



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101553180 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 07

(21) 申请号 200780034204. 5

(22) 申请日 2007. 09. 14

(30) 优先权数据

60/825, 660 2006. 09. 14 US

60/863, 484 2006. 10. 30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 03. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/078562 2007. 09. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02008/034103 EN 2008. 03. 20

(73) 专利权人 拉热尔技术有限公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 L·阿佐

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 浦易文

(51) Int. Cl.

A61B 18/18 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1525839 A, 2004. 09. 01, 说明书第 6 页第
29 行至第 40 页第 18 行、附图 1-33.

审查员 伍新中

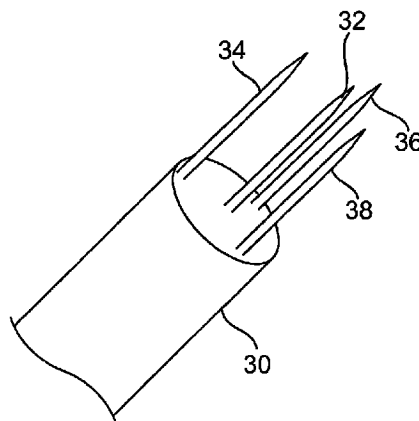
权利要求书2页 说明书13页 附图15页

(54) 发明名称

用于破坏癌细胞的装置

(57) 摘要

本发明提供电场传送和目标组织区域的非热或选择性消融的装置和系统以及方法, 上述选择性消融包括选择性地消融癌细胞和实体瘤。本发明的方法包括向组织传送电场, 包括将电极定位在包括癌细胞的目标组织区域内, 并对目标组织施加交变电流以非热消融电极周围目标组织区域的癌细胞。



1. 一种向组织传送电场并破坏癌细胞的装置,所述装置包括:

探针,所述探针包括多个电极,所述多个电极可定位在包括癌细胞的目标组织区域内,所述多个电极包括第一电极和多个第二电极;

至少部分由所述第二电极限定的消融体积,所述第一电极可定位在所述消融体积内并与所述第二电极间隔开以提供从所述第一电极径向向外并沿多个方向穿过所述体积延伸的一个或更多个电场;所述探针能连接到能量源,以向所述探针提供电流并且在消融体积中建立一个或更多个电场,从而与所述体积中的非癌细胞相比选择地破坏或消灭所述体积中的目标组织的癌细胞,其中第二电极包括与第一电极的极性不同的极性。

2. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,电极包括绝缘部分和 / 或非绝缘部分。

3. 如权利要求 2 所述的装置,其特征在于,所述电极的所述非绝缘部分包括电流传送表面。

4. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,所述电极可定位成所述一个或更多个电场基本上与所述消融体积内正在分裂的癌细胞的分裂轴线对齐。

5. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,所述第二电极包括多个电连接的电极元件。

6. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,所述第一电极基本上设置在所述消融体积的中心内。

7. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,所述装置包括电浮动系统。

8. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,电极包括形状记忆金属。

9. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,传送构件具有带内腔的远端部分,且所述多个电极可定位在所述传送构件的所述内腔内。

10. 如权利要求 9 所述的装置,其特征在于,所述多个电极包括电极定位在所述传送构件的所述内腔内的非展开状态,以及电极从所述传送构件的所述远端部分前伸的展开状态。

11. 如权利要求 10 所述的装置,其特征在于,由所述展开状态的电极限定所述消融体积。

12. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,所述探针包括用于经皮通达所述目标组织的组织刺穿远端部分。

13. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,所述第二电极包括与中心第一针式电极等距间隔开的多个直的针式电极,所述第二电极限定圆柱形的消融体积。

14. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,所述第二电极弯曲以限定基本上球形的消融体积。

15. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,所述目标组织区域中的温度升高小于 10 摄氏度。

16. 一种用于非热组织消融的系统,包括:

组织消融探针,所述组织消融探针至少包括第一电极和第二电极,所述电极可定位在包括癌细胞的目标组织区域内;以及

能量源,所述能量源联接到所述组织消融探针以提供交变电流以流过目标组织,从而非热消融所述目标组织区域的癌细胞,所述电流包括小于 400kHz 的频率,其中所述组织消融探针和所述能量源构造成提供径向或沿多个不同方向通过目标组织的电场,从而与所述

目标组织中的非癌细胞相比选择地破坏或消灭所述目标组织的癌细胞，其中第二电极包括与第一电极的极性不同的极性。

17. 如权利要求 16 所述的系统，其特征在于，所述能量源由电池供能。

18. 如权利要求 16 所述的系统，其特征在于，由所述电极施加的电场基本上与所述目标组织的正在分裂的癌细胞的分裂轴线对齐。

19. 如权利要求 16 所述的系统，其特征在于，还包括用于探测所述目标组织区域的组织的特性的反馈单元。

20. 如权利要求 19 所述的系统，其特征在于，所述特性包括阻抗或温度。

21. 如权利要求 16 所述的系统，其特征在于，还包括成像系统。

22. 如权利要求 16 所述的系统，其特征在于，还包括计算机，所述计算机配置成向所述能量源输出信号以向目标组织提供低压、中间频率的电流。

23. 如权利要求 16 所述的系统，其特征在于，用于在向所述目标组织传送能量期间将所述探针保持在治疗位置的定位系统。

24. 如权利要求 16 所述的系统，其特征在于，所述目标组织区域中的温度升高小于 10 摄氏度。

25. 一种用于选择性地破坏癌细胞的系统，包括：

探针，所述探针包括可定位在目标组织内的多个电极，所述多个电极包括第一电极和一个或多个第二电极，所述第二电极可至少部分限定消融体积，所述第一电极可定位在所述消融体积内；

能量源，所述能量源联接到所述探针并构造成提供交变电流和从所述第一电极径向延伸并穿过所述体积或沿多个不同方向的一个或多个电场，从而相对于所述消融体积中的非癌细胞选择性地破坏所述消融体积中所述目标组织的癌细胞，其中第二电极包括与第一电极的极性不同的极性。

26. 如权利要求 25 所述的系统，其特征在于，所述能量源由电池供能。

27. 如权利要求 25 所述的系统，其特征在于，所述一个或多个电场提供低功率非热组织消融。

28. 如权利要求 25 所述的系统，其特征在于，所述一个或多个电场基本上与所述目标组织区域的正在分裂的癌细胞的分裂轴线对齐。

29. 如权利要求 25 所述的系统，其特征在于，还包括计算机，所述计算机联接至所述能量源以输出信号来选择治疗电流以施加给所述目标组织。

30. 如权利要求 29 所述的系统，其特征在于，用户界面联接至计算机。

31. 如权利要求 25 所述的系统，其特征在于，所述系统包括非固定系统。

32. 如权利要求 25 所述的系统，其特征在于，所述目标组织区域中的温度升高小于 10 摄氏度。

用于破坏癌细胞的装置

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据 35 U. S. C. § 119(e) 要求 2006 年 9 月 14 日提交的美国临时专利申请第 60/825,660 号 (律师案卷号 026533-000100US) 和 2006 年 10 月 30 日提交的美国临时专利申请第 60/863,484 号 (律师案卷号 026533-000200US) 的权益,其全部内容以参见的方式纳入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明总地涉及传送到组织区域的电场。更具体地说,本发明涉及电场传送和目标组织区域的非热消融,包括癌细胞和实体瘤的选择性消融。

[0005] 当前组织消融技术依赖对患者 (例如人类、动物等) 的组织施加高频高热感应电流作为去除不想要的组织或损伤、止血或切去组织的方法。作为通过热感应杀死和 / 或去除瘤组织来治疗癌症的工具,人们对于高热消融区域的关注和活动越来越多。

[0006] 在高热瘤消融技术中,使用高频 RF (射频) (例如 “RF 热消融”) 或微波源来加热组织,致使对目标组织的组织学损坏。在 RF 热消融技术中,例如,使用包括约 500kHz 和更高的高频来对定位的电极周围的组织进行离子激励和摩擦 (例如电阻性) 加热。在超过约 47°C 的温度下对组织发生致命损害 (例如,组织蛋白质的变性), 尽管在 RF 热消融中电极附近产生的热量可达到高达或超过约 100°C 的温度。

[0007] 业已提出依赖高热消融或热感应瘤组织破坏的多种不同的瘤消融方法和装置。一个这种实例包括 US 专利第 5,827,276 号,其教导了一种用于体积式组织消融的装置。该装置包括具有穿过导管轴颈安装的多根导线的探针,探针具有连接到发生器的有源终端的近端和从导管的远端突出的远端。该教导包括一种可在经皮过程中展开的方法和探针,该探针用单次展开会产生大体积的被热消融组织。

[0008] 美国专利第 5,935,123 号教导一种包括具有导管内腔的导管的 RF 治疗装置。可拆卸针式电极设置在导管内腔内,并固定到导管。教导治疗装置用于消融所选择的组织块 (包括但不限于瘤), 或通过高热治疗组织块。通过高热或消融,选择性地通过 RF 能量的有控制的传送来治疗瘤部位。

[0009] 教导使用高热或热感应瘤组织破坏的多种其它方法和装置。但是,RF 感应、高热消融的显著限制使得很难将目标癌组织的热感应损伤局部化,同时限制对周围健康、非目标组织的组织学损害和破坏。

[0010] 因此,需要选择性地破坏癌细胞同时将对健康组织的损害减到最小的最小侵入的消融技术。

发明内容

[0011] 本发明提供用于施加低强度电场以进行选择性地癌细胞破坏和非热组织消融的装置和相关方法。本发明的装置通常设计成将一电极或多个电极引入目标组织区域并对目标组织区域施加电场。它的这个电极或多个电极通常定位成所施加的电场辐射穿过目标组织区域,包括例如电场从目标组织内的位置或定位在目标组织区域内的电极向外沿多个径

向辐射的情况。此外,施加到目标组织区域的能量可选择成使电产生的热最小且可避免组织温度的升高。在特定实施例中,所施加的电场通常是低强度(例如低于约 50V/cm)和中等频率(例如在约 50kHz 和 300kHz 之间)交变电流,其足以提供对目标细胞的低功率或非热消融。业已证实本发明的电极定位和电场施加(例如低功率/非热消融电场)在消融癌细胞方面出乎意料地有效,且热效应不是消融过程的因素。此外,根据本发明的消融过程主要发生在非正常增殖细胞或呈现不规则生长的细胞(例如癌细胞)中。因此,本发明提供其它的优点:提供最小侵入、选择性的癌细胞消融或破坏,同时使正常细胞或组织基本上完好。

[0012] 因此,在一方面,本发明包括一种向组织传送电场的方法。这种方法包括将电极定位在包括癌细胞的目标组织区域内,并对目标组织施加交变电场以非热消融电极周围目标组织区域的癌细胞。

[0013] 在一实施例中,目标组织区域包括组织的块或实体部分。通常,目标组织区域包括癌细胞,包括例如包括实体瘤的目标组织区域。要经受本发明方法的组织的体积可以变化,并至少部分取决于癌细胞块的大小。目标组织区域的周界尺寸可以是规则的(例如球形、卵形等),或者可以是不规则的。可使用诸如超声波、计算断层成像(CT)扫描、X-射线成像、核素成像、磁共振成像(MRI)、电磁成像等之类的常规成像方法来确定和/描述目标组织区域。此外,可使用各种成像系统将本发明的装置或电极放置和/或定位在患者的组织内或者目标组织区域处或该区域内。

