于宫颈癌患者,在住院环境中,HDR间质近距离放射治疗最常见的是每天两次,持续2至3天,尽管在选取的情况下,也可进行多次门诊治疗。每次近距离放射治疗都可以通过优化处方剂量的肿瘤覆盖范围和限制对正常组织结构的剂量来调整递送剂量,以确保最大的治疗效果,并且由此降低晚期放射并发症的风险。通过HDR近距离放射治疗有效克服肿瘤缺氧应利用空间分辨率、长期空间稳定性以及与现有临床实践的兼容性来影响定量氧测量结果。

[0007] 由于对盆腔肿瘤和周围正常组织的优异软组织分辨率,MRI正在成为HDR近距离放射治疗应用和计划的首要成像方式。此外,术中程序套件可用于在MRI引导下快速准确地放置导管。可以在治疗过程中的多个时间点执行串行MRI成像,以评估肿瘤反应并允许修改放射计划,也称为适应性计划。

[0008] 因此,期望提供一种允许在治疗期间准确估计缺氧肿瘤区域的基于MRI的方法。还希望提供一种可以与放射肿瘤学中新兴的图像引导近距离放射治疗实践相结合的基于MRI的方法及其装置和系统。

发明内容

[0009] 在一个方面,提供了用于监测患者体内肿瘤氧合的方法。在一些实施例中,该方法包括:(i)将至少一个氧传感器单元插入到位于患者体内的肿瘤的第一选定子体积中,该氧传感器单元包括导管和第一量的用于氧的固态造影剂;(ii)利用磁共振(MR)评估至少一个氧传感器单元的MR特性;以及(iii)基于评估的MR特性和校准曲线,对肿瘤的第一选定子体积中的氧水平进行量化。该方法可以进一步包括将第二氧传感器单元插入到肿瘤的第二选定子体积中,第一和第二子体积为彼此不同的体积,其中第二氧传感器单元包括第二量的用于氧的固态造影剂。在一些实施例中,总共有四到二十个氧传感器单元被插入到肿瘤和周围组织中。MR特性可以是至少一个氧传感器单元中的质子的MR弛豫时间(T_1),并且MR特性可以使用磁共振成像(MRI)来获取。

[0010] 在方法的特定实施例中,磁共振成像用于评估至少一个氧传感器单元中质子的MR弛豫时间(T_1);对肿瘤的第一选定子体积中的氧水平进行量化基于评估的MR弛豫时间和校准曲线;以及肿瘤的第一选定子体积中的量化的氧水平用于选择或调节对肿瘤进行的高选定剂量率近距离放射治疗。

[0011] 在另一个实施例中,用于监测患者体内肿瘤氧合的方法包括:(i)将至少一个氧传感器单元插入到位于患者体内的肿瘤的第一选定子体积中,该氧传感器单元包括导管和第一量的用于氧的固态造影剂;(ii)利用MR评估至少一个氧传感器单元中质子的MR弛豫时间;(iii)确定定性氧评估方法的定量参考点;以及(iv)至少部分基于定量参考点,确定用定性氧评估方法测量的肿瘤的一个或多个子体积中的定量氧水平。在各种实施例中,定性氧评估方法可以基于血氧依赖性MRI、组织氧依赖性MRI或正电子发射断层扫描。

[0012] 在另一方面,提供了通过使用测量的肿瘤氧合治疗患者实体瘤的改进方法。在一些实施例中,该方法包括:(i)选择性地将多个氧传感器单元直接放置到肿瘤和/或周围组

织中,该氧传感器单元包括导管和用于氧的固态造影剂;(ii)选择性地多个放射源导管直接放置到肿瘤和/或周围组织中以进行高剂量率近距离放射治疗;以及(iii)通过利用MRI评估用于氧的固态造影剂中质子的MR弛豫时间(T_1),来测量与用于氧的固态造影剂有关的氧水平,其中所述测量在高剂量率近距离放射治疗之前、期间和/或之后进行。

[0013] 例如,高剂量率近距离放射治疗的剂量可以基于测量的肿瘤子体积的缺氧来调节。该调节可以包括改变多个放射源导管中的一个或多个内的放射源的相对位置和/或时间,以便增加在其中测量到缺氧的肿瘤子体积中的放射剂量。

[0014] 在另一方面,提供了用于监测体内组织氧合的医疗装置。在一些实施例中,该装置包括:导管,该导管至少具有一个远端部分,该远端部分被配置用于插入患者体内的组织中;和一个或多个单位的用于氧感测的固态造影剂,其中导管包括:(i)透氧的环形管,其中设置了一个或多个单位的用于氧感测的固态造影剂,(ii)部分透氧的环形管,其中设置了一个或多个单位的用于氧感测的固态造影剂,(iii)外表面,其上固定了一个或多个单位的用于氧感测的固态造影剂,或者(iv),其为(i)、(ii)和(iii)的组合。用于氧的固态造影剂可以包括第一硅酮组合物和第二硅酮组合物,其中第一硅酮组合物和第二硅酮组合物彼此不同。例如,用于氧感测的固态造影剂可以包括分散或以其他方式机械截留在化学交联的硅酮弹性体基质中的液相硅酮。

[0015] 在一些实施例中,导管包括环形管,环形管具有在封闭的远端处终止的管腔,并且用于氧的固态造影剂设置在远端附近区域的管腔中。环形管可以包括具有一个或多个孔口的侧壁,该一个或多个孔口被定位成允许氧扩散通过其中并接触固态造影剂。环形管可以包括内部通道,该内部通道被配置为接收放射源和/或容纳用于进行MR测量的线圈。

附图说明

[0016] 现在参考附图,其为示范性的而非限制性的,并且其中相同的元件进行了同样地编号。参考示出本公开的示例的附图进行了详细描述,其中使用相同的附图标记指示相似或相同的项目。本公开的某些实施例可以包括除了附图中所示之外的元件、组件和/或构造,并且在附图中所示的一些元件、组件和/或构造在某些实施例中可以不存在。

[0017] 图1示出了根据本公开的一个实施例的使用MRI评估的氧传感器对组织氧含量的响应。

[0018] 图2示出了氧传感器对组织氧水平变化的体内测量,该变化是由吸入气体从氧到空气的变化引起的。

[0019] 图3示出了当使用压力袖带限制血液流向大鼠肢体时,氧传感器对组织氧含量变化的体内测量。

[0020] 图4A是根据本公开的一个实施例的氧传感器的透视图。

[0021] 图4B是图4A所示的氧传感器的剖视图。

[0022] 图5A是根据本公开的一个实施例的氧传感器在不具有其固态造影剂情况下的透视图。

[0023] 图5B是根据本公开的一个实施例的图5A所示氧传感器在具有其固态造影剂情况下的透视图。

[0024] 图5C是图5A至图5B所示氧传感器的剖视图。

- [0025] 图6A是根据本公开的另一实施例的氧传感器在不具有其固态造影剂情况下的透视图。
- [0026] 图6B是根据本公开的另一实施例的图6A所示氧传感器在具有其固态造影剂情况下的剖视图。
- [0027] 图7A是根据本公开的另一实施例的氧传感器的透视图。
- [0028] 图7B是根据本公开的另一实施例的图7A中所示的氧传感器的剖视图。
- [0029] 图8A是根据本公开的一个实施例的对准模板的透视图,该对准模板具有多个延伸穿过其中的导管。
- [0030] 图8B是根据本公开的一个实施例的放置在对准模板的串联通道中的硅酮导管的透视图。
- [0031] 图9是根据本公开的一个实施例的曲线图,其示出氧传感器对氧传感器周围环境中的氧含量的变化的响应速率。
- [0032] 图10是示出了插入到目标组织部位中的多个氧传感器的图像,该多个氧传感器紧邻插入到目标组织中的多个近距离放射治疗植入物并在它们之间。
- [0033] 图11A是根据本公开的另一实施例的氧传感器的透视图。
- [0034] 图11B是根据本公开的另一实施例的图11A中所示的氧传感器的剖视图。
- [0035] 图12是对一对氧传感器的MRI扫描。

具体实施方式

[0036] 提供了一类新型的氧传感器,用于通过包括磁共振成像(MRI)的磁共振测量来测量氧含量,非常适合医疗应用。氧传感器通常包括一个或多个单位的用于氧的固态造影剂(SSCA),其可通过MRI进行测量。如本文所使用的关于固态造影剂的术语“固态”是指至少具有固相而无需支撑即可保持其结构的材料或材料组合。

[0037] 氧传感器能够区分周围环境,例如患者的组织中不同的溶解氧浓度,并对环境氧合条件的变化,例如周围环境中氧水平的降低或升高作出响应。氧量化可以通过测量氧传感器中质子,特别是固态造影剂中质子的MRI弛豫时间(例如 T_1)来实现。多指数拟合可用于分离固态造影剂的不同成分,或者通过调整MRI的设置和数据采集过程中分离出感兴趣的成分。 T_1 表示在MRI扫描期间质子在激发到较高能级后返回其平衡量子态的持续时间。在实施例中,氧传感器及其使用方法可以利用对与溶解氧相接触的感测介质的NMR弛豫率的直接测量。

