



medizinisches System (2) und ein Verfahren zum selektiven Behandeln von Krebsgewebe (6). Ein Molekül (24) des HF-Hilfsstoffs umfasst eine spezifisch mit einem Oberflächenmerkmal (22) einer Krebszelle (20) zusammenwirkende erste Gruppe (26) und eine an diese erste Gruppe (26) angekoppelte polare zweite Gruppe (28).

5

10

HF-Hilfsstoff, medizinisches System und Verfahren zum selektiven Behandeln von Krebsgewebe

15

Beschreibung

20

Die Erfindung betrifft einen HF-Hilfsstoff, eine Verwendung eines spezifisch mit einem Oberflächenmerkmal einer Krebszelle zusammenwirkenden Moleküls, ein medizinisches System zum selektiven Behandeln von Krebsgewebe sowie ein Verfahren zum Betreiben des medizinischen Systems und ein Verfahren zum selektiven Behandeln von Krebsgewebe.

25

In der modernen Krebstherapie kommen zunehmend zielgerichtete Krebstherapien zum Einsatz. Diese neue Art der medikamentösen Krebsbehandlung setzt Wirkstoffe ein, welche an den Vorgängen auf Zellebene angreifen, die eine zentrale Rolle beim Tumorwachstum spielen. Sie sind darauf ausgelegt, möglichst nur die Krebszelle anzugreifen.

30

Die zielgerichtete medikamentöse Behandlung fußt auf der Tatsache, dass Tumorzellen anhand ihrer Oberflächenmerkmale, sog.

Tumorantigene, identifiziert werden können. Gegen diese richten sich beispielsweise monoklonale Antikörper. Solche Antikörper sind für fast jedes beliebige Oberflächenmerkmal herstellbar. Sie sind gut verfügbar und werden großtechnisch produziert. Dies ermöglicht einen breiten Einsatz in der Medizin, sowohl auf diagnostischer als auch auf therapeutischer Ebene.

Verbindet man ein Antikörpermolekül beispielsweise mit fluoreszierenden oder radioaktiven Stoffen, so können sie in einem geeigneten bildgebenden Verfahren sichtbar oder messbar gemacht werden. Auch die Strukturen, in vielen Fällen also das maligne Tumorgewebe oder Gewebeneubildungen, werden ebenfalls sichtbar. Als sog. Tumormarker spielen Antikörper in der Krebsdiagnostik eine große Rolle. Ein weiteres Beispiel ist die fotodynamische Diagnostik, bei der man monoklonale Antikörper nicht zur Untersuchung von Gewebe- oder Blutproben, sondern direkt am Patienten zum Auffinden von Tumorherden im Körper nutzt. Die verwendeten Antikörper, die gegen auffällige Oberflächenmerkmale von Tumorzellen gerichtet sind, werden mit fluoreszierenden oder radioaktiven Substanzen beladen und typischerweise venös verabreicht. Sie verteilen sich im Körper des Patienten und reichern sich kurzfristig im Tumorgewebe an. Mithilfe entsprechender Kameras werden die im Gewebe akkumulierten Stoffe detektiert, so dass der behandelnde Arzt die Tumore oder Metastasen erkennen kann.

Die therapeutische Anwendung von Antikörpern erfolgt beispielsweise, indem diese mit Zellgiften oder radioaktiven Substanzen beladen werden. Der Antikörper transportiert diese Stoffe gezielt ins Tumorgewebe, so dass dieses selektiv geschädigt und gesundes Gewebe geschont wird.

Ein modernes in der Krebstherapie eingesetztes chirurgisches Ver-

fahren ist die sogenannte Hochfrequenzchirurgie (HF-Chirurgie). Es wird Wechselstrom mit hoher Frequenz durch den menschlichen Körper geleitet, um Gewebe gezielt zu veröden oder zu schneiden. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber einem herkömmlichen Skalpell ist, dass gleichzeitig mit dem Schnitt eine Blutstillung durch Ver-
schluss der betroffenen Gefäße erfolgt. Es ist die monopolare und die bipolare Technik bekannt. Bei der monopolaren HF-Chirurgie ist der Patient der erste Pol und wird über eine möglichst große Fläche mit diesem verbunden. Der andere Pol ist das chirurgische Instru-
ment. Bei der bipolaren Technik fließt der Strom im Gegensatz zur monopolaren Technik nur durch einen kleinen Teil des Körpers, nämlich denjenigen, in dem die chirurgische Wirkung gewünscht ist. Zwei gegeneinander isolierte Elektroden, zwischen denen eine HF-Spannung anliegt, werden direkt an die Operationsstelle geführt. Der Stromkreis wird über das in einem Zielvolumen liegende Gewe-
be geschlossen, welches sich im Wesentlichen zwischen den beiden Elektroden erstreckt. Im stromdurchflossenen Gewebe treten Joule-
sche Verluste auf, die den das Gewebe schädigenden thermischen Effekt hervorrufen.