[0014] 如上所述,电极设置在目标组织区域内并施加交变电场。在某些实施例中可实现根据本发明的消融技术而不增加局部组织温度,且能量施加的热效应不是组织发生消融的手段。通常,所施加的电场包括强度低、中间频率的交变电流。在一实施例中,例如,电流提供低于约 50V/cm 的电压场。在另一实施例中,电流包括约 50kHz 与约 300kHz 之间的频率。所施加电流的电压场和/或频率在能量施加期间保持恒定或变化。电极定位在目标组织区域内,使得从目标组织内施加电场。在一实施例中,电极定位在目标组织区域(例如瘤)内,且所施加的电流提供从电极径向向外延伸的电场。在某些实施例中,这种定位可利用瘤生理学,包括例如在目标组织区域内的正在分裂/增殖的细胞的定向,并确保由电极提供的电场基本上与正在分裂的癌细胞的分裂轴线对齐。

[0015] 因此,在另一方面,本发明包括一种向组织传送电场的方法,该方法包括将多个电极设置在具有癌细胞的目标组织内。多个电极可包括第一电极和多个第二电极,且至少部分限定的消融体积。该方法还包括对该体积施加交流电以提供从体积内径向向外延伸的电场,从而选择性地破坏目标组织的癌细胞。

[0016] 本发明可包括各种电极成分、构型、几何形状等。在某些实施例中,各电极可包括组织穿透电极,这些电极包括例如小直径的金属丝,该金属丝具有组织刺穿或削尖的远端,这些远端在电极在目标组织区域内前进时可穿透组织。电极可以是非绝缘的或者可包括绝缘部分。在一实施例中,电极的非绝缘部分提供用于将电流传送到周围组织的电场传送表面。电极可基本上是刚性的,例如以更容易地前进穿过组织,包括硬化的或较致密的组织,或者可根据所要求的用途是较为柔性的。在一实施例中,电极包括针或针状电极或具有基本上直线部分的电极。在另一实施例中,电极可以是弯曲的,具有弯曲部分或有曲率半径的部分。电极成分可以变化,且在某些实施例中,可包括记忆金属(例如市场上可购得的记忆

金属 Nitinol™ 等) 或弹簧钢。适当的电极材料可包括例如不锈钢、铂、金、银、铜或其它导电材料、金属、聚合物等。在某些实施例中, 各电极可定位在导管和 / 或微导管的内腔中或者用于将电极引入组织的其它构件内并可从它们展开。

[0017] 在一实施例中, 本发明包括定位或可定位在目标组织区域内的多个电极。多个电极可形成阵列并可从例如导管内腔展开。在一实施例中, 多个电极包括一个或更多个外部或副电极和主或中心设置的电极, 外部或副电极基本上限定消融体积, 其中主电极与副电极间隔开并设置在由副电极限定的消融体积内。各电极可以单极模式或双极模式操作。该装置可构型成在各电极之间进行极性变换。在例如双极模式使用电极并施加电流的一实施例中, 可形成从主电极或中心定位的电极朝向基本上限定消融体积的周界定位的电极或副电极径向向外延伸的电场。

[0018] 在另一实施例中, 本发明可使用一个或更多个传感器机构来提供反馈和 / 或控制消融过程。传感器机构可包括探测和测量诸如温度、电流、电压、阻抗、pH 值等的参数的传感器或探测器。本发明的某些实施例可包括至少部分根据所探测的特性或所探测的特性变化来更改所施加的电流。在一实施例中, 例如可响应于所测得的温度、阻抗等来更改所施加的电流。更改可包括例如更改所施加电流的电压、频率等和 / 或在例如确定消融过程或其阶段完成时中断施加电流。

[0019] 在本发明的又一方面, 提供了一种用于非热组织消融的系统。该系统包括具有一个或更多个电极的组织消融探针, 各电极可定位在包括癌细胞的目标组织区域内。该系统还包括用于向目标组织区域的非热消融癌细胞提供电流 (例如, 交变电流) 的能量源。

[0020] 在另一方面, 本发明提供一种用于选择性地破坏癌细胞的系统。该系统包括具有多个电极的探针, 这些电极可设置在目标组织内。多个电极包括第一电极和一个或更多个第二电极, 消融体积至少部分可由第二电极限定。第一电极可定位在消融体积内。该系统还包括用于提供交流电流的能量源和从第一电极径向延伸并穿过体积以选择性地破坏目标组织内的癌细胞的一个或更多个电场。

[0021] 为了更充分地理解本发明的性质和优点, 应当参照以下详细说明书和附图。本发明的其它方面、目的和优点会从以下附图和详细说明书中显现出来。

附图说明

[0022] 图 1 示出根据本发明实施例的装置。

[0023] 图 2A 至 2C 示出根据本发明另一实施例的装置。

[0024] 图 3A 和 3B 示出具有根据本发明实施例的电极构型的装置。

[0025] 图 4 示出根据本发明实施例的电极结构。

[0026] 图 5A 和 5B 示出根据本发明另一实施例的导管和微导管装置。

[0027] 图 6A 和 6B 示出根据本发明实施例的方法。

[0028] 图 7A 和 7B 示出根据本发明另一实施例的方法。

[0029] 图 8A 和 8B 示出癌细胞的瘤或块, 图 8B 示出正在分裂的癌细胞的聚焦图。

[0030] 图 9A 至 9D 示出根据本发明实施例的装置和方法。

[0031] 图 10 示出根据本发明实施例的装置。

[0032] 图 11A 至 11C 示出根据本发明实施例的消融方法。

- [0033] 图 12A 至 12F 示出根据本发明各实施例的示例性电极。
- [0034] 图 13A 和 13B 示出根据本发明实施例的装置。
- [0035] 图 14A 和 14B 示出根据本发明另一实施例的装置。
- [0036] 图 15A 至 15D 示出根据本发明实施例的装置和消融方法。
- [0037] 图 16 示出根据本发明实施例的系统。
- [0038] 图 17 示出根据本发明实施例的系统。

具体实施方式

[0039] 本发明提供用于低功率或非热组织消融的系统和装置以及相关方法。根据本发明,可将一个或更多个电极引入目标组织区域并对目标组织区域施加电场。施加到目标组织区域的能量可选择成使用电产生的热最小,并可避免组织温度升高,由此提供目标细胞的低功率或非热消融。业已证明本发明的装置和方法对消融癌细胞是有效的,而无需热效应作为消融过程的因素,消融主要在反常增殖细胞或呈现不规则生长的细胞(例如癌细胞)中发生。因此,本发明的优点是提供最小侵入、选择性的癌细胞消融或破坏,同时使正常的细胞或组织基本上不受损。

[0040] 参照图 1,图中描述根据本发明实施例的装置。装置 10 包括具有远端部分 14 和近端部分 16 的传送构件 12。该装置 10 还包括可联接(例如可拆卸地联接)至传送构件 12 的装置的近端部分 18。此外,装置 10 可包括电联接到能量源(未示出)的导电电缆 20。该装置包括传送构件 12 的远端部分 14 处的多个电极 22。电极 22 可定位或固定在例如传送构件 12 的远端或可从传送构件 12 的内腔定位和展开并可伸出和缩入传送构件 12 的远端。电极 22 可包括非展开状态和展开状态,其中在非展开状态电极 22 可设置在传送构件 12 的内腔内,在从传送构件 12 的远端向前时处于展开状态。电极 22 前伸出远端并扩张到基本上限定消融体积的展开状态。

[0041] 目标组织区域可定位在身体内想要采用本发明的组织消融方法或该方法是有益的任何位置。目标组织并不限于任何特定类型且非限制性实例可包括例如胸部组织、前列腺组织、肝脏、肺、脑组织、肌肉、淋巴、胰腺组织、结肠、直肠、支气管等。目标组织区域通常包括组织块或组织的实体部分。通常,目标组织区域包括癌细胞,包括例如包含实体瘤的目标组织区域。本文所使用的术语“癌细胞”通常指呈现或倾向于呈现不规则生长的任何细胞,包括例如诸如恶变前细胞或癌细胞(例如癌扩散细胞或肉瘤细胞)之类的癌细胞,并可受到本文所述消融方法的作用。要经受本发明方法的组织的体积可根据例如癌细胞块的大小和/或形状以及其它因素而变化。目标组织区域的周界尺寸可以是规则的(例如球形、卵形等)或者可以是不规则的。

[0042] 可在本发明的方法和系统中包括成像系统和装置。例如,可使用诸如超声波、计算断层照相(CT)扫描、X-射线成像、核素成像、磁共振成像(MRI)、电磁成像等之类的常规成像方法来确定和/或描绘目标组织区域。在某些实施例中,瘤的特性、包括使用成像方法确定的特征还可用于选择诸如能量施加以及电极的形状和/或几何形状之类的消融参数。此外,这些或其它已知成像系统可用于将装置和/或电极定位和放置在患者的组织内。

[0043] 如上所述,电极设置在目标组织区域内且所施加的电场足以提供目标细胞的低功率或非热消融。本文所使用的术语“非热消融”通常是指本发明的技术,包括通过施加电场

来去除或破坏组织的功能或组织的细胞,且其中发生能量施加/传送过程而局部组织温度基本不会升高,且能量施加的热效应不是进行组织消融的显著或主要手段。在许多实施例中,可避免局部组织温度的升高,而不会导致目标组织区域内可探测到的温度的升高。但是,在某些实施例中,会发生目标组织区域内温度的微小变化/升高,但通常不超过高于体温几℃(例如,小于约10℃,但通常不高于体温约2度),且热效应不是进行组织消融的主要手段(例如,没有显著的热介导、致命的蛋白质变性)。通常,所施加的电场包括强度低、中等频率的交流电。根据本发明采用的中等频率例如小于对电极周围的组织摩擦/电阻性加热通常需要的频率(例如小于约400kHz,较佳地约300kHz或更低)。在一实施例中,例如,电流提供小于约50V/cm的电压场。在另一实施例中,电流包括约50kHz至约300kHz之间的频率。

[0044] 所施加电流的电压场和/或频率和/或大小在能量施加期间保持恒定或变化。在某些实施例中,可能需要通过“扫描”过给定范围来提供非恒定或变化电压和/或频率和/或电流,以例如确保对目标组织区域施加优化的消融电压/频率/电流。在另一实施例中,可在施加能量之前选择特定的电压和/或频率和/或电流。此外,电极设置在目标组织区域内,使得从目标组织内施加电流,且目标组织从内向外消融。在一实施例中,电极设置在目标组织区域(例如瘤)内,且所施加的电流提供从电极径向向外延伸的电场。在某些实施例中,这种设置可利用瘤生理学,包括例如分裂/增殖细胞在目标组织区域内的定向,并确保由电极提供的电场基本上与正在分裂的癌细胞的分裂轴线对齐。

[0045] 图2A至2C示出根据本发明的另一实施例的具有多个电极的装置。如图所示,装置30包括从装置的远端部分延伸的多个电极。图2A示出具有多个电极的装置的三维侧视图。图2B示出说明电极结构的装置的俯视图。多个电极包括中心设置的电极32和从中心电极32侧向间隔开的外部电极34、36、38。所示的电极包括基本上直线的针状部分或针式电极。这些电极从装置的远端部分延伸并定向成基本上与装置30的纵向轴线平行。此外,各电极基本上与多个电极中的其它电极平行。多个电极基本上限定消融体积,外部电极34、36、38基本上限定消融体积的周界且电极32设置在所限定的周界内或约中心点处。在消融过程中每个电极可起到不同的作用。例如,可改变极性和/或在装置的不同电极之间进行极性切换。如同本发明的其它装置,电极可电独立并分开地电寻址,或者两个或多个电极可例如电连接以有效地作为一个单元起作用。在一实施例中,例如,外部电极34、36、38可电连接,且在操作中可包括与内部电极32的极性不同的极性。如图2C所示,装置的电极32和34、36可包括相反电荷(例如,双极)。在这种实例中,所施加的电流可提供由箭头所示的电场,从中心电极32并朝向周界设置的电极或外部电极34、36向外径向延伸。