[0038] 固态造影剂可以是基于硅酮的,从而使得固态造影剂是完全被动的并且可以使用MRI测量。由于硅酮的疏水性,硅酮可以限制生物材料进入造影剂,这可以确保进行准确的氧测量并保护氧传感器免受污染。硅酮的弛豫时间受材料中存在的氧浓度的影响,其影响方式类似于通常与MRI一起使用的传统钆(Gd)造影剂改变组织弛豫时间的方式。分子氧和Gd造影剂均是顺磁性的。这些材料的顺磁性质可以用作弛豫阱,并随着其浓度的增加而加快弛豫过程。可以基于预定的、独立于应用的校准曲线将测量的弛豫时间转换为氧分压。

[0039] 基于硅酮的固态造影剂可以具有化学交联的聚合物基质,该聚合物基质允许其形成许多不同的形状或其他医疗设备集成。可以将基于硅酮的固态造影剂放置在组织内,并且交联特性可以使固态造影剂能够保持在放置部位,从而允许在相同的组织位置重复进

行氧测量。当跟踪肿瘤缺氧的进展时,因为与肿瘤缺氧相关的时间和空间变异性,在相同的位置重复采样可能是重要的。

[0040] 氧传感器和固态造影剂可以具有高的氧溶解度和渗透性,这允许氧传感器和固态造影剂对组织氧含量的波动作出快速响应。在实施例中,当氧含量在10分钟内从0mmHg (0% O₂) 变为160mmHg (21% O₂) 时,氧传感器和固态造影剂可以重新平衡,并且这种快速响应可以用于测量肿瘤内的急性缺氧。

[0041] 氧传感器或其一部分可以部署在患者的组织部位附近或患者的组织部位内部。术语“患者”通常是指人类,尽管在某些应用中,其他哺乳动物也可以被视为患者。氧传感器或其一部分可以植入患者体内。如本文中所使用的,术语“可部署的”和“可植入的”分别指被配置用于部署和植入的装置。部署可能是临时性的,例如大约几分钟或几小时。部分植入的氧传感器意味着氧传感器装置的第一部分经皮或从解剖孔延伸出患者,而氧传感器装置的第二部分不经皮或从解剖孔延伸出患者。完全植入的氧传感器意味着氧传感器设备中没有一部分经皮或从解剖口延伸出患者。

[0042] 氧传感器可以制成各种形状和大小,并且可以设计成便于植入的形状。氧传感器可用于治疗宫颈、前列腺、乳腺、皮肤、脑、眼、头颈部(例如嘴唇、口底、舌、鼻咽和口咽)、呼吸道(例如气管和支气管)、消化道(例如食道、胆囊、胆管、直肠、肛门)、泌尿道(例如膀胱、尿道、阴茎)、女性生殖道(例如子宫、阴道、外阴)以及软组织的癌症,并且可以调整大小和形状,以部署和/或植入于这些组织部位中的任何一个。

[0043] 氧传感器可以通过外科手术或医学程序暴露于或引入受试者的身体,并且可以在该程序之后保持在那里(例如,永久植入物)。例如,氧传感器的大小和形状可以设计成可被部署或植入人或动物的体内,并保持部署或植入一段时间,例如2天或更长时间。氧传感器通常具有合适的无菌性、生物相容性以及物理和/或化学完整性,以在氧传感器的预期使用期限内被部署或植入并保持部署或植入。

[0044] 氧传感器可以包括,或者是生物相容的细长装置,例如导管或针,具有与之可操作地关联(例如直接附接或设置在其中)的一个或多个单位的固态造影剂。固态造影剂可以是,或包括作为用于氧的磁共振造影剂的感测材料,并且氧传感器可以被配置为当经受基于磁共振的方法时指示周围组织或环境的溶解氧浓度。固态造影剂可以设置在细长装置的外表面上、细长装置的内部(当外表面部分可透氧且包含用于氧扩散的路径时),或它们的组合。

[0045] 本文还提供了使用氧传感器监测患者体内或体外组织氧合的方法。用于监测组织氧合的方法可以包括在患者的组织部位处部署氧传感器,并且之后使组织部位经受电磁辐射,并采用基于磁共振的方法来分析组织中的溶解氧浓度。也就是说,该方法可以测量患者组织中的溶解氧浓度。氧传感器可以经受重复测量。可以在感兴趣的特定目标组织部位处部署或植入氧传感器,以允许对特定部位进行测量和分析。氧传感器可以部署在各种类型的患者或受试者中,包括人类或其他哺乳动物。

[0046] 还提供了治疗患者肿瘤的方法。用于治疗的方法可以包括在患有肿瘤的患者组织部位处部署氧传感器,通过基于磁共振的方法测量组织部位的氧浓度,以及进行放射治疗(例如外粒子束或近距离放射治疗)以至少部分基于所测量的氧浓度来治疗肿瘤。用于治疗的方法可以包括基于在组织部位处所测量的氧浓度,根据患者的需要来定制近距离放射

治疗。例如，确定为缺氧的肿瘤子体积可能需要逐步提高放射剂量以用于有效治疗，而临床医生可以调整治疗导管（它们是暂时包含放射源的装置）在组织部位处的放置，从而使得更多的治疗导管邻近肿瘤和/或选择性地增加由邻近肿瘤的缺氧区域的特定治疗导管所递送的放射剂量。

[0047] 氧传感器

[0048] 提供氧传感器以用于测量体内或体外组织的氧水平。氧传感器或其一部分可以部署在患者的组织部位附近或患者的组织部位内部。氧传感器或其一部分可以植入患者体内。氧传感器可以用于重复测量组织部位处的溶解氧水平。

[0049] 可以将氧传感器配置为与基于标准磁共振的光谱法一起使用。如本文所使用的，术语“基于磁共振的光谱法”和“基于磁共振的方法”广泛地指其中为了表征的目的，使材料（例如存在于组织部位处的材料）经受电磁辐射的分析和测量技术。特别地，该术语涵盖其中将磁场施加到材料并且测量或观察施加的磁场对材料的影响的分析技术，并且包括诸如¹H NMR（氢-1核磁共振）和MRI（磁共振成像）的技术。尽管不限于基于¹H NMR的技术，但由于可以轻松访问设备、适当的脉冲序列和软件，这是一种便捷的方法。

[0050] 氧传感器可以包括具有与其相关联的一个或多个单位的固态造影剂的生物相容性细长装置。如本文所用，术语“细长装置”基本上是指能够将固态造影剂定位在体内或体外期望且可操作的位置的任何狭窄的细长结构，并且包括细长管状装置和细长实心装置。

[0051] 在实施例中，氧传感器包括具有管腔的细长管状装置，例如导管或针，其具有与其可操作地相关联的一个或多个单位的固态造影剂。细长管状装置的插入组织的端部可以敞开或封闭。管腔可以沿着管状装置的长度延伸并且用作通道。管腔的大小可以设计为容纳近距离放射治疗中使用的放射源和/或射频线圈（RF线圈），例如发射、接收或发射-接收线圈。细长管状装置可以是适合人类使用的透氧硅酮封闭式导管。

[0052] 在实施例中，氧传感器包括没有管腔的细长实心装置，例如实心棒，其具有与其可操作地相关联的一个或多个单位的固态造影剂。

[0053] 在实施例中，细长装置由刚性材料制成。在优选的实施例中，细长装置由诸如生物相容性聚合物（例如，ABS）或复合材料的材料制成。可以制成细长装置的合适材料的示例包括：硅酮、硅橡胶、尼龙、聚氨酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）、胶乳、聚酰亚胺、热塑性弹性体、聚醚醚酮（PEEK）或碳纤维。在一些实施例中，有色金属可以形成装置的一部分。细长装置可由旨在给定持续时间内降解或不降解的材料制成，并且在给定测量或一组测量结束时留在组织中或从组织中取出。

[0054] 在实施例中，细长装置由具有高透氧性的生物相容性材料构成。这允许其中可能设置有固态造影剂的细长装置的内部能够与其中放置该细长装置的周围组织迅速地平衡。在实施例中，细长装置由硅酮构成，并且因此具有高的透氧性。

[0055] 在实施例中，细长装置由具有低透氧性或无透氧性的生物相容性材料构成。在这些实施例中，细长装置可以在其中包括一个或多个孔口，为氧扩散并接触设置在细长装置内的固态造影剂提供了通道。例如，可以通过对通孔进行钻削、切割和/或机械加工来修改具有低透氧性的细长装置，以改善到细长装置的透氧性和其内的氧交换。

[0056] 在实施例中，细长装置由固态造影剂构成。例如，固态造影剂可以由适于放置成与组织直接接触的医用级材料制成，因此可能无需将固态造影剂密封在医学认可的装置中，

例如导管或针中。

[0057] 细长装置可在其中具有一个或多个孔口或凹陷。可以例如通过在细长装置上成形、钻削、切割和/或机械加工孔来引入孔口/凹陷。现成的细长装置中可能预先存在孔口。例如,商用导管可以在远端附近包含小孔。

[0058] 孔口/凹陷可以用作接收固态造影剂的贮存器或储库。孔口可以允许固态造影剂沉积到细长装置的内部管腔中。孔口可以提供用于氧扩散通过细长装置的具有低透氧性或没有透氧性的外表面的通道,并扩散到细长装置的内部,细长装置的内部可以包含固态造影剂。在实施例中,细长装置可以具有一个或多个储库,以用于在其外表面上接收固态造影剂。