Ausgehend von diesem Stand der Technik ist es eine Aufgabe der Erfindung, die Wirksamkeit und Gewebeselektivität in der elektrochirurgischen Tumorthherapie zu verbessern, indem ein HF-Hilfsstoff, die Verwendung eines spezifisch mit einem Oberflächenmerkmal einer Krebszelle zusammenwirkenden Moleküls, ein medizinisches System, ein Verfahren zum Betreiben des medizinischen Systems und ein Verfahren zum selektiven Behandeln von Krebsgewebe angegeben werden.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch einen HF-Hilfsstoff, welcher dadurch fortgebildet ist, dass ein Molekül des HF-Hilfsstoffs eine spezifisch mit einem Oberflächenmerkmal einer

Krebszelle zusammenwirkende erste Gruppe und eine an diese erste Gruppe angekoppelte polare zweite Gruppe umfasst.

Die Erfindung beruht auf der folgenden Erkenntnis. Der HF-Hilfsstoff, welcher lokal oder systemisch verabreicht wird bzw. verabreichbar ist, reichert sich lokal begrenzt im Bereich des Krebsgewebes an. Dieser Effekt tritt auf, da die erste Gruppe des HF-Hilfsstoffs sich spezifisch an Oberflächenmerkmale von Krebszellen anlagert, beispielsweise einer Geschwulst oder eines krankhaft veränderten Gewebes. Die polare zweite Gruppe des HF-Hilfsstoffs ist dazu vorgesehen, dass eine ebenfalls polare HF-Konduktivitätssubstanz, welche lokal in den Bereich des Krebsgewebes injiziert wird, sich in diesem Bereich lokal begrenzt anreichert. Im Ergebnis wird also eine Anreicherung der HF-Konduktivitätssubstanz in einem begrenzten Zielvolumen erreicht. Dieses Zielvolumen überlappt mit dem Volumen beispielsweise eines Tumors oder anderweitig krankhaft verändertes Gewebes. In einer anschließenden HF-chirurgischen Behandlung wird aufgrund der erhöhten elektrischen Leitfähigkeit im Zielvolumen bevorzugt das dort vorhandene Krebsgewebe thermisch verändert oder geschädigt.

Der bevorzugte Wärmeeintrag erfolgt im Bereich des Zielvolumens, da, bedingt durch die Anreicherung der HF-Konduktivitätssubstanz, in diesem eine erhöhte elektrische Leitfähigkeit vorliegt. Entsprechend sind die Jouleschen Verluste des eingebrachten HF-Signals in diesem Bereich besonders hoch. Mit anderen Worten wird die Möglichkeit geschaffen, nach der Art eines selektiv und lokal wirkenden Hyperthermie-Verfahrens gezielt krebsbefallenes Gewebe zu schädigen und umliegendes gesundes Gewebe zu schonen.

30

Gemäß einer Ausführungsform ist der HF-Hilfsstoff dadurch fortgebildet, dass die polare zweite Gruppe eine mit der ersten Gruppe

gekoppelte Aminosäure ist, welche insbesondere aus der folgenden Liste ausgewählt ist: SER (Serin), THR (Threonin), CYS (Cystein), TYR (Tyrosin), TRP (Tryptophan), ASN (Asparagin), GLN (Glutamin).

5

Ferner ist insbesondere vorgesehen, dass die polare zweite Gruppe eine mit der ersten Gruppe gekoppelte hydrophile Gruppe ist, insbesondere eine Hydroxylgruppe oder ein Ether.