[0046] 在某些实施例中,本发明的装置和/或系统包括电浮动系统或设计成不接地运行的系统。在某些情况下,发现以这种方式电浮动的电极构型能够更精确或更可控制地进行电场施加和/或传送。例如与诸如热RF或微波消融、或需要高得多功率的能量传送和相应电源的高电压不可逆电穿孔之类的已知技术相比,根据某些实施例的系统的低功率要求允许在上述电浮动的构造装置和系统中有更多的设计选择(例如,电池操作)。

[0047] 参照图3A和3B描述本发明的装置的另一实施例。装置40包括在装置40的远端42远端处或从其延伸的多个电极。多个电极包括呈曲线形并基本上限定消融体积的外部设置的电极44。电极46设置在由外部电极44限定的体积内并与电极44间隔开。示出中心

电极 46 为基本上直线的并与装置 40 的纵向轴线平行,尽管也可使用其它构型。图 3B 示出由外部电极 44 限定的周界内的目标组织 48,电流施加到目标组织 48,并示出由曲线电极 44 限定的长形或卵形的消融体积。因此,诸如实体瘤之类的目标组织区域 48 可基本上被围在外部电极 44 限定的体积内。箭头示出从电极 46 径向向外沿多个不同方向延伸的电场。

[0048] 参照图 4 描述根据本发明的另一实施例的装置的电极。装置 50 包括可伸出和缩入微导管 54 的基本上直线电极 52 和具有弯曲部分的电极 56,电极 56 可伸出和缩入微导管 58。微导管 58 和 54 可包括在单个传送构件内,诸如传送导管的内腔内或者可独立地设置例如以单独地通达和寻址目标组织。示出一个外部电极(例如电极 56),尽管可如其它实施例中所示那样(例如,参见下文)设置多个外部或副电极。

[0049] 如图 5A 和 5B 所示,装置可包括多个电极,每个可展开或可伸出和缩入微导管,每个微导管/电极组件可选地设置在较大传送构件的中心内腔内。装置 60 包括具有内腔 64 的传送构件 62,以及设置在内腔内的微导管 66、68、70、72。图 5B 示出在传送构件 60 的内腔 62 内设有微导管 60、68、70、72 的装置的俯视图。各具有弯曲部分的电极 74、76、78 可从微导管 68、70、72 展开,且在展开状态基本上限定消融体积。电极 80 可从微导管 66 展开,设置在基本上由电极 74、76、78 限定的消融体积内。

[0050] 使用时,如图 6 所示,本发明的装置 82 可前进穿过患者的组织 84,且装置 82 的电极 86 设置在目标组织区域 88(例如瘤)内。一旦电极设置在目标组织区域 88 内,就将电流传送到目标组织区域 88。由于电极 86 设置在目标组织区域 88 内,所以所施加的电流可提供向外沿多个方向辐射的电场。本发明的系统或装置能够以单极或双极模式运行。在一单极运行实施例中,可在患者身体外部放置第二电极,诸如通过将患者放置在导电垫或板(例如金属板)上,并利用放置在患者的皮肤和第二电极之间的诸如导电胶或粘合剂之类的导电材料。在双极模式实施例中,基本上限定消融体积的外部电极可用作返回电极,或与设置在消融体积内的电极使一起完成一回路,使所施加的电流流过位于外部电极和设置在消融体积内的电极之间的目标区域的组织。图 7 示出根据本发明另一实施例的本发明的装置的使用方法。如上所述,装置 90 前进穿过患者的组织,且传送构件 92 靠近目标组织区域 94 设置。一旦设置好传送构件 92,就可从传送构件 92 展开多个电极 96、98、100。外部电极 96、98 在目标组织区域 94 周界内或围绕该周界展开,例如在大约目标组织区域的边缘(例如瘤边缘)处并基本上限定消融体积或目标区域。内部电极 100 设置在消融体积内。

[0051] 本发明可包括通达或寻址(addressing)目标组织以及定位传送所述消融治疗的电极/探针的各种手段。通常本发明的装置的定位包括最小侵入通达和定位技术,包括例如通常用于其它类型组织消融(例如,热 RF 消融、微波消融、高电压电穿孔等)的通达技术。例如,本发明的装置可经皮地穿过皮肤引入并前进穿过组织并定位在目标组织处。尽管,对目标组织进行寻址和定位装置可与更常规的外科手术技术或腹腔镜检查技术相结合来进行。

[0052] 如上所述,本发明的某些实施例包括将电极定位在目标组织区域内并施加交流电流,施加的电流提供从定位的电极向外辐射的电场。据发现,这样施加的电场在通过低功率消融扰乱和破坏癌细胞时高度有效且没有热消融效应。在某些实施例中,根据本发明的癌细胞扰乱和所产生的消融在由本发明装置的电极提供的电场基本上与正在分裂的癌细胞或多个细胞的分裂轴线对齐的情况下更为有效。图 8A 示出恶性肿瘤或癌细胞实体块的生

长模式和生理学的简化模式,示出癌细胞从区域中心向外分裂的瘤生长。箭头指示从中心向外分裂的癌细胞的分裂轴线。图 8B 示出图 8A 的瘤的正在分裂的细胞的聚焦和简化图,还示出细胞分裂轴线的概念。所示出的分裂或增殖癌细胞(示出在有丝分裂的中期阶段)包括基本上垂直于中期板轴线 112 的细胞分裂轴线 110,其中细胞分裂基本上沿着板轴线 112 进行且细胞增殖和生长沿细胞分裂轴线 110 进行。因此,在本发明的某些实施例中,电极在组织区域内的定位(例如靠近瘤或癌细胞块的中心区域),和/或装置的电极的构型和布置可选择成使得电场从大约中心区域向外辐射,且电场基本上与生长瘤的细胞分裂轴线对齐。

[0053] 此外,发现如上所述的电场施加在选择性地扰乱和破坏正在分裂的癌细胞时特别有效,同时对未呈现不规则生长和增殖的正常细胞几乎没有影响或不产生影响。不受到任何特定理论的限制,如上所述的电场施加可特别是扰乱细胞分裂过程(例如有丝分裂)或者细胞循环的进展、或其阶段或过程(例如有丝分裂纺锤体形成、微管聚合、细胞质细胞器官功能或布置、胞质分裂、细胞渗透平衡等)且,因此,更具体地影响呈现不规则生长的细胞(例如癌细胞)并更快速地进展通过细胞循环。

[0054] 根据本发明,可全部或部分消融目标组织区域。会认识到,尽管通常需要消融尽可能多的目标区域或瘤,但在某些实施例中,这些方法可包括消融目标区域的一部分或不到全部。在某些情况下,部分瘤消融就可足以最终破坏或杀死整个瘤或癌组织区域。

[0055] 参照图 9A 至 9D 讨论根据本发明实施例的装置(例如图 2A 至 2C 的装置)的使用方法。装置 120 包括多个电极,包括基本上限定消融体积的外部电极 122、124、126 和至少一个内部电极 128。该装置可设置在包括瘤或其一部分的目标组织区域处。示出瘤 130 基本上定位在消融体积内,内部电极 128 定位成大约穿过瘤的中心,且外部电极 122、124、126 与内部电极 128 侧向间隔开并定位在大约瘤边缘处或瘤边缘的稍微内部或外部。图 9A 示出瘤 130 和定位的电极 122、124、126、128 的俯视剖视图,且图 9B 示出其侧视图。由定位的电极和施加电流来提供图 9C 中箭头所示的电场。如图所示,在图 9A 至 9C 所示的平行直针式电极构型中,沿消融体积的长度的电场沿垂直于装置的纵向轴线的方向定向。从中心电极 128 朝向外外部电极 122、124、126 发散的电流提供基本上与许多瘤细胞、尤其是在区域 132 内的瘤细胞的细胞分裂方向对齐的电场,瘤细胞沿从瘤中心向外的方向分裂(参见例如图 8A 和 8B)。应当认识到,提供箭头是用于说明目的,且本发明的各实施例并不限于任何特定电流和/或电场方向,而是可包括不同于和/或除了那些具体示出的方向之外的方向。瘤包括认为瘤细胞分裂的方向更接近地与电场对齐的区域 132。在所示构型中,瘤可包括瘤相反两端处的区域 134、136,这些区域可包括较大比例的细胞分裂轴线不与所提供的电场对齐的细胞,或者,换言之,相对于磁场成一角度并可在施加能量之后保持活性,同时区域 132 的较大比例的细胞被消融。但是,在一实例中,以这种方式使用瘤消融,区域 132 的组织/细胞被消融且随后将材料从治疗部位取出(例如通过施加压力挤出)和/或被周围组织吸收,且发现区域 134 和 136 向内塌陷形成平坦的、“薄饼状”组织残余物(图 9D),其在施加能量之后最终死去。显然,经受本发明所述消融技术的多种实验(例如动物)模型证明了完全除去可探测的瘤。这些结果指出,本发明的方法有效地消融瘤组织,可破坏实体瘤,即使在不到全部的瘤组织被消融的情况下也是如此,并说明电场与癌细胞的细胞分裂方向对齐的情况下改进的组织消融。

[0056] 图 10 示出本发明的装置的另一实施例。如上所述,装置构型和电极布置可选择成使得电场从大约目标组织区域的中心向外辐射,且电场基本上与生长瘤的某些细胞的分裂轴线对齐。可通过将电极定位在目标区域内和选择的电极构型和/或装置的几何形状来实现更优化的电能施加和电场与生长瘤的分裂轴线的对齐。在一实施例中,例如,装置可包括内部电极 140 和多个弯曲的外部电极 142、144。内部电极 140 可另外包括弯曲的或非线性的远端部分。在电极上有弯曲形状可有助于选择沿多个方向辐射的所施加的电场,包括除了垂直于装置或内部电极的纵向轴线方向的各方向。外部弯曲电极基本上限定消融体积,且内部电极设置在消融体积内。箭头示出从中心沿多个方向发散且基本上与目标组织区域的正在分裂的癌细胞对齐的电场。在某些情况下,例如与图 9A 至 9D 所示的直针式电极构型相比,由该构型形成的电场可与目标组织区域的癌细胞的更大部分对齐。

[0057] 开始消融过程时,电场强度在内部或中心电极处和围绕和靠近内部或中心电极的组织内最高。随着消融过程继续,发现内部电极附近的癌细胞首先被损坏或消融。消融的细胞有效地“液化”或呈现低阻抗、液状材料的性质。术语“液化”在本文用于方便和说明的目的,且不是必然暗示任何特定的消融或细胞死亡机理,其可包括细胞渗出、细胞凋亡、细胞溶解或某些其它细胞过程和/或其某些组合。细胞破坏的另一可能原因可能包括细胞隔膜整体性扰乱,例如包括一个或更多个细胞隔膜的介质破损(参见例如下文)。液状材料围绕中心电极并有效地扩大较高电场强度的消融区域,最高电场强度的消融区域处于液状材料的外周界处。因此,液状材料被说为变成“实际电极”。随着消融过程继续,液状材料或“实际电极”的外周界膨胀,基本上从内向外消融目标组织区域。在某些实施例中,发现目标组织区域在消融过程之后更加易弯和柔软或糊状。消融的液状瘤组织最终从治疗位置取出和/或被周围组织吸收,且不再探测得到。