[0059] 在实施例中,孔口/凹陷部分或全部填充有固态造影剂。在实施例中,用适合于医疗使用的可透氧材料(例如环氧有机硅酮、硅酮粘合剂,或例如PDMS的支撑材料),将孔口/凹陷部分或全部填充或以其他方式进行密封,以允许氧扩散到细长装置的内部,同时还防止患者的组织与细长装置内部所含的固态造影剂之间的接触。在实施例中,孔口未填充固态材料,是中空的。在这些实施例中,孔口可以允许流体生物介质和/或氧进入。

[0060] 氧传感器或细长装置可以具有适合于特定组织部位的直径或宽度。在实施例中,氧传感器或细长装置的直径为从约2.5mm至约3mm,例如约2.7mm。在实施例中,氧传感器或细长装置的直径为从约1.5mm至约2.5mm,例如,约2mm。在实施例中,氧传感器或细长装置的直径为从约0.8mm至约1.2mm,例如,约1mm。

[0061] 氧传感器可以包括一个或多个单位的固态造影剂。固态造影剂可以是适合于感测氧的聚合物制品。固态造影剂可以是或包括作为用于氧的磁共振造影剂的感测材料。如本文所用,术语“用于氧的磁共振造影剂”是指当采用基于磁共振的光谱法时,通过使期望信号增强超出背景分子(即,自然存在于植入部位的分子,例如水分子)所提供的信号,适合于指示材料内溶解氧浓度的材料。例如,用于氧的磁共振造影剂可以具有依赖于溶解氧浓度的自旋晶格弛豫时间(T_1)。在实施例中,在低氧浓度下,特别是在约0%至2%的氧之间,固态造影剂对溶解氧浓度可表现出足够的灵敏度。

[0062] 当用射频(RF)脉冲辐照质子时,质子自旋可以翻转到不同的平面和旋转轴。旋转的这种变化是暂时的,磁矩的方向最终回复到平衡状态。特别地,可以用 T_1 来表征磁矩到初始轴的恢复。由于固有 T_1 是一种材料特性,因此它可以在MRI图像中提供可靠的对比度来源。(固有的 T_1 是材料的特性,但是 T_1 可以通过像钆造影剂或氧的其他物质来改变(如本文情形))。 T_1 图经常在成像应用中用来区分不同的解剖结构。减少周围分子弛豫时间的顺磁性分子或微粒可用于增强 T_1 图的对比度。它们还可以提供一种感应机制。例如,溶解的氧分子是顺磁性的,并且可以减少其周围的水质子(或其他自旋原子)的 T_1 弛豫时间。因此, T_1 值可以取决于溶解氧浓度,并且由此可以通过测量传感器的弛豫时间来确定溶解氧浓度。

[0063] 可以将传感器作为单个体素或多个体素进行测量,来测量传感器的弛豫时间。可以定义某感兴趣区域来确定在拟合中要包括哪些体素(如果有多个体素的话),获取传感器的弛豫时间,来获得氧测量值。可以在拟合之前对体素进行平均以获得弛豫时间,或者可以在基于每个体素的基础上对体素进行平均。

[0064] 可以使用脉冲序列和适合进行定量 T_1 测量的数据采集参数(例如饱和度恢复或反转恢复脉冲序列)来获得弛豫时间的测量值。单个 T_1 测量可包括获取多个反转,以提供足够

的数据来拟合方程式并提取 T_1 值。用于反转恢复脉冲序列的参数可以包括15毫秒的回波时间、3000毫秒的重复时间和2mm的切片厚度。对固态造影剂或传感器的测量可以包括使用一个或多个接收线圈,包括脊柱线圈、身体基质线圈、直肠内线圈或结合在传感器内的线圈。可以采集多个切片或平均切片。可以采集多个切片来确定传感器定位,并且随后测量单个切片来进行采集数据。

[0065] 感测材料可以是或包括具有对氧浓度敏感的磁共振特性的液体或固体化合物。考虑了感测材料的颗粒悬浮液或乳液。感测材料可以是生物相容的。

[0066] 硅酮,也称为聚硅氧烷,例如由低分子量硅氧烷形成的硅酮,在氧传感器中作为感测材料(例如,作为用于氧的磁共振造影剂)可能特别有用。低分子量硅氧烷可以使用基于MR的光谱法(例如 ^1H NMR或MRI)读取,并且对溶解氧浓度的敏感性高于水质子。使用低分子量硅氧烷作为感测材料的一个优点是,它们可以提供与水不同的磁共振特征,并且可以易于与体内的背景水分子进行区分。一种特别有用的硅氧烷是六甲基二硅氧烷,它是高度疏水的非极性分子。这种分子对氧具有高溶解度,并且对于氢NMR具有单个峰。其他有用的硅氧烷包括八甲基三硅氧烷、十甲基四硅氧烷、十二甲基五硅氧烷、六甲基环三硅氧烷、八甲基环四硅烷、十甲基环戊硅氧烷和十二甲基环六硅氧烷。

[0067] 固态造影剂可包括支撑材料。支撑材料可以为固态造影剂提供结构和刚性,使得固态试剂保持其形状。支撑材料可在其中截留、封装或以其他方式包含感测材料,例如液体硅氧烷。支撑材料可以是透氧的并且允许氧通过其扩散。支撑材料可以形成固态造影剂的外膜,其对于感测材料是不可渗透的,从而防止感测材料从固态造影剂逸出。支撑材料可以是生物相容的。支撑材料可以是可透氧的聚合物基质材料,并且被配置为至少在体内或体外部署氧传感器期间(例如,1至6个月),防止用于氧的感测材料从固态造影剂中扩散。示例性的支撑材料是由聚二甲基硅氧烷(“PDMS”)制成的聚合物基质材料。其他合适的支撑材料包括由各种可UV固化的环氧树脂和硅酮制成的聚合物基质材料。

[0068] 固态造影剂可以仅由固相材料组成,因此是完全固相的制品。在实施例中,固态造影剂是固态实心的聚合物制品,其具有用于氧的感测材料,该感测材料例如通过直接将磁共振可读的、对氧敏感的材料结合到制品的聚合物结构中而整合在制品的聚合物结构中。在实施例中,固态造影剂可以是固化的复合聚合物制品,其包括用于氧的固态感测材料,该固态感测材料散布在例如聚合物基质的固态支撑材料内部或各处。

[0069] 包含固态造影剂的氧传感器可用于为定性氧图(例如BOLD、TOLD或PET/CT)提供定量参考点。随后可以通过从一个共同点外推相对定量值来确定肿瘤其他部位的定量氧值。为了提高标测的准确性,可以使用多个氧传感器。

[0070] 固态造影剂可以是既包含固相材料又包含液相材料的混合制品。例如,固态造影剂可以包括赋予结构刚度的固相支撑材料,并且在其中截留或以其他方式包含液相感测材料。在实施例中,固态造影剂可以是固化的制品,其包括分散在整个固相支撑材料(例如交联的聚合物基质)中的用于氧的液相感测材料。例如,固态造影剂可以包括聚二甲基硅氧烷支撑基质和分散在整个聚合物支撑基质中的液态硅氧烷,例如十二甲基五硅氧烷或六甲基二硅氧烷。在一些实施例中,固态造影剂可以具有外壳,该外壳的主要目的是提供机械稳定性和对氧的渗透性,并提供感测材料所驻留的内部体积。外壳和内部体积材料的化学性质可能彼此非常相似,但机械性能可能有所不同。内部可以是例如低分子量或液态的硅酮衍

生材料,但是外壳可以是高分子量或交联的硅酮材料,以此方式其提供了足够的强度。

[0071] 在一个实施例中,固态造影剂结合了液相硅酮和化学交联的硅酮弹性体基质。在该实施例中,基质用于机械地截留更敏感的液态硅酮。固/液组合防止感测材料扩散,并且可以对单次部署的造影剂进行重复测量。

[0072] 在实施例中,可以通过将用于氧的感测材料(例如较低分子量的硅氧烷)添加到未固化的液体聚合物基体(例如来自Dow Corning的SYLGARD®184弹性体基体)中,并充分混合,以制造固态造影剂。随后可以添加适当的固化剂,并且可以例如通过热处理将混合物/溶液固化以形成固态造影剂。所制造的固态造影剂可以不经进一步修改而直接用于氧感测应用,或者可以用其他材料涂覆以增强用于氧的感测材料的生物相容性、稳定性和/或容纳性。

[0073] 可以在一个或多个位置中将一个或多个单位的固态造影剂设置和/或固定在一个或多个细长装置上、在其中或者两者兼有。可以在一个或多个位置中将固态造影剂设置或固定在细长装置内部。可以将固态造影剂设置或固定在细长装置的一个或多个外部部分上,在这种情况下,细长装置不需要是可透氧的。在实施例中,固态造影剂可以沿着细长装置的长度或沿着细长装置的一部分连续。

[0074] 可以通过任何方式,将固态造影剂结合到细长装置,例如导管中。在实施例中,固态造影剂可被设置在细长装置的孔口、凹陷、管腔和/或贮存器中,并通过密封、堵塞和/或覆盖到孔口、凹陷、管腔和/或贮存器的开口而包含在其中,例如,通过环氧有机硅酮、硅酮粘合剂或诸如PDMS的支撑材料层。在实施例中,固态造影剂可以设置在细长装置的孔口、凹陷、管腔和/或贮存器中,并通过过盈摩擦配合或粘合剂而保持在适当位置。在实施例中,可以将固态造影剂设置在细长装置的孔口、凹陷、管腔和/或贮存器中,并通过将固态造影剂聚合或交联至细长装置而保持在适当位置。在一些实施例中,可以将未固化的(例如液态)固态造影剂前体化学品设置在细长装置的孔口、凹陷、管腔和/或贮存器中,随后通过引入固化剂和/或允许经过一定时间来聚合。由于固态造影剂的几何形状/大小阻止其通过细长装置中的任何孔口或以其他方式与细长装置分离,因此所得的聚合的固态造影剂可以在几何形状上被限制在细长装置内。在一些实施例中,固态造影剂形成细长装置。也就是说,在一些实施例中,固态造影剂是细长装置。