10

Aminosäuren und/oder hydrophile Gruppen lassen sich mit den allgemein bekannten Mechanismen ohne weiteres an eine Vielzahl unterschiedlicher Moleküle addieren und sind außerdem stark polar bzw. stark hydrophil. So wird vorteilhaft erreicht, dass sich die HF-Konduktivitätssubstanz mit großer Wahrscheinlichkeit an die zweite Gruppe des HF-Hilfsstoffs anlagert.

15

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist ferner vorgesehen, dass die erste Gruppe ein spezifisch mit dem Oberflächenmerkmal einer Krebszelle zusammenwirkendes Molekül ist, welches in einem gleichsam spezifisch mit dem Oberflächenmerkmal einer Krebszelle zusammenwirkenden Wirkstoff vorhanden ist, der aus der folgenden Liste ausgewählt ist:

20

Anastrozol (Arimidex®),
Abirateronacetat (Zytiga®),
Afatinib (Gilotrif®),
Alemtuzumab (Campath®),
Alitreinoin (Panretin®),
Apatinib (Tykerb®),
Axitinib (Inlyta®),
Belinostat (Beleodaq™),
Bexaroten (Targretin®),

25

30

Bortezomib (Velcade®),
Bosutinib (Bosulif®),
Brentuximab vedotin (Adcetris®),
Cabazitaxel (Jevtana®),
5 Cabozantinib (Cometriq™),
Carfilzomib (Kymprolis®),
Ceritinib (Zykadia™),
Cetuximab (Erbix®),
Crizotinib (Xalkori®),
10 Dabrafenib (Tafinlar®),
Dasatinib (Sprycel®),
Denileukindiftitox (Ontak®),
Denosumab (Xgeva®),
Enzalutamid (Xtandi®),
15 Erlotinib (Tarceva®),
Everolimus (Afinitor®),
Exemestan (Aromasin®),
Fulvestrant (Faslodex®),
Gefitinib (Iressa®),
20 Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®),
Ibrutinib (Imbruvica™),
Idelalisib (Zydelig®),
Imatinib Mesylat (Gleevec®),
Ipilimumab (Yervoy®),
25 Lenaliomid (Revlimid®),
Letrozol (Femara®),
Nilotinib (Tasigna®),
Obinutuzumab (Gazyva™),
Ofatumumab (Arzerra®),
30 Panitumumab (Vectibix®),
Pazopanib (Votrient®),
Pembrolizumab (Keytruda®),

5 Pertuzumab (Perjeta™),
Pomalidomide (Pomalyst®),
Pralatrexat (Folotyn®),
Radium-223 Dichlorid (Xofigo®),
10 Ramucirumab (Cyramza™),
Regorafenib (Stivarga®),
Rituximab (Rituxan®),
Romidepsin (Istodax®),
Siltuximab (Sylvant™),
15 Sorafenib (Nexavar®),
Sunitinib (Sutent®),
Tamoxifen,
Temsirrolimus (Torisel®),
Toremifen (Fareston®),
20 Tositumomab (Bexxar®),
Trametinib (Mekinist®),
Trastuzumab (Herceptin®),
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla™),
Tretinoin (Vesanoid®),
25 Vandetanib (Caprelsa®),
Vemurafenib (Zelboraf®),
Vismodegib (Erivedge™),
Vorinostat (Zolinza®),
Ziv-Aflibercept (Zaltrap®).

25

30

Alle der genannten Wirkstoffe bzw. Medikamente sind für die zielgerichtete Krebstherapie vorgesehen, so dass diese örtlich begrenzt und gezielt Krebsgewebe bzw. Krebszellen angreifen bzw. sich an diesen anlagern. Vorteilhaft wird aus der genannten Liste derjenige Wirkstoff ausgewählt, welcher gegen die zu therapierende Krebsart besonders wirksam ist. So ist es möglich, einen maßgeschneiderten HF-Hilfsstoff bereitzustellen. Indem den genannten Stoffen bzw.