[0058] 参照图 11A 至 11C 说明实际电极效应,示出设置在目标组织区域内的电极的剖视图。外部电极 150、152、154 设置在瘤 156 的大约边缘或外周界处,且内部电极 158 设置在由外部电极 150、152、154 限定的体积的大约中心点处。在 T1 处示出消融,或消融过程的开始(图 11A);T2 是消融已开始,液状组织区域 160 膨胀之后(图 11B);且随后的时间 T3,液状组织区域 162 从中心电极 158 向外朝向外外部电极 150、152、154 进一步膨胀(图 11C)。

[0059] 可通过探测消融组织内阻抗的相关变化来监测消融过程,包括其进展。一旦消融的液状组织的外周界达到限定消融体积的外部电极,则阻抗稳定或变平。因此,可通过测量阻抗的变化来监测消融过程的进展,且一旦发现阻抗不再变化就中断施加电场。

[0060] 反馈测量可用于确保通过非热消融来进行目标癌细胞的消融。在某些情况下,可能要求在内部电极处产生尽可能大的电场强度,而不会产生高热效应或热消融。某些高热效应是可发现的,且可与所要求的本发明的非热消融区别,这是由于热消融会引起周围细胞的破坏而没有如上所述的“液化”效应。例如,如果由热消融过程造成细胞破坏,则所治疗的组织的阻抗可能不降低,因为由于热效应烧焦或坏死的细胞的阻抗通常增加。在一实施例中,根据本发明的非热消融可包括在目标组织区域(例如靠近内部电极)内放置诸如热电偶之类的传感器,并将所施加的电场强度选为低于会在目标细胞上产生热效应的强度。

[0061] 如上所述,在某些情况下,可能需要增加从目标组织区域内的内部电极的位置发散的电场强度。在本发明的一实施例中,可通过增加放置在目标组织区域内的内部电极的表面面积来增加电场强度。图 12A 至 12F 中示出增加的表面面积电极的各中实施例,尽管

也可使用其它构型。在一实施例中,电极包括可进一步形成圆形模式(图 12A)、螺旋状(图 12B)或简单盘卷(图 12C)的卷状远端部分。在另一实施例中,可在电极远端包括小金属丝网,且该小金属丝网在放置到目标组织区域内时膨胀(图 12D)。在其它实施例中,电极可包括“绞合”线型电极,其中远端包括以阵列伸展的多个小金属丝(图 12E)。在另一实施例中,远端部分可包括类似将两个底对底堆叠的锥体的形状,或从侧视图看具有菱形形状(图 12F)。所指出的双锥形/棱形的相反的远端和近端部分可便于电极在组织内的插入和缩回。多种其它构型也是可用的,并包括例如环、球、螺旋形、螺线形、同心螺旋线或其中的多个、针的阵列、,推出管并形成类似于细绳在小容器内自由堆叠的金属丝小球的非弹性绳状的金属丝的一段。

[0062] 图 13 中示出本发明的装置的另一实施例。该装置包括具有组织刺穿远端部分 172 的传送构件 170。该传送构件包括本体上的内腔和开口 174 和远端的开口 176。多个电极可设置在构件的内腔内。在展开状态,外部电极 178 在构件 170 的远端处延伸出开口 176 并以伞状定向倒置。展开的外部电极 178 基本上限定消融体积。延伸出本体的开口 174 的电极 180 与外部电极 178 间隔开并定位在消融体积内。

[0063] 图 14 示出类似于图 13 所示装置的装置。参照图 14,该装置包括具有远端部分的传送构件 190、本体上和远端 194 处的开口 192。外部电极 196 从本体开口 192 伸出向远端方向展开,并限定围绕展开并延伸出远端开口 194 的电极 198 的体积。

[0064] 参照图 15 描述本发明的装置的另一实施例。该装置包括多个电极,每个电极设置在微导管内,且每个微导管设置在传送构件的内腔内。传送构件或探针 300 可包括组织刺穿端部,该端部尖锐或削尖以更容易地插入患者的组织内。类似地,微导管可包括尖锐或削尖的组织刺穿端部。使用时,传送构件 300 前进穿过患者的组织,且远端靠近目标组织区域(例如瘤)设置且微导管从传送构件展开。如阶段 1 的展开所示,微导管 310 从传送构件的远端向远端方向前进并进入目标组织区域,微导管的电极 320 可在该区域展开。微导管 330 还从传送构件 300 展开以瞄准电极 340。在阶段 2 的展开中,电极 340 沿由微导管 330 瞄准的方向展开,诸如围绕目标组织区域的外周界(例如瘤边缘)展开。可设置在其中的微导管和电极可由诸如镍钛金属互化物之类的形状记忆金属制成以在展开时采取预定构型。还可包括使用其它阶段。

[0065] 参照图 16 描述根据本发明实施例的系统。系统 200 可包括有本发明的用于将能量传送到患者的任何装置,并包括将能量传送到驱动单元 220 并然后传送到本发明装置的电极的供电设备 210。系统的各部件可单独地或共同地、或以部件的组合包括用于本发明系统的能量源。供电设备 210 可包括产生用于运行本发明的装置并向本文所述目标组织施加电流的电力的任何装置。供电设备 210 可包括例如一个或更多个发电机、电池(例如可携带电池单元)等。本发明的系统的一个优点是消融过程所需要的功率较低。因此,在一实施例中,本发明的系统可包括便携式和/或电池操作的装置。反馈单元 230 测量电场传送参数和/或目标组织区域的组织的特性,测得的参数/特性包括但不限于电流、电压、阻抗、温度、pH 值等。可在系统中包括一个或更多个传感器(例如温度传感器、阻抗传感器、热电偶传感器)并且,这些传感器可与装置或系统联接和/或单独地设置在患者的组织处或患者的组织内。这些传感器和/或反馈单元 230 可用于监测或控制到组织的能量传送。供电设备 210 和/或系统的其它部件可由控制单元 240 驱动,其可与用户界面 250 联接用于由

例如技师或医师的输入和 / 或控制。控制单元 240 和系统 200 可与成像系统 260 (见上文) 联接以在使用期间定位和 / 或描述目标组织区域和 / 或放置或定位装置。

[0066] 控制单元可包括例如计算机或宽泛的各种专有或可从市场购得的计算机或具有一个或更多个处理结构、个人计算机等的系统,这种系统通常包括配置成执行本文所述方法步骤中任何一个 (或其组合) 的数据处理硬件和 / 或软件。任何软件通常会包括具体实施为诸如存储器之类的有形介质、数字或光恢复介质、光、电或无线遥测信号等的程序指令的机器可读编码,可使用这些结构中的一个或更多个来以在各种各样的分布或中央信号处理结构中任意一种在系统的部件之间传递数据和信息。

[0067] 系统的部件,包括控制器,可用于控制传送到目标组织的功率或电能的量。能量可以编制或预定的量传送或者可作为初始设置开始,在能量传送和消融过程期间对电场进行更改。在一实施例中,例如,该系统能够以“扫描模式”传送能量,其中诸如施加的电压、频率之类的电场参数包括跨越预定范围的传送。反馈机构可用于以扫描模式监测电场传送并从对目标组织的消融优化的传送范围参数中进行选择。

[0068] 本发明的方法和技术可采用单个装置或多个装置。在一实施例中,例如,本发明的装置 (例如图 2A 至 2C 中所示的装置) 可设置在如上所述的目标组织区域内。然后第二装置可设置在目标组织区域内或在另一目标组织区域内,该另一目标组织区域或者在相同的瘤的部分内或者在分开的瘤处。在一实施例中,例如,第一装置设置在目标组织区域内,且第二装置可设置在目标组织区域内,其中第二装置相对于第一装置成角度 (例如 90 度角) 设置。此外,相同的装置在不同的时间点可沿不同定向设置和 / 或位置定位。

[0069] 本发明的系统和装置可以 (尽管不必要) 与其它系统、消融系统、诸如药品传送、局部或系统传送之类的癌治疗系统、放射或核医疗系统等结合使用。类似地,装置可更改成包含其它系统的部件和 / 或方面,诸如药物传送系统,包括药品传送针、电极等。

[0070] 在某些情况下,在本文所述的消融过程的某一阶段可能想要从目标组织区域 取出消融的组织。例如,业已发现,在某些情况下,取出消融组织可改进患者的治疗和 / 或恢复,并可能降低与本发明的消融过程相关的压力和 / 或毒性 (例如,局部组织毒性、系统毒性等)。

[0071] 可利用各种装置和方法来取出消融的组织。在某些情况下,如上所述,消融的组织可有效地“液化”或呈现液状材料的性质。然后可从目标组织区域排出或取出液态消融组织。在一实施例中,取出消融组织可简单到使消融组织能够泄漏或漏出目标组织区域 (例如对目标组织区域或其附近的组织施加或不施加力或压力), 例如通过组织上的孔或穿孔泄漏来进行,孔或穿孔包括例如装置 / 电极通过其引入目标组织区域的入口孔。在其它实施例中,取出消融的组织可更慎重或进行更多控制。可使用诸如注射器或其它液体取出装置之类的与消融装置分开的装置或器械来完成取出,或者可通过使用还构型成用于取出组织的消融装置来完成取出。

[0072] 尽管如上所述关于使用非热消融和癌细胞的破坏讨论了本发明的各实施例,但在某些情况下,系统和探针可构型成传送足够的能量来进行其它类型的组织消融,诸如热 RF 消融、微波消融、通过高压直流电流的不可逆电穿孔等。例如,本发明的系统可包括构型成进行适于任何一种或多种类型组织消融的能量传送的供电设备。实际上,某些探针构型具有可提供改进的各种类型组织消融的传送 (包括例如改进的热 RF 消融等的传送) 的设计

(例如电极设置)。且根据本发明方法的治疗可包括为给定的治疗的一种或多种类型的组织消融的传送。在某些情况下,例如,治疗可包括一个或更多个消融传送模式,诸如传送非热组织消融的一个模式,该模式可在诸如热 RF 组织消融之类的另一消融模式之前或之后。例如,在一实施例中,治疗可包括非热组织消融的传送,接着是能量的较短施加或脉冲以产生热介导效应,例如有助于“消毒”探针的一个或更多个部件以通过进入轨迹从目标组织撤出,并减小在探针撤出期间穿过组织留下任何可能存活的癌细胞的风险。

[0073] 在某些实施例中,本发明的系统还可包括用于在能量传送过程中定位和/或稳定探针和其它部件的某些部件和方面。例如,在治疗阶段,诸如预期能量施加将超过几分钟的情况下,可能需要包括定位或稳定结构来将探针保持在所要求的位置/部位而不专门需要使用者(例如外科医生)手持探针。因此,系统可包括挽具、带、夹具、或其它结构来保持探针定位。系统可设计成用于非固定使用以使患者在治疗期间能够移动(例如转移、行走等)。实际上,低功率需求和相应的设计选项(例如电池供电系统)可使当前系统尤其适用于非固定系统。