[0075] 一个或多个单位的固态造影剂可以沿细长装置的长度部分或全部设置。每个单位的固态造影剂可以沿着细长装置的长度延伸例如约1mm,并且每个单位的固态造影剂可以与其他固态造影剂间隔开最小距离,例如约1mm的距离。

[0076] 在一些实施例中,针对体内或体外放置来设计氧传感器,并且将固态造影剂放置在生物相容性细长管状装置(例如导管或针)内部,以防止固态造影剂接触周围组织。这一配置可以确保只有医疗许可的材料才能与患者的组织接触。

[0077] 在一些实施例中,氧传感器和/或细长装置可被配置为接收放射源和/或RF线圈,例如发射、接收或发射-接收线圈。这可以通过使用具有用于放射源和/或RF线圈插入的通道细长装置来实现,例如像导管或针的细长管状装置。在一些实施例中,细长装置可具有设置在其中的放射源。在一些实施例中,细长装置可具有设置在其中的RF线圈。可以将RF线圈结合到氧传感器中以加快测量速度或改善氧传感器在体内的定位。RF线圈可以被暂时或永久地结合到氧传感器中。

[0078] 图4A至图4B示出了氧传感器10的一个实施例的远端部分,其中图4A示出了氧传感器10的透视图,图4B示出了氧传感器10的剖视图。在该实施例中,固态造影剂12位于透氧细长装置16的管腔14内。透氧细长装置16是由硅酮制成的导管,尽管也可以使用其他生物相容型且可透氧的聚合物材料。在所示的实施例中,硅酮粘合剂18用于封闭导管的预成形开口20。在其他实施例中,导管的远端部分没有需要闭合的预成形开口,并且不需要硅酮粘合剂。

[0079] 图5A至图5C示出了氧传感器10的另一实施例的远端部分,其中图5A示出在不具有固态造影剂12情况下的氧传感器10的透视图,图5B示出了固态造影剂12留在传感器中时氧传感器10的透视图,图5C示出了氧传感器10的剖视图。在该实施例中,细长装置16包括一系列环形凹陷22,其中固定了多单位的固态造影剂12。凹陷22沿着细长装置16的长度间隔开。在该实施例中,每个凹陷22的长度为约1mm,并且相邻单位的固态造影剂12的间隔也为约1mm。在该实施例中,单位造影剂12是环形的并且填充凹陷22,从而使得氧传感器10的外侧壁表面基本上是光滑的并且是圆柱形的。

[0080] 在该实施例中,结合了固态造影剂12的相同的细长装置16也可以容纳放射源。这可以通过在细长装置16中具有用于放射源插入的通道24来实现,例如在诸如导管或针的细长管状装置中找到那些。通道24除了允许放射源插入之外,还可以用于接收在插入过程期间增加细长装置16的刚性的管心针。这样的管心针可以由例如钨的金属制成。还可以将发射、接收或发射-接收线圈插入细长装置16的通道24中,并在添加放射源之前留在适当位置或去除。如果细长装置16由透氧材料制成,则可以将一个或多个单位的固态造影剂12插入细长装置16的通道24中。可以在插入放射源之前去除通道24中的固态造影剂12。

[0081] 图6A至图6B示出了氧传感器10的另一实施例的远端部分,其中图6A示出了具有固态造影剂12被去除且孔26待填充的细长装置16的氧传感器10的透视图,图6B示出了孔26被填充的细长装置16的氧传感器10的剖视图。在该实施例中,例如中空导管的刚性细长装置16具有形成在细长装置16的侧面上的孔26。孔26可以允许氧从细长装置16的外部扩散到细长装置16的内部。孔26可以填充有透氧材料28,例如硅酮。孔26可以填充有固态造影剂。管腔14可以是空的。另选地,管腔14可以含有固态造影剂。

[0082] 图7A至图7B示出了氧传感器10的另一实施例的远端部分,其中图7A示出了氧传感器10的透视图,图7B示出了氧传感器10的剖视图。在该实施例中,刚性的中空细长装置16具有形成在其侧面上的孔26,以允许氧从细长装置16的外部扩散到细长装置16的内部。细长装置16在邻近孔26的空间中具有管腔14(例如,通道)。孔26、管腔14或两者都可以用固态造影剂12进行填充。孔26和管腔14可以被填充,使得形成连续的材料块。孔26可以用非固态造影剂12的硅酮进行填充。固态造影剂12可以填充管腔14的至少一部分。

[0083] 图11A至图11B示出了氧传感器10的另一实施例的远端部分,其中图11A示出了氧传感器10的透视图,图11B示出了氧传感器10的剖视图。在该实施例中,刚性空心细长装置16具有管腔14和形成在其侧面上的孔26,以实现细长装置16的外部 and 内部之间的氧平衡。孔26、管腔14或两者都可以用固态造影剂12进行填充。孔26和管腔14的远端部分填充有两层材料12A和12B。层12A可以是弹性体硅酮或与配方不同于固态造影剂的第二层12B的固态造影剂。层12A可以具有比层12B更高的粘度,以防止在固化之前硅酮从孔中损失。另选地,层12A和12B可以是相同配方的固态造影剂并且可以同时分配。刚性塞32用于在固态造影剂

层12B上分配载荷。使用环氧树脂层30将固态造影剂层12A和12B与导管的管腔14密封,该管腔可能暴露于体外的环境。这样可确保仅从组织扩散的氧会影响氧的测量。在另选的实施例中,可以省略刚性塞32,并且环氧树脂30可以与固态造影剂12B直接接触。环氧树脂30可以是具有低的氧溶解度或低的氧扩散率的材料。

[0084] 近距离放射治疗系统和方法

[0085] 提供了用于治疗癌症的改进的近距离放射治疗系统和方法。例如,改进涉及测量肿瘤氧水平,以便提供及时的调节,从而改善对肿瘤的升高剂量放射的投配和定向。在一些实施例中,近距离放射治疗系统可以包括对准模板、一个或多个氧传感器、任选地用于递送放射源的一个或多个施加器、放射源以及远程后装机。近距离放射治疗系统或其一部分可以在患者的组织部位附近或患者的组织部位内部展开。近距离放射治疗系统或其一部分可以植入患者体内。近距离放射治疗系统可用于对组织部位的溶解氧水平进行重复测量,并选择性地施用放射治疗剂量。

[0086] 近距离放射治疗系统可以部署或植入到患者的宫颈、前列腺、乳腺、皮肤、脑、眼、头颈部(例如嘴唇、口底、舌、鼻咽和口咽)、呼吸道(例如气管和支气管)、消化道(例如食道、胆囊、胆管、直肠、肛门)、泌尿道(例如膀胱、尿道、阴茎)、女性生殖道(例如子宫、阴道、外阴)或软组织中,并且大小和形状可以设计成部署和/或植入在这些组织部位中的任何一个处。

[0087] 近距离放射治疗系统可以包括对准模板。对准模板可以利于氧传感器和/或施加器在患者中的部署和插入。对准模板通常具有包括成行和成列孔的网格,例如5至15行和列,它们以固定的距离间隔开,例如相隔2mm至2cm,并且大小设计成可以容纳氧传感器和施加器。网格使得能够实现将氧传感器和施加器准确地放置在患者组织的预定区域中、对患者组织中的组织氧浓度进行精确的空间测量和标测,以及向患者组织精确递送放射治疗。对准模板还可以具有串联通道。对准模板可以包括例如筒夹的紧固件,其将设置在对准模板的孔中的任何氧传感器和施加器牢固地保持在适当的位置。对准模板可以由MRI相容性材料制成,例如诸如聚苯砜的塑料材料。

[0088] 近距离放射治疗系统可以包括一个或多个氧传感器。氧传感器可用于对组织部位处的溶解氧水平进行重复测量,并且任选地,在氧传感器的通道大小适合接收放射源时用于递送放射源。

[0089] 近距离放射治疗系统可以包括一个或多个施加器。施加器被配置为递送放射源,并且通常是针或塑料导管。施加器可以由类似于氧传感器中所使用的材料制成。

[0090] 可以将一个或多个氧传感器和/或一个或多个施加器插入穿过对准模板的模板网格孔,并通过紧固件或过盈配合牢固地保持在适当的位置。在一些实施例中,近距离放射治疗系统包括3至25个氧传感器和/或3至25个施加器。在一些实施例中,近距离放射治疗系统包括3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氧传感器,或其任何范围。在一些实施例中,近距离放射治疗系统包括3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个施加器,或其任何范围。

[0091] 在实施例中,近距离放射治疗系统包括氧传感器,但是不包括施加器,因为氧传感器被配置为递送放射源。在实施例中,近距离放射治疗系统包括氧传感器,其可以被配置为或可以不被配置为递送放射源,施加器被配置为递送放射源。在这些实施例中,可以将氧传