[0074] 在某些实施例中,本发明可包括使用将本文所述的方面或技术与某些已知或市场可购得的部件结合使用,以提供用来破坏癌细胞的改进的系统和方法的。例如,可对具有消融探针或电极构型的某些可用系统,包括对通常用于诸如热 RF 消融、微波消融、高电压电穿孔等之类技术的那些系统进行更改并用于本发明的非热消融技术。在一实例中,本发明的方法包括使用诸如“LeVeen 探针”(参见例如美国专利第 5,855,576 号)之类的通常用于热 RF 消融的探针来进行癌细胞的非热消融。参照图 17,本发明的实施例描述为使用用于提供非热组织消融的探针。可将 270 例如经皮(穿过皮肤“S”)引入,使得探针 272 的远端部分设置在目标部位或区域(“TR”)处或其内。示出各个电极 274 从探针 272 的远端部分向远端方向延伸。各电极 274 可前进成它们首先从彼此径向向外发散,最终沿近端方向向后翻转,如图 17 所示。各电极 274 可通过例如电缆 278 电连接到供电设备 280 或电源,并可以单极模式运行,如图所示。可从供电设备 280 以一定水平施加电流并持续足够长的时期以非热消融或破坏目标组织区域内的癌细胞。

[0075] 以下实例意在说明而非限制本发明。

[0076] 实例

[0077] 一系列测试包括乳腺癌治疗模型。在一实例中,在体重 230-250 克的雌性 Fisher-334 鼠(查士睿华(Charles River))上进行测试。首先在培养基内培养鼠乳腺癌细胞(MTLn-3),通过将细胞从培养基移置到动物的腹部而形成皮下瘤。当瘤生长到直径约 1cm 或更大时,进行消融治疗。对鼠上的 18 个实体乳房瘤进行治疗。

[0078] 消融治疗包括将包括不锈钢针式电极阵列的消融探针经皮穿过皮肤插入并直接插入到瘤内,并随后对瘤施加治疗电场。针阵列包括中心针,该中心针由大约相等间隔的三个平行外部针围绕。将探针设计(包括针长度和布置)选择成横穿所治疗的瘤的大约直径且针为约 1cm 长。外部针与中心针间隔约 0.5cm。中心针用瘤治疗电压启动,且周围的针提供电流的返回路径。不设置接地(例如电“浮动”系统),其中探针如上所述以“双极模式”运行,且该装置包括电池电源。

[0079] 使用上述探针和针构型,治疗电场被包含在其体积基本上被瘤所占据的大约直径 1cm 长 1cm 的圆柱体内。所施加的 AC(交流)电压峰值为约 10-12 伏,约 20-30mA(起机电

流)。频率约为 98KHz。

[0080] 包括有反馈回路来测量治疗期间通入瘤的总电流。来自预备试验的一个假设是当瘤细胞开始受到施加的电场的破坏时（例如细胞溶解、分解、溢出细胞质等），电流会实际上由于例如瘤区域内增加的导电性而增加，瘤区域内导电性增加是因为破坏的细胞（例如细胞质等）的内容物比基本上未受损的细胞导电性更大。结果指示电路按照假设工作。在所有情况下开始治疗之后电流都开始增加，指示治疗在有效地进行。观察到的电流增加还提供过程何时达到基本完成阶段的指示。例如，观察到电流不再增加指示可停止治疗。观察到在约 40mA 处发生电流平台，且通常在治疗约 90 分钟内发生。

[0081] 瘤开始显示在通电之后几乎立即开始发生细胞破坏。在进入治疗 30 分钟内发生显著的破坏。在某些情况下，治疗在 30 分钟之后终止且几乎探测不到瘤。在其它治疗组中，在约 90 分钟时或 3 小时内完成治疗。在所有情况下，在视觉观察时实际上探测不到所治疗的瘤。包括对照物（control）来确认瘤破坏是施加的电场的结果。在一组中，插入不通电的针作为对照物。在对照物内观察到瘤继续生长。

[0082] 选择一组要治疗的鼠来进行长期的存活率研究且在治疗后不杀死。从治疗日期开始大于 12 个月时在某一点确认存活率，该时间是在没有任何治疗的情况下动物模型的预期存活（例如约 3 周）的 17 倍以上。这些鼠目前还活着。存活观察和组织学分析（例如见下文）显示经受所述治疗的目标组织内癌细胞绝大多数（如果不是基本上全部）被破坏。

[0083] 如上所述，治疗通常产生一种癌细胞 / 组织的某种液化。治疗后，清楚观察到略带粉色的液体出现在经受治疗的目标组织区域，该液体可从针进入位置漏出并在对所治疗区域挤压或施加压力时进一步排泄出。治疗后在流体和瘤区域上进行组织分析。组织学显示，流体主要由受破坏的癌细胞组成，且受破坏的细胞基本上呈现坏死和不能存活。PH 测试显示，取出的流体具有比通常的生理流体更高的碱性（例如 PH 值约 7.8 或更大）。观测的治疗区域约有 80-90% 坏死或不可存活的癌细胞。未坏死的治疗区域（例如通常为目标组织的约 10-20%）显示为健康、非癌组织的区域的部分。因此，结果显示对癌细胞进行选择性破坏，基本上使健康细胞未受损害或可存活。

[0084] 观察到的治疗显示没有显著的副效应。未杀死以进行进一步分析的存活受检者显示在治疗后没有变虚弱或负面负效应的任何显著的信号（生存力、行动或其它方面）。在受检者上观察到治疗区域没有由于施加能量而有显著的痛苦或不适或发炎。在治疗期间，鼠看起来较为舒适，即吃、喝和睡，尽管在治疗期间它们未被麻醉。

[0085] 仅观察到的潜在副效应看来像是在治疗后不取出流体或消融组织的结果。在治疗后不从治疗区域取出流体时，受检者出现几个小时的昏睡且与在消融治疗后取出流体的鼠相比恢复期延长。

[0086] 如上所述，观察到所述治疗选择性地破坏限定目标组织区域内的癌细胞。不受到任何特定理论的限制，有一个或更多个原因可解释所述治疗的选择性特性。所观察到的选择性的一个原因看来似乎是由于消融探针的设计——治疗基本上被限制于通过定位电极所限定的治疗体积。仅在探针的外部电极内的组织看来似乎接收传送的能量，且这也是电场几乎排他覆盖的区域。该电场看来似乎未延伸出由外部电极限定的体积。

[0087] 第二，选择性可能是细胞破坏机理所固有的。细胞消融与已知高频率 RF 热消融或微波消融技术中所进行的主要热介导消融不同，也不是如别处前述由于通过施加高压直流

电的高压不可逆电穿孔而产生的效应。所有这些先前教示的方法由于设计破坏正常的组织和癌组织。本发明的技术利用不在热或高电压消融范围内的电压、功率和频率范围。

[0088] 此外,未受限于任何特定理论,当前技术的附加细胞水平效应会引起与非癌细胞相比选择性地破坏癌细胞。本文所述的能量施加看来似乎介导细胞隔膜整体性的破损。细胞隔膜破损和/或癌细胞破坏的一个潜在原因可能包括由于所施加的电场细胞周期进程和细胞有丝分裂的扰乱,该扰乱触发细胞破坏(例如坏死、细胞凋亡、分解),如这里所观察到的那样。由于瘤内的癌细胞活跃地分裂和增殖,因此以与非癌或健康细胞的较慢速率的量级相比以快得多的速率经过细胞周期/有丝分裂,因此可选择性地对癌细胞进行所述能量施加。

[0089] 细胞破坏的另一个可能的原因可包括细胞隔膜的电介质破损。已知细胞隔膜具有电介质破损阈值,细胞在该阈值以上受到破坏。正常细胞的阈值通常比癌细胞要高。因此,在所施加的能量高于癌细胞的电介质破损阈值而低于正常/健康细胞的电介质破损阈值时,能够选择性地使癌细胞隔膜破损而不会伤害正常细胞。在细胞外隔膜和细胞内隔膜上都可能发生由于进行本文所述的治疗产生的隔膜整体性破损,例如包含溶菌体的成分(例如降解酶)破裂,这进一步致使细胞破坏。细胞破裂和细胞内容物的溢出对附近的细胞造成不利影响,造成一种连串的细胞破坏。治疗还可刺激免疫响应,该免疫响应可“清理”治疗区域并可进一步破坏未被破坏或去除的任何残留的/存活的癌细胞。还可进行其它扰乱和/或作用机理。无论哪种特定的作用机理,在发生所述细胞扰乱的情况下,产生的流体看来似乎在某些情况下还用作一种实际电极,使电极直径越来越大,并最终基本上覆盖整个目标组织区域。

[0090] 应当理解,本文所述的实例和实施例仅是用于说明目的,且对本领域的技术人员来说暗示了受到其启发的各种更改或改变,且这些更改和改变都包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。也可能有多种不同的组合,且这种组合也认为是本发明的一部分。

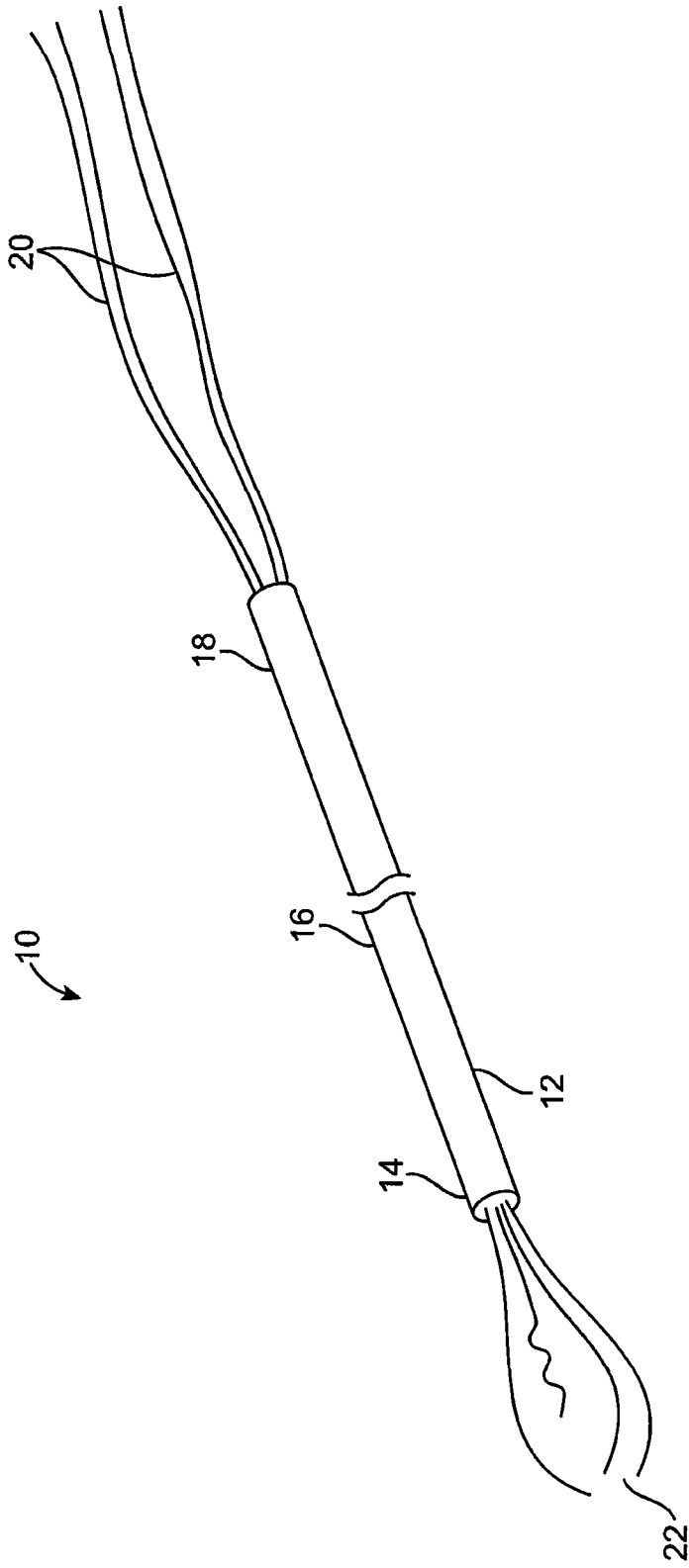


图 1

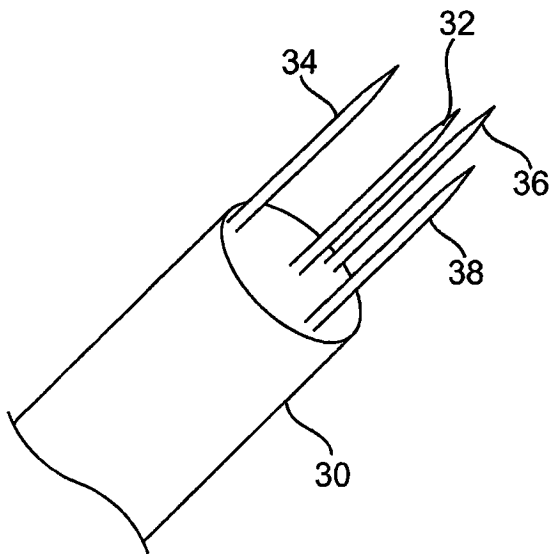


图 2A

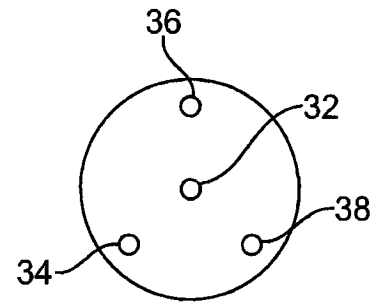


图 2B

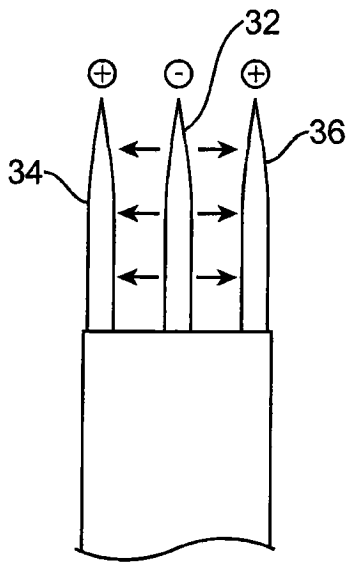


图 2C

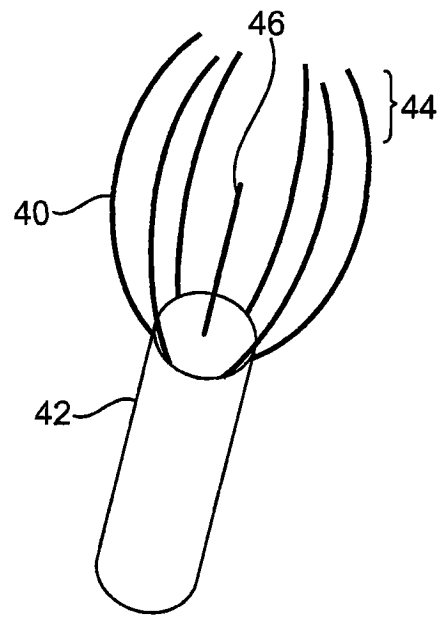


图 3A

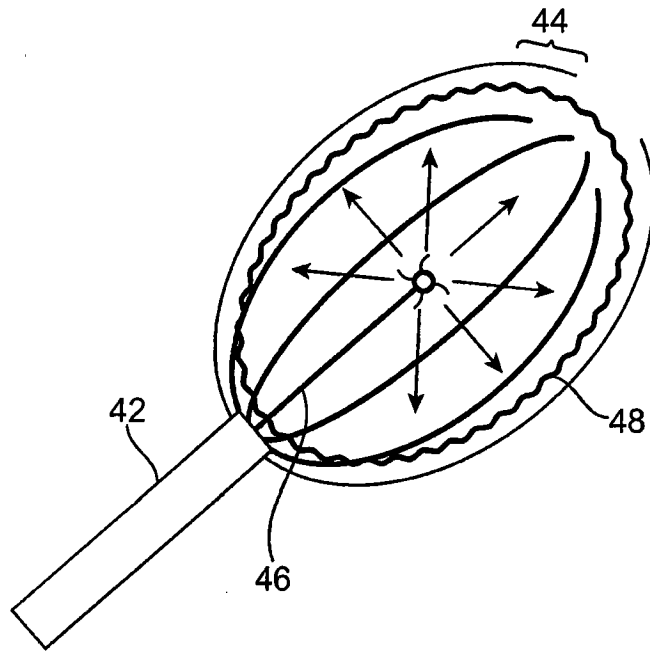


图 3B

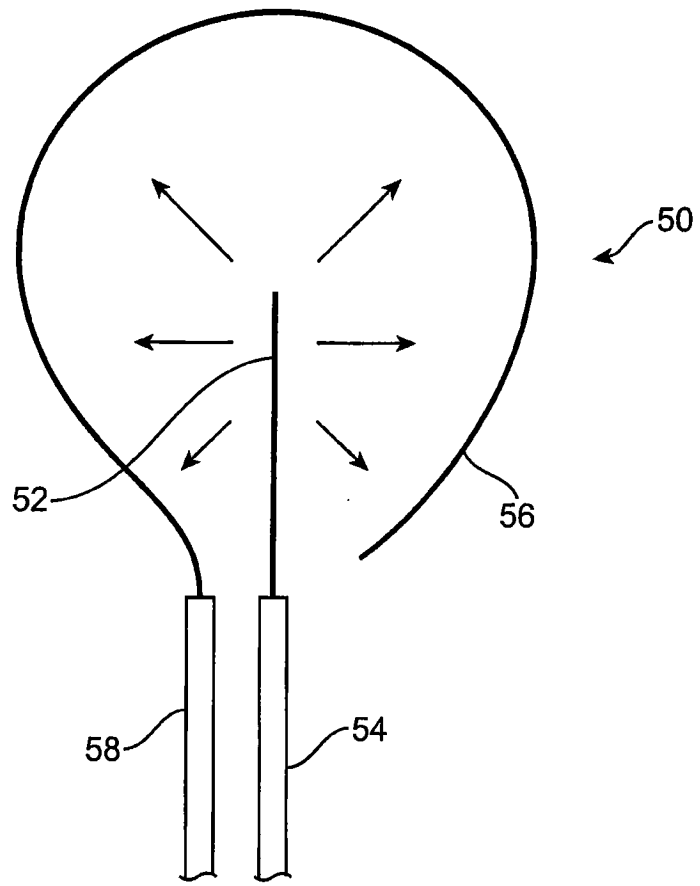


图 4

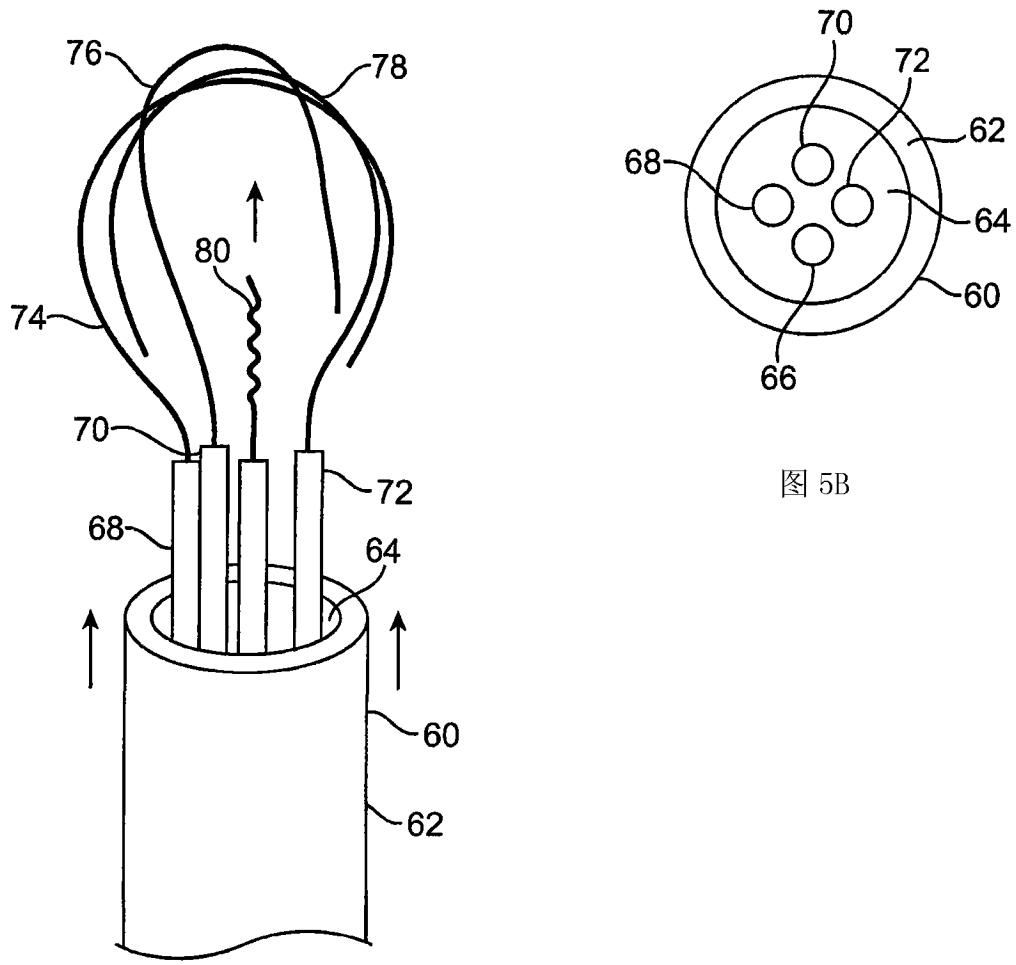


图 5B

图 5A

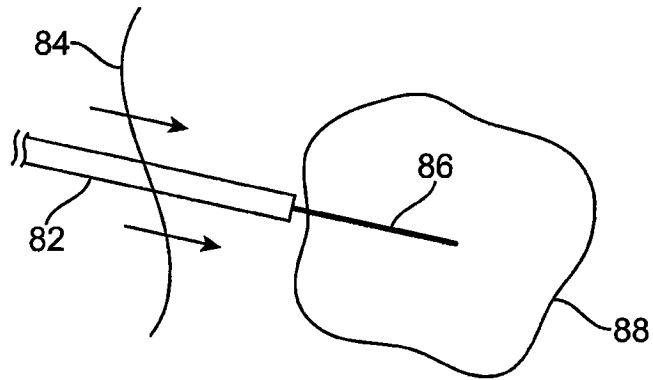


图 6A

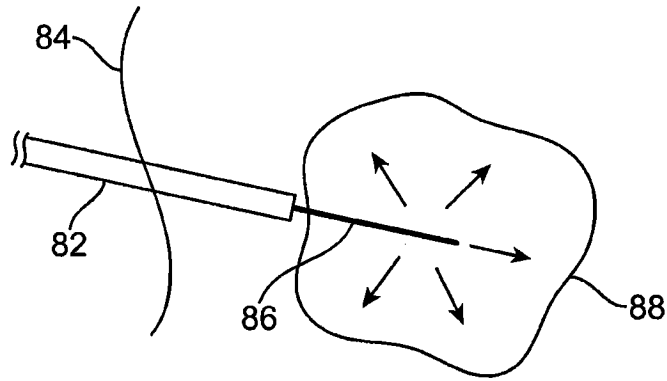


图 6B

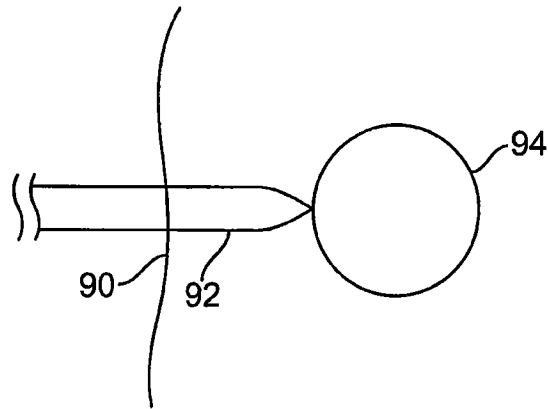