传感器放置在一个或多个施加器附近,以标测放射部位附近的组织氧浓度。

[0092] 图8A至图8B示出了近距离放射治疗系统的实施例。图8A示出了近距离放射治疗对准模板34和导管40。近距离放射治疗对准模板34包括在模板的表面上定位的多个小孔36,每个孔延伸穿过模板并且大小设计成容纳导管40。近距离放射治疗对准模板34还包括延伸穿过对准模板34的中心的串联通道38。导管40设置在小孔36中,其可以是氧传感器、施加器或它们的组合。图8B示出了近距离放射治疗对准模板34,其中单个导管40被插入穿过与预先形成的针路径的位置相对应的串联通道38。导管40是基于硅酮导管的氧传感器。另选地,可以使用基于非硅酮的氧传感器。

[0093] 使用方法

[0094] 提供了用于体内或体外监测患者体内组织氧合的方法以及用于治疗患者肿瘤的方法。用于治疗的方法包括用于监测组织氧合的方法,但包括用于基于测量的肿瘤组织氧合水平的适应性近距离放射治疗的附加步骤。因此,方法包括通过使用一个或多个氧传感器确定患者体内肿瘤和周围组织的组织氧合分布,来标测患者体内的组织氧水平,并且随后任选地,至少部分基于测量的氧浓度分布来执行近距离放射治疗以治疗肿瘤。方法通常可以包括:(i) 在患者的组织部位处部署一个或多个氧传感器、一个或多个施加器和/或近距离放射治疗系统,(ii) 使组织部位经受电磁辐射,(iii) 利用基于磁共振的成像评估氧传感器中的质子的MRI弛豫时间(T_1),(iv) 基于预定的、独立于应用的校准曲线,通过将测量的弛豫时间转换为氧分压来确定组织部位的溶解氧浓度分布,(v) 基于确定的组织部位的溶解氧浓度分布,通过可以或不设置在对准模板中的氧传感器和/或施用器任选地将放射源施加到组织部位,以及(vi) 任选地重复步骤(ii)至(v)中的一些或全部步骤。

[0095] 在实施例中,在感兴趣的特定目标组织部位部署和/或插入一个或多个氧传感器、一个或多个施加器和/或近距离放射治疗系统之前,执行MRI扫描。MRI扫描可以用于可视化目标组织部位(例如肿瘤和周围组织)的形状和大小,以制定初步的近距离放射治疗计划。

[0096] 在实施例中,方法包括基于初步的近距离放射治疗计划,在MRI引导下,在感兴趣的特定目标组织部位直接部署和/或插入一个或多个氧传感器、一个或多个施加器和/或近距离放射治疗系统,从而允许进行针对特定部位的测量、分析和对组织部位的治疗。在实施例中,方法包括在患者的肿瘤中和周围直接部署和/或插入一个或多个氧传感器、一个或多个施加器和/或近距离放射治疗系统。使用MRI引导可以有助于将一个或多个氧传感器、一个或多个施加器和/或近距离放射治疗系统引导到其正确位置,并确保将其放置在最有效的位置。在实施例中,方法包括将一个或多个氧传感器、一个或多个施加器和/或近距离放射治疗系统部署和/或插入到宫颈、前列腺、乳腺、皮肤、脑、眼、头颈部(例如嘴唇、口底、舌、鼻咽和口咽)、呼吸道(例如气管和支气管)、消化道(例如食道、胆囊、胆管、直肠、肛门)、泌尿道(例如膀胱、尿道、阴茎)、女性生殖道(例如子宫、阴道、外阴)或软组织中,以用于测量组织氧合水平和/或治疗这些组织的癌症。

[0097] 在实施例中,一旦将一个或多个氧传感器、一个或多个施加器和/或近距离放射治疗系统部署在正确的位置,就可以进行进一步的成像和分析以完善初步的近距离放射治疗计划。这可以包括执行MRI扫描以精确地找到组织结构轮廓和/或确定肿瘤氧水平的分布。在实施例中,这可以包括:使组织部位经受电磁辐射,使用基于磁共振的成像来评估氧传感器中质子的MRI弛豫时间(T_1),以及基于预定的、独立于应用的校准曲线,通过将测量的弛

豫时间转换为氧分压来确定组织部位的溶解氧浓度分布。

[0098] 临床医生可以基于测量的患者体内肿瘤的组织氧合分布确定放射源的最佳空间和时间分配,完善初步治疗计划。完善治疗计划可以有助于避免在治疗期间向肿瘤的任何区域递送过少或过多的辐照,过少或过多的辐照可能分别导致治疗失败和副作用。完善治疗计划可以通过调整递送到肿瘤不同区域的放射剂量来帮助确保整个肿瘤获得最佳放射水平。完善治疗计划包可以:调整放射源载体的放置,基于放射源载体在组织中的位置选择放射源载体的子集来递送放射源,和/或调整由每个放射源载体所递送的放射剂量(例如,暴露于放射源的时间)。在实施例中,完善治疗计划允许临床医生通过选择性地增加放射剂量来补偿氧含量较低的区域中的肿瘤对放射治疗的脱敏性,从而改善以MRI引导的近距离放射治疗进行治疗的患者的癌症结果。例如,确定为缺氧的肿瘤子体积可能需要逐步提高放射剂量以用于有效治疗,而临床医生可以调整放射源在组织部位处的递送,从而使得更多的放射源邻近肿瘤递送和/或选择性地增大由特定放射源载体所递送的放射剂量。

[0099] 在实施例中,方法包括根据完善的治疗计划向组织部位施用放射源,进行近距离放射治疗。近距离放射治疗可以包括在收回之前,在一组有效治疗的持续时间内,将短期放射源(例如放射性同位素)暂时并准确地放置在身体组织或腔上或内部,或者直接放置在肿瘤部位处。放射源可以包含在针、晶种、线或导管内,该针、晶种、线或导管可以被暂时或永久地直接放置在肿瘤或肿瘤床内。近距离放射治疗可以是间质近距离放射治疗,其中放射源直接放置在受影响部位的目标组织中,例如有肿瘤的部位。近距离放射治疗可以是接触式近距离放射治疗,其中放射源放置在目标组织附近的空间中,例如体腔(例如子宫颈、子宫或阴道)、身体管腔(例如气管或食道)或外部(例如皮肤)。

[0100] 在实施例中,近距离放射治疗可以包括在不损害周围的健康组织的同时将高剂量的局部放射递送到较小的肿瘤区域。近距离放射治疗可以递送放射源(放射性核素),例如铯131、铯137、钴60、铱192、碘125、钷103、钆106和镭226。近距离放射治疗可以是高剂量率(HDR)近距离放射治疗,其特征在于超过12Gy/h的高剂量递送速率。近距离放射治疗可以是中等剂量率(MDR)近距离放射治疗,其特征在于中等的剂量递送速率范围,2Gy/h至12Gy/h之间。近距离放射治疗可以是低剂量率(LDR)近距离放射治疗,其特征在于低于2Gy/h的低剂量递送速率2Gy/h。

[0101] 单次近距离放射治疗的持续时间将取决于许多不同的因素,包括剂量递送的期望速率以及肿瘤的类型、大小和位置。递送单次放射剂量的典型持续时间为数分钟至数小时。例如,HDR近距离放射治疗利用高强度源在较短时间段内(例如约两分钟到二十分钟)递送一定放射剂量,而LDR近距离放射治疗利用低强度放射源在较长时间段内递送一定放射剂量,例如长达24小时。

[0102] 在实施例中,用于体内或体外监测患者体内组织氧合的方法和用于治疗患者体内肿瘤的方法是基于适应性计划的,并且可以重复方法步骤中的一些或全部。

[0103] 例如,可以对一个或多个氧传感器进行重复测量以监测组织氧浓度分布随时间的变化。每个氧传感器的初始测量可以在放置后立即进行。可以在每次近距离放射治疗期之前立即进行随访测量,以便可以根据肿瘤子体积的缺氧来调整近距离放射治疗计划。当有关组织氧含量的信息对临床医生有用时,可以在治疗期间或之后的其他时间点进行附加的测量。在实施例中,在完整的近距离放射治疗过程中进行1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个时间上

间隔开的氧测量,或其任何范围。

[0104] 作为另一示例,放射源可以在每天的一到几个治疗期中以两部分或更多部分的形式递送,持续几天。每个治疗期可以与其他治疗期间隔一个非治疗时间段,例如3至24小时。在一个示例性的实施例中,持续1至3天递送1至6次HDR近距离放射治疗,以至少6小时非治疗时间段间隔开。通过调节放射源的相对定位以及暴露于每个放射源的时间,可以响应于测量的肿瘤氧含量来改变每个部分中的近距离放射治疗剂量分布。通过近距离放射治疗在剂量递送方面的这一固有的灵活性,相对于氧合良好的肿瘤,可以在缺氧区域中增加放射剂量,同时考虑到对相邻器官的既定剂量约束。