图 7A

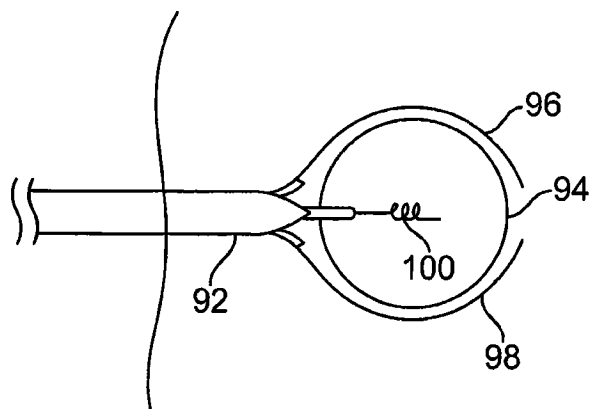


图 7B

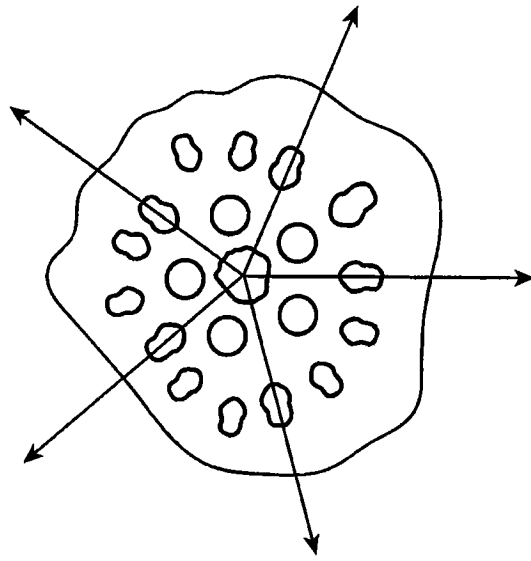


图 8A

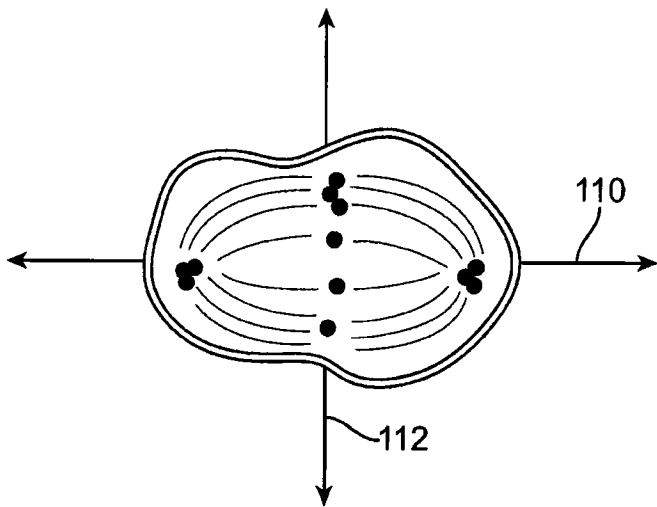


图 8B

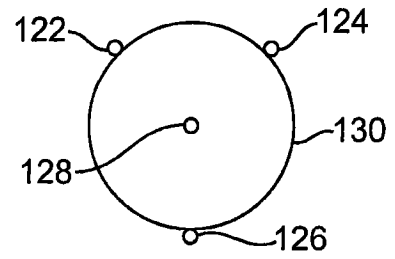


图 9A

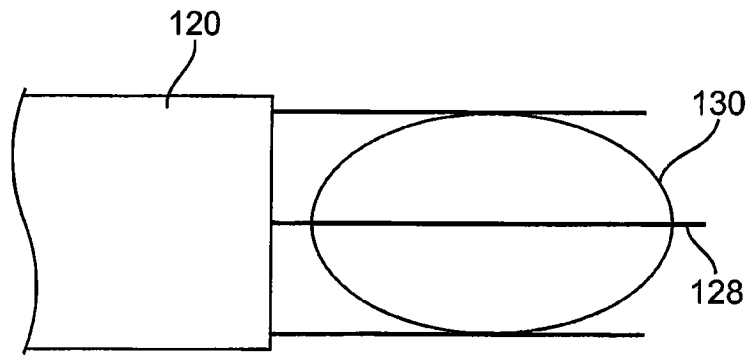


图 9B

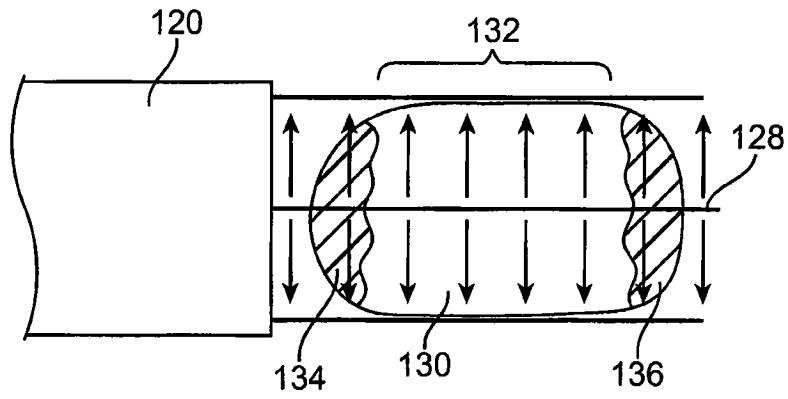


图 9C

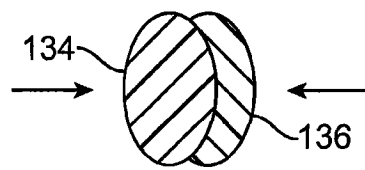


图 9D

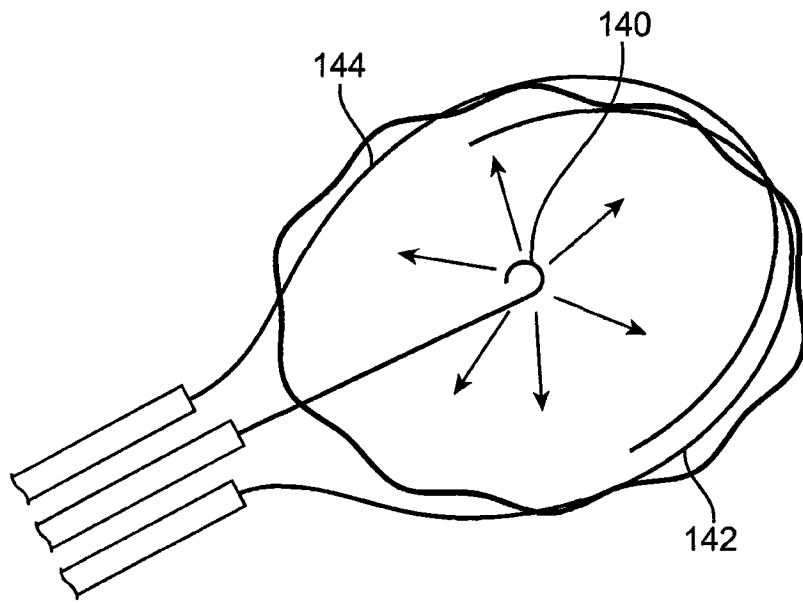


图 10

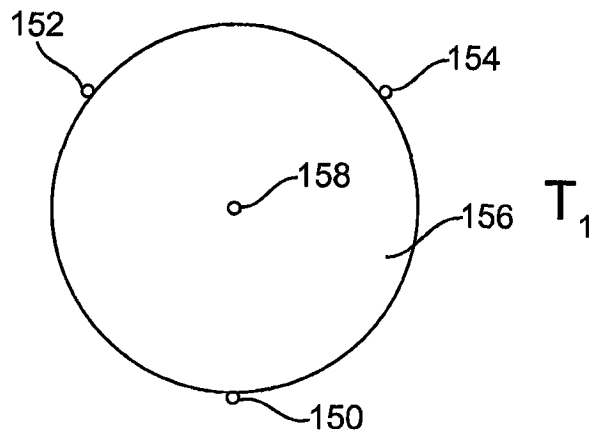
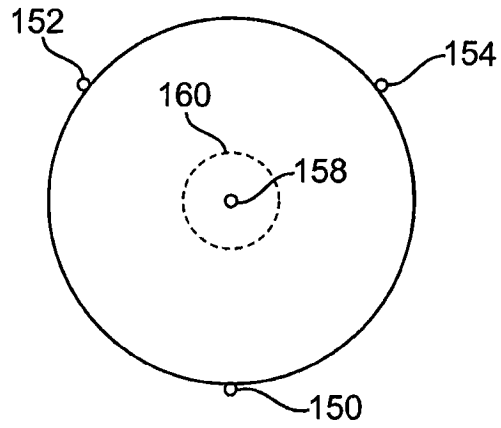
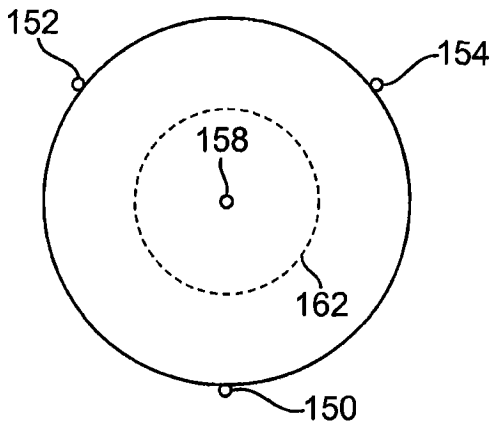


图 11A



T₂

图 11B



T₃

图 11C



图 12A



图 12B



图 12C



图 12D



图 12E



图 12F

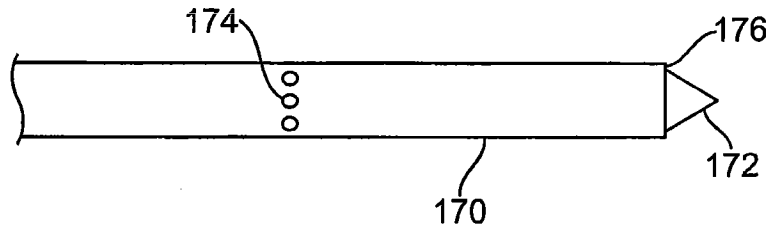


图 13A

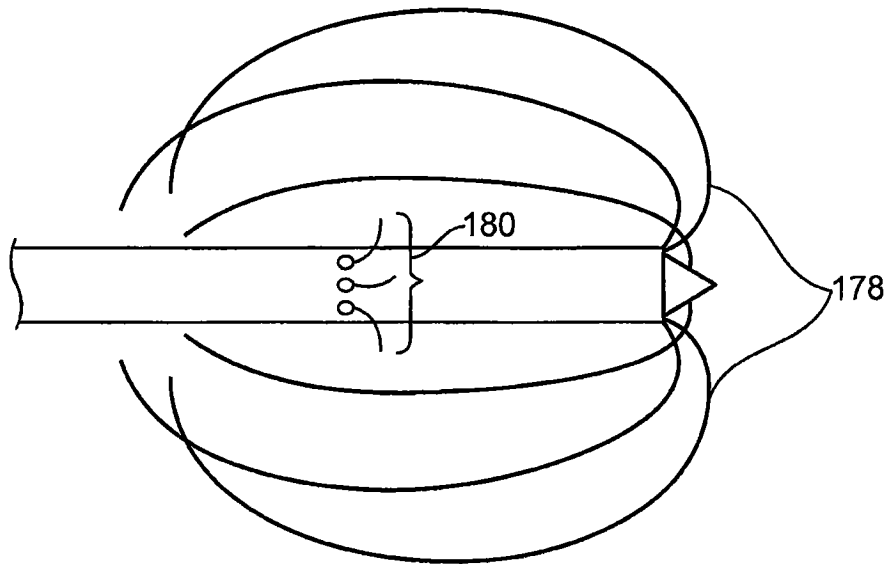


图 13B



图 14A

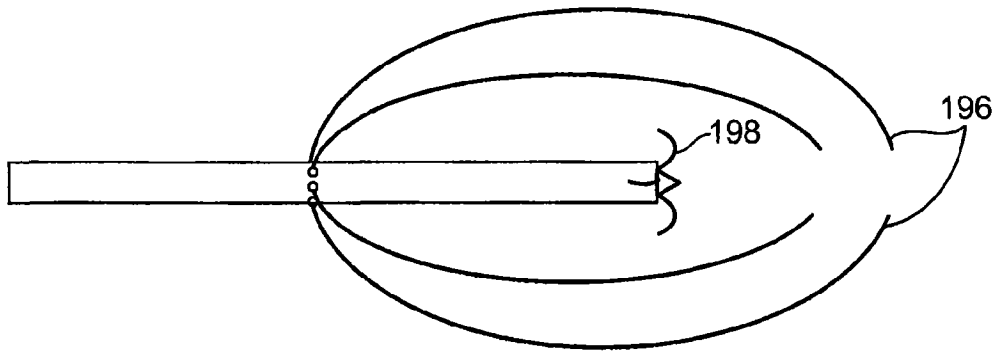


图 14B

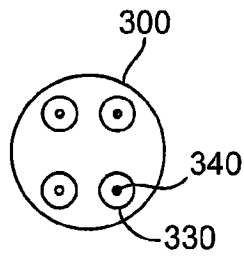


图 15A

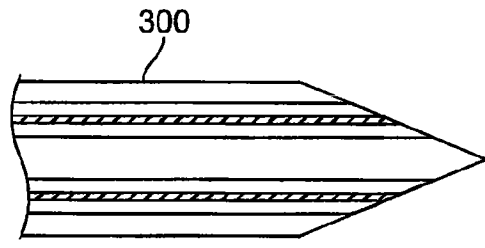
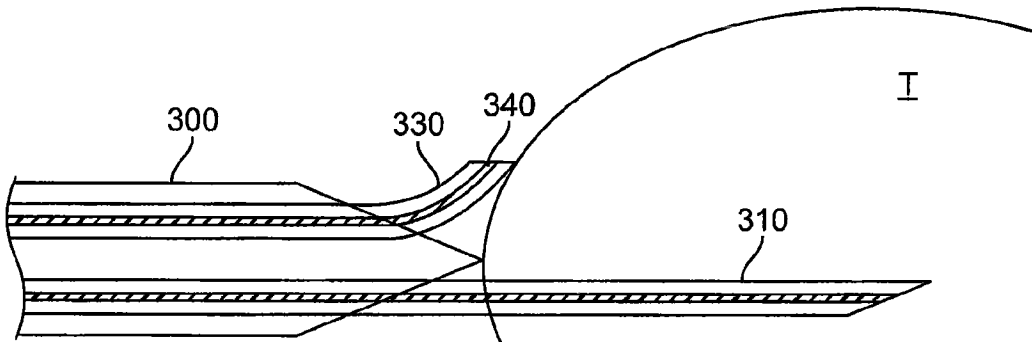
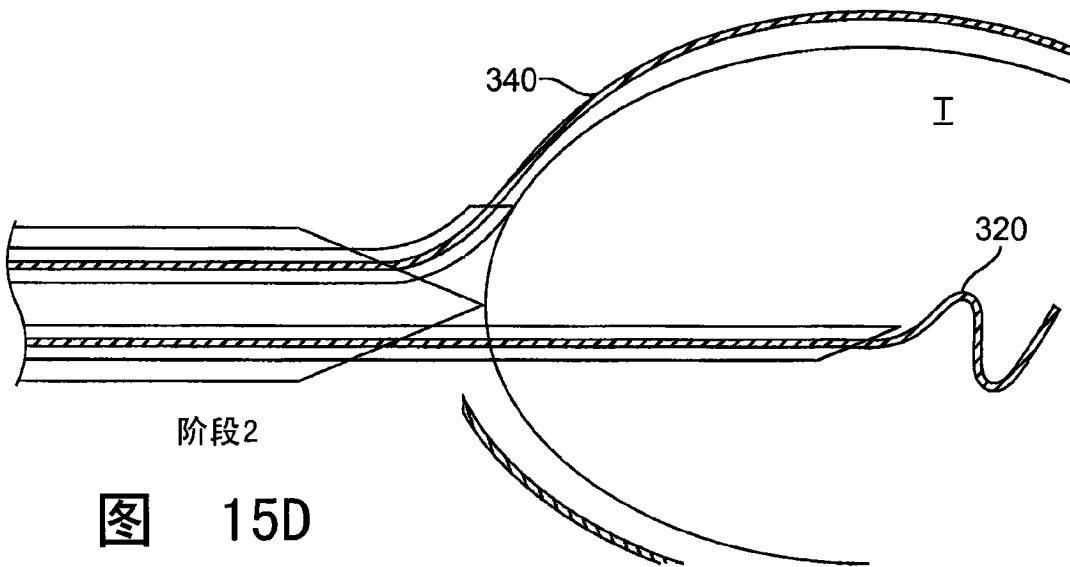


图 15B



阶段1

图 15C



阶段2

图 15D

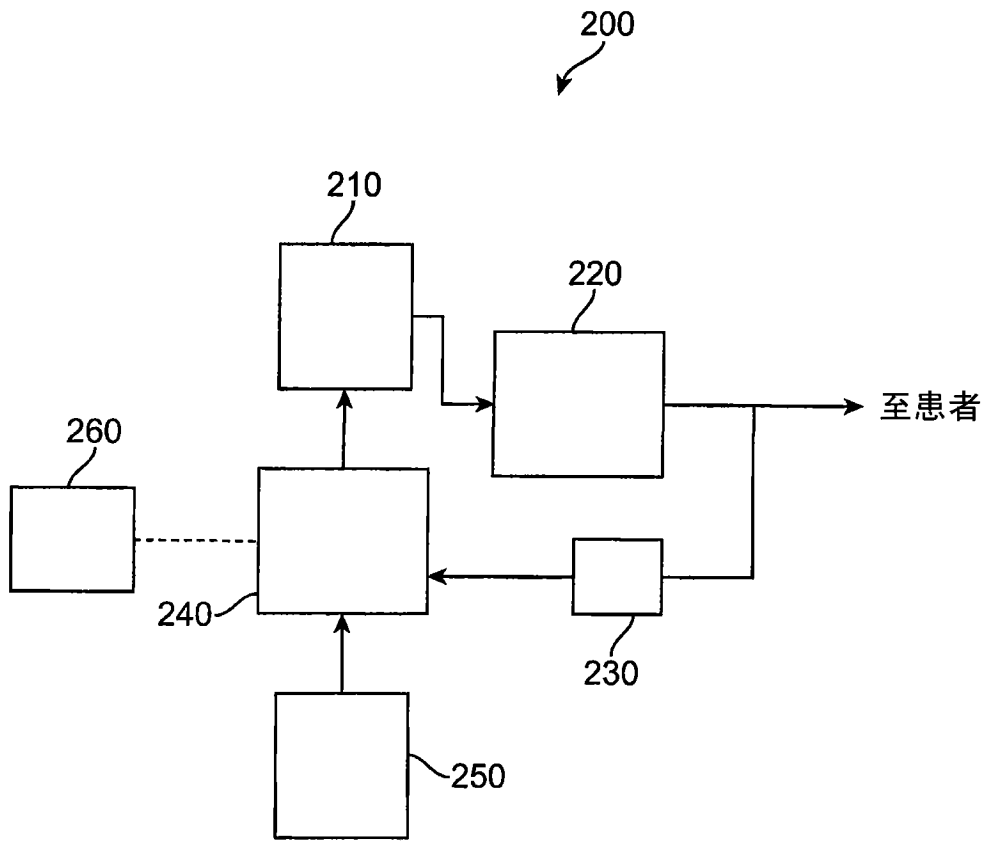


图 16

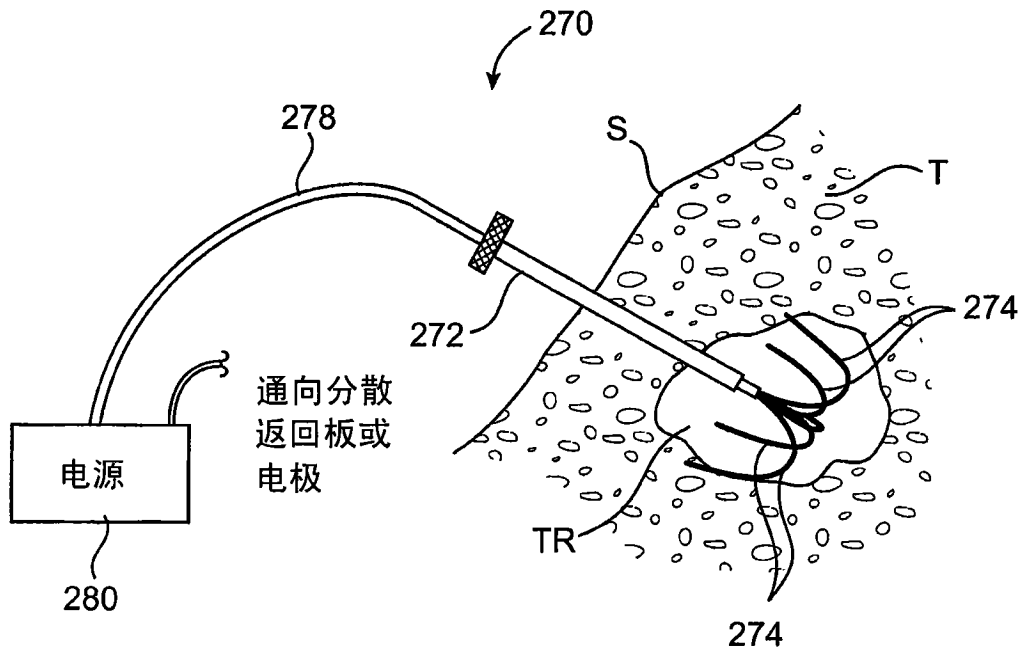


图 17