[0105] 在实施例中,方法包括:在患者的组织部位附近部署RF线圈,在电磁辐射和对组织部位的MRI成像期间将线圈保留在组织部位附近,并随后移除线圈。RF线圈可以通过氧传感器或附近施加器中的通道或在通道中进行部署。RF线圈可以是与MRI一起使用的直肠内线圈,用于对经直肠插入的线圈附近的组织,例如子宫颈和前列腺进行成像。RF线圈可以加快磁共振测量的速度并改善体内一个或多个氧传感器、一个或多个施加器和/或近距离放射治疗系统的定位。RF线圈可以改善空间分辨率并减少误导的伪影,从而产生质量更好的磁共振图像。RF线圈可以用于对组织的高分辨率成像,并且可以显著减少测量固态造影剂所需的采集时间,继而可以更快地向临床医生提供肿瘤氧水平信息。

[0106] 在一个示例中,可以提供一种氧传感器,其具有设置在临床认可的导管中的固态造影剂,该导管例如是6French近距离放射治疗导管或8French硅酮导管。导管用于机械地将固态造影剂与患者隔离,同时仍允许氧在组织和固态造影剂之间进行交换。固态造影剂可以使用具有临床脉冲序列的临床MRI扫描仪在体内进行测量,以确定组织氧浓度。当利用MR引导的近距离放射治疗进行治疗时,测量的组织氧浓度可用于改善多种癌症患者,包括前列腺癌、子宫内膜癌的阴道复发或原发性阴道癌,的癌症结果。可以优化MR引导的近距离放射治疗,以克服缺氧介导的放射抗性,从而改善局部肿瘤控制并改善干预后的治疗效果。

[0107] 在一个实施例中,通过在常规的近距离放射治疗中捎带使用MRI来放置施加器(例如,导管),可以在不干扰正常近距离放射治疗方案的情况下,在有限的时间内放置、测量和移除氧传感器。在一个实施例中,固态造影剂完全包含在临床认可的硅酮导管中,并且在近距离放射治疗期开始时将该导管放置在肿瘤中,从而能够多次测量肿瘤和周围组织中的组织氧水平(当患者在扫描仪中时可以进行3至5次氧测量)。可以通过对准模板中、与预先形成的针路径的位置相对应的串联通道插入导管。串联通道通常未经使用,并且可以为插入包含固态造影剂的导管提供路径。在放置过程期间,可以将金属填塞器插入导管中以提供刚性。可以修改标准的填塞器(或可以形成直径更小的填塞器),以能够使用最小尺寸的导管。随后可以将填塞器从导管上移除。硅酮导管允许氧在导管周围的组织和导管内部的固态造影剂之间转移,转移的时间尺度允许在单次成像期中达到平衡(图9)。

[0108] 示例1

[0109] 如图1所示,已进行的研究表明,当氧含量在10分钟内从0mmHg (0% O₂) 变为160mmHg (21% O₂) 时,固态造影剂可以重新平衡。该快速响应可用于测量肿瘤内的急性缺氧。

[0110] 示例2

[0111] 液相硅酮和硅酮弹性体基质材料已在多种动物模型中进行了体内评估。在一种情

况下,在体内观察这种类型的固态造影剂以跟踪组织氧含量方面的、由于吸入气体从氧到空气的变化而引起的变化(图2)。如图2所示,随着压力从0mmHg增加到150mmHg,所测量的氧分压降低。当使用压力袖带限制包含所注射的固态造影剂的大鼠的肢体(图3)的血流时,固态造影剂的相同实施例同样追踪到了组织氧含量的变化。如图3所示,随着吸入气体从氧过渡到空气,所测量的氧分压降低。

[0112] 示例3

[0113] 图10示出了插入到目标组织部位中的、包括固态造影剂的多个氧传感器的图像,该多个氧传感器紧邻插入到目标组织中的多个近距离放射治疗植入物并在它们之间。

[0114] 示例4

[0115] 图12示出了根据临床MRI成像的两个氧传感器(含有固态造影剂)。在图12中成像的氧传感器配置有在相互垂直的表面上、隔开的一行四个机械加工孔(每个直径为0.020")。它们沿传感器长度的定位,与图11A底行中的孔相对应。层12A为约1.5mm厚,层12B为约2mm厚。分配12A层预固化。在将12B层插入传感器的管腔之前对其固化。基于重量/重量百分比,用于12A的硅酮配方为20%的100cP硅酮油和80%的预固化硅酮弹性体,特性为25,500cP和硬度75型A。以硅酮油和弹性体总重量的2%加入适合于改变硅酮材料颜色的染料。在混合期间,所有组分都在单个容器中。染料使对12A层的检查更加容易。基于重量/重量百分比,用于12B的硅酮配方为70%的100cP硅酮油和30%的预固化硅酮弹性体,特性为25,500cP和硬度75型A。这些制剂在50°C下固化2小时。在插入12B层后,插入迭尔林塞。将光固化丙烯酸环氧树脂分配到迭尔林塞的顶部。随后,使用405nm波长的光源在100%下固化环氧树脂两秒钟。在其余三个相互垂直的表面上重复这一操作。

[0116] 示例5

[0117] 按照类似于示例4的方式生产传感器的另一种版本。不同之处包括附加的孔,每行六个孔,各自如图11A所示。12A为约2mm厚,12B层为约5mm厚。

[0118] 使用相同的3Tesla临床MRI(使用反向恢复脉冲序列)来测量传感器。测量该传感器的反转时为24、50、80、108、146、198、268、363、490、663、896、1640、2200和2800毫秒。使用脊柱线圈、身体基质线圈和直肠内线圈来采集数据。使用2mm的切片厚度、3000毫秒的重复时间和15毫秒的回波时间来采集数据。使用Matlab提取强度值,并将数据与反转恢复方程拟合以提取 T_1 值。在含21%氧的环境中成像时,传感器的弛豫时间(T_1)约为620毫秒。在含0%氧的环境中成像时,传感器的弛豫时间(T_1)约为750毫秒。可以通过为固态造影剂配方选择不同的液体组分来改变弛豫时间。

[0119] 通过之前的详细描述,本文所述方法和装置的修改和变型对于本领域技术人员将是显而易见的。此类修改和变型旨在落入所附权利要求书的范围内。

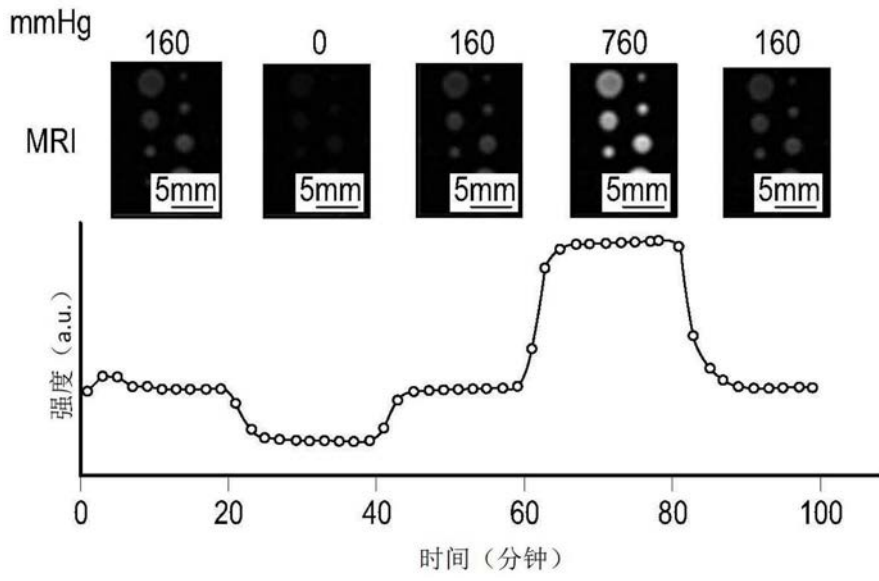


图1

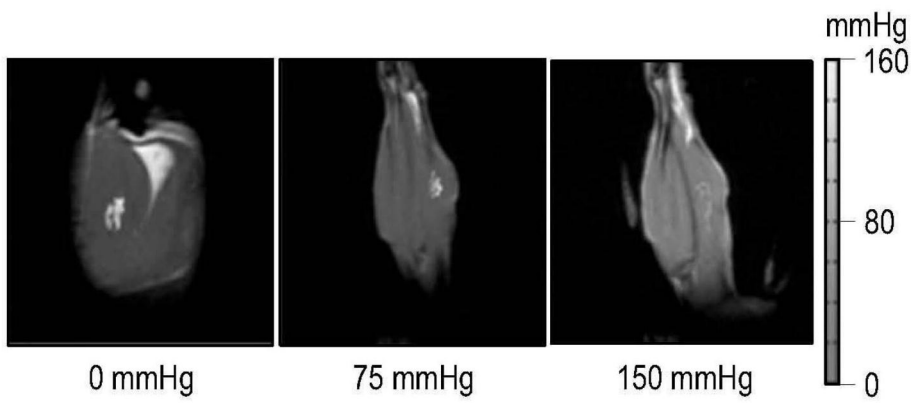


图2

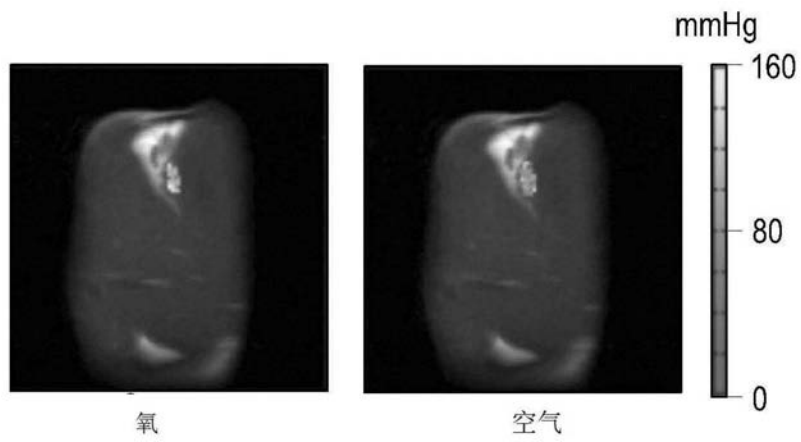


图3

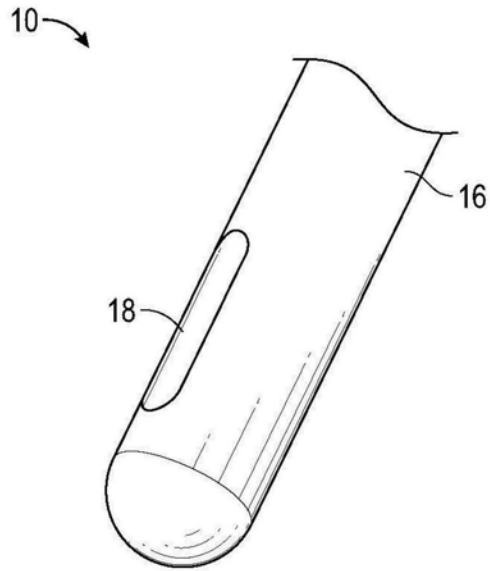


图4A

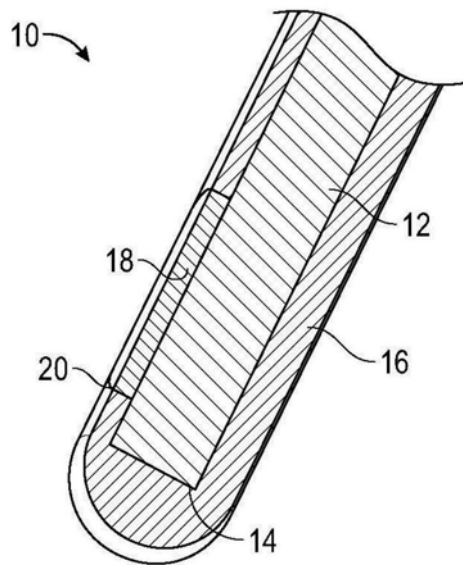


图4B

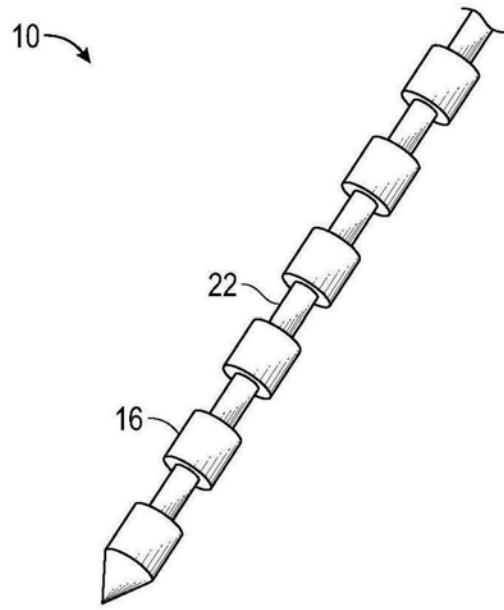


图5A

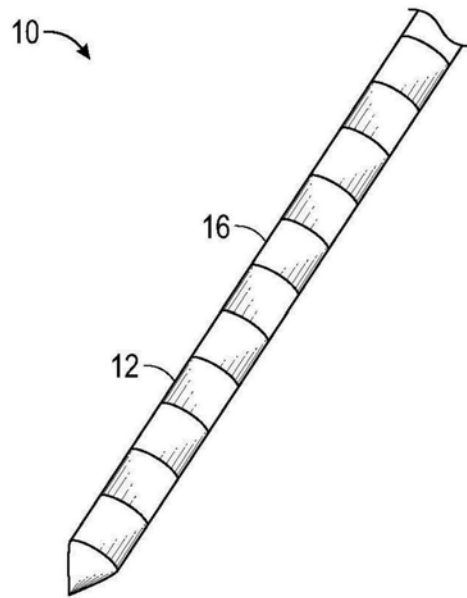


图5B

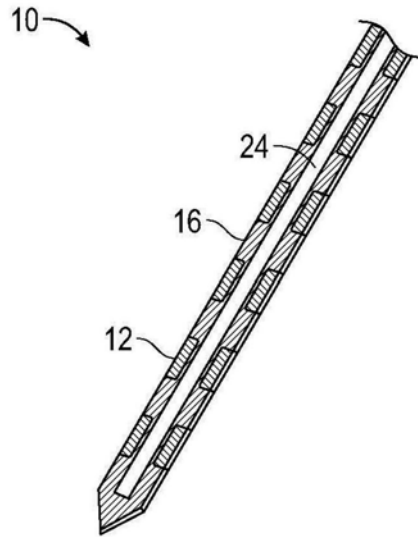


图5C

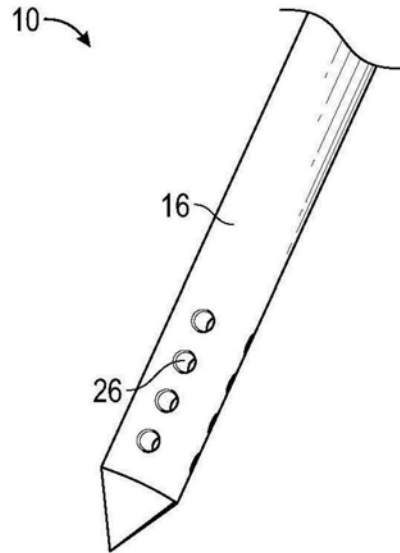


图6A

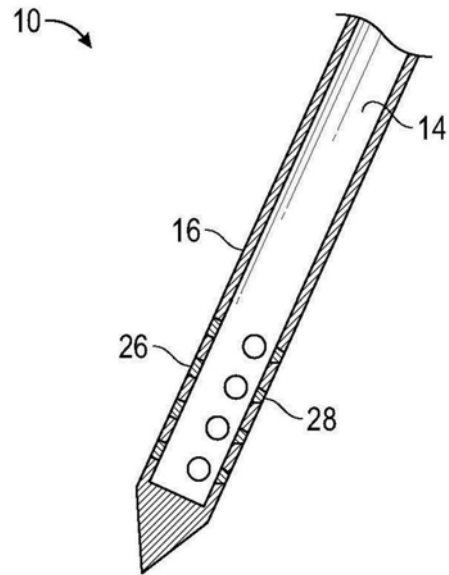


图6B

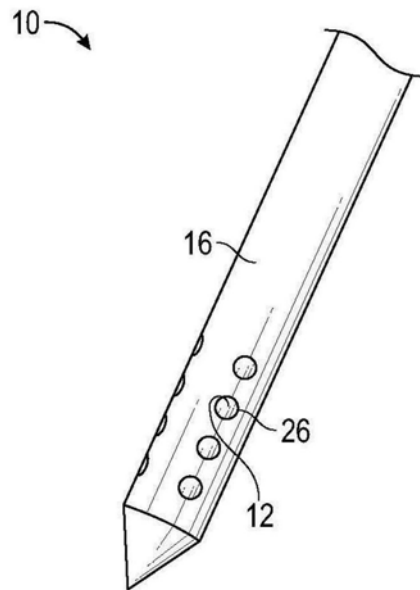


图7A

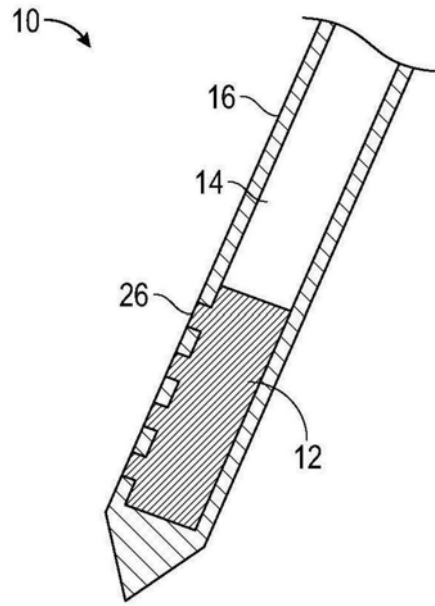


图7B

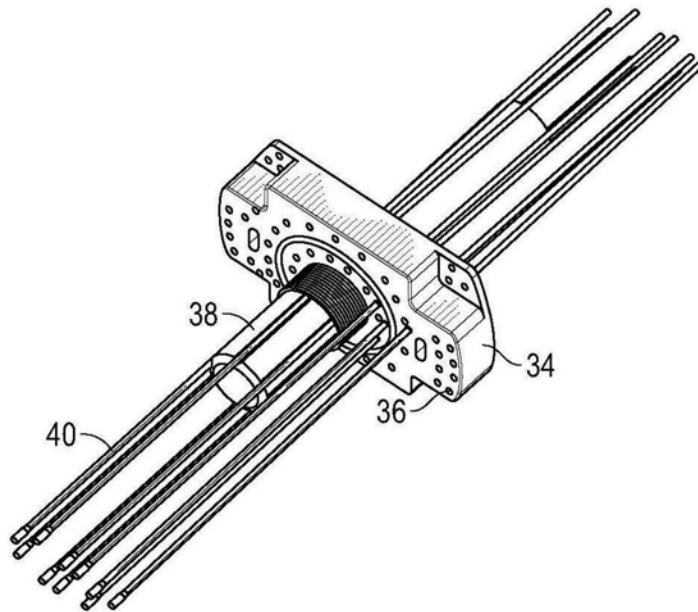


图8A

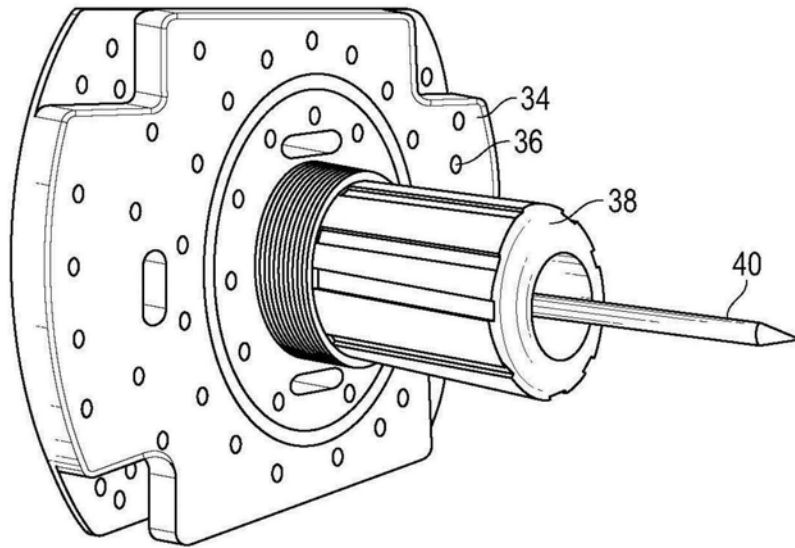


图8B

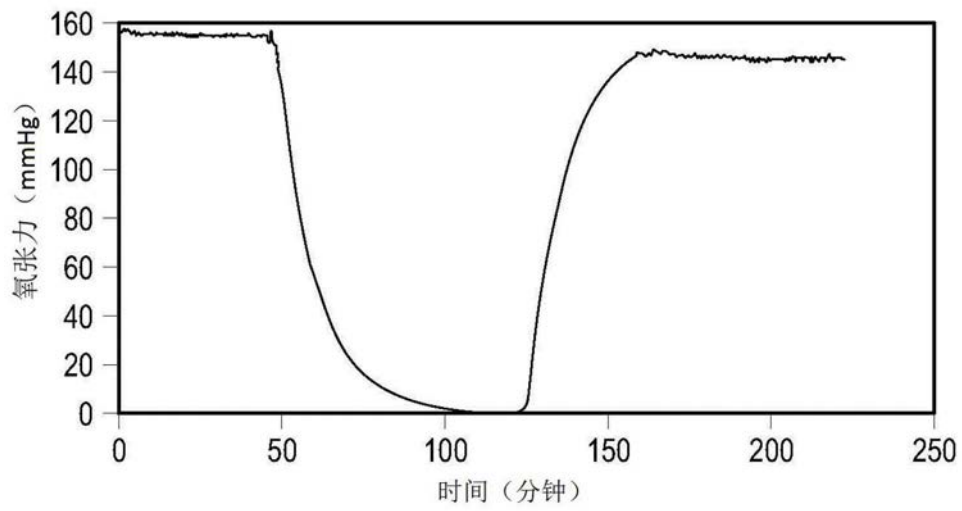


图9

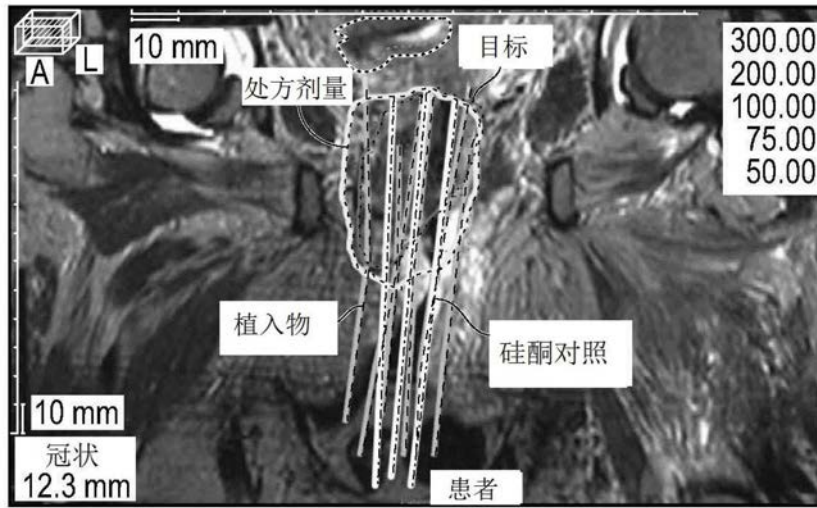


图10

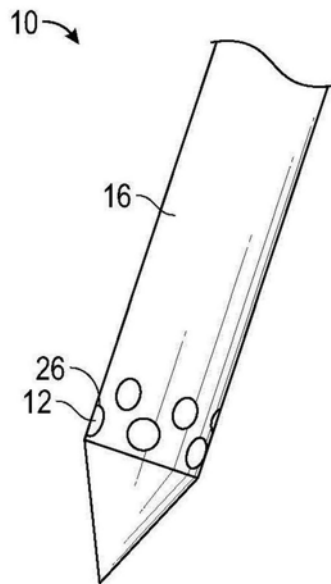


图11A

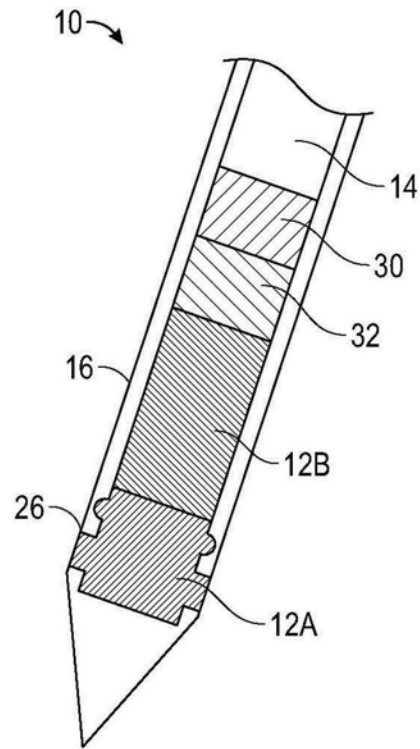


图11B

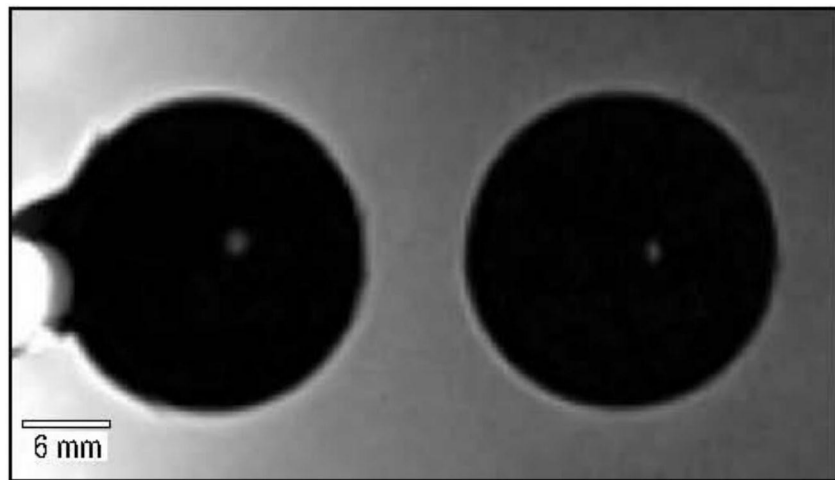


图12

专利名称(译)	用于定量监测体内肿瘤氧合的方法和系统		
公开(公告)号	CN110868910A	公开(公告)日	2020-03-06
申请号	CN201880029241.5	申请日	2018-03-03
[标]申请(专利权)人(译)	麻省理工学院 布赖汉姆妇女医院		
申请(专利权)人(译)	麻省理工学院		
当前申请(专利权)人(译)	麻省理工学院		
[标]发明人	迈克尔J奇马		
发明人	格雷戈里·詹姆斯·埃克基安 迈克尔·J·奇马 罗伯特·科马克 拉里萨·李 埃胡德·耶路汉姆·施密特		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/055 A61B5/145 G01R33/50 G01R33/56 A61B5/1473 A61N5/10		
CPC分类号	A61B5/055 A61B5/14503 A61B5/1473 A61B5/6852 A61N5/1001 A61N5/1038 G01R33/285 G01R33/50 G01R33/5601		
代理人(译)	郑霞		
优先权	62/466615 2017-03-03 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

提供了一种氧传感器，该氧传感器用于在部署或植入组织部位时测量溶解氧浓度。氧传感器包括用于氧的固态造影剂。氧传感器被配置为当经受基于磁共振的方法时指示组织的溶解氧浓度。氧传感器可用于标测肿瘤氧合水平并用于近距离放射治疗的适应性计划。