Molekülen eine zweite Gruppe hinzugefügt wird, welche polar ist, wird die Möglichkeit geschaffen, dass eine HF-Konduktivitäts-
substanz sich in dem Krebsgewebe oder an diesem oder in dessen
Umgebung anreichert. So wird ein Zielvolumen definiert, welches
anschließend in einem HF-chirurgischen Verfahren gezielt und lokal
therapierbar ist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist der HF-Hilfsstoff
dadurch fortgebildet, dass die erste Gruppe ein Krebszellen Anti-
körper, insbesondere ein monoklonaler Antikörper ist, der aus der
folgenden Liste ausgewählt ist:

Abciximab,
Adalimumab,
Alemtuzumab,
Basiliximab,
Belimumab,
Bevacizumab,
Bimagrumab,
Brentuximab vedotin,
Certolizumab,
Cetuximab,
Daclizumab,
Denosumab,
Eculizumab,
Golimumab,
Ibritumomab,
Infliximab,
Ipilimumab,
Mouse Mab 250-183,
Muromonab CD3,
Natalizumab,

Obinutuzumab,
Ofatumumab,
Omalizumab,
Palivizumab,
5 Panitumumab,
Pembrolizumab,
Pertuzumab,
Ranibizumab,
Rituximab,
10 Tocilizumab,
Trastuzumab,
Ustekinumab.

Antikörper, insbesondere monoklonale Antikörper, lassen sich ge-
15 gen eine Vielzahl von Oberflächenmerkmalen, insbesondere Ober-
flächenmerkmalen von Krebsgewebe oder Krebszellen, großtech-
nisch herstellen und sich daher kostengünstig verfügbar. So wird
eine besonders effektive Möglichkeit geschaffen, einen HF-Hilfsstoff
für ein HF-chirurgisches Verfahren bereitzustellen.

20 Die erfindungsgemäße Aufgabe wird außerdem gelöst durch die
Verwendung eines spezifisch mit einem Oberflächenmerkmal einer
Krebszelle zusammenwirkenden Moleküls, insbesondere eines
Krebszellen-Antikörpers, ferner insbesondere eines monoklonalen
25 Krebszellen-Antikörpers, zum Herstellen eines HF-Hilfsstoffs nach
einem oder mehreren der genannten Ausführungsformen.

Ferner wird die erfindungsgemäße Aufgabe gelöst durch ein medizi-
nisches System zum selektiven Behandeln von Krebsgewebe, wobei
30 dieses medizinische System dadurch fortgebildet ist, dass ein HF-
Hilfsstoff nach einem oder mehreren der genannten Ausführungs-
formen sowie ein elektrochirurgisches Instrument umfasst ist, wel-

ches mit einem HF-Generator zum Erzeugen eines HF-Signals gekoppelt ist.

5 Gleiche oder ähnliche Vorteile, wie sie bereits auf dem HF-Hilfsstoff erwähnt wurden, treffen auch für das medizinische System in gleicher oder ähnlicher Weise zu und sollen daher nicht wiederholt werden.

10 Das medizinische System ist insbesondere dadurch fortgebildet, dass das elektrochirurgische Instrument eine Einstechsonde ist. Ferner ist insbesondere vorgesehen, dass in einem Schaft der Einstechsonde ein Injektionskanal zum Injizieren einer HF-Konduktivitätssubstanz und/oder des HF-Hilfsstoffs vorhanden ist.

15 Vorteilhaft wird die Möglichkeit geschaffen, einen minimalinvasiven Eingriff vorzunehmen, in dem die HF-Konduktivitätssubstanz direkt mittels des elektrochirurgischen Instruments in die Umgebung des Krebsgewebes oder direkt in das Krebsgewebe injiziert wird. Es besteht vorteilhaft keine Notwendigkeit eine weitere Einstechsonde mit
20 einem Injektionskanal zum Einsatz zu bringen. Ferner befindet sich nach der Injektion die HF-Konduktivitätssubstanz direkt dort, wo sie sich anschließend an den HF-Hilfsstoff anlagert.

25 Das medizinische System umfasst bevorzugt den HF-Generator. Es ist ferner bevorzugt dadurch fortgebildet, dass der HF-Generator zum Erzeugen eines HF-Signals eingerichtet ist, dessen Grundfrequenz zwischen 10 kHz und 3 MHz, insbesondere zwischen 200 kHz und 1 MHz, liegt. Die genannten Grundfrequenzen sind für die HF-Chirurgie besonders geeignet und somit vorteilhaft.

30

Ferner ist insbesondere vorgesehen, dass die HF-Konduktivitätssubstanz eine Kochsalzlösung ist, insbesondere eine isotonische

Kochsalzlösung.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird ferner gelöst durch ein Verfahren zum Betreiben eines medizinischen Systems nach einem oder mehreren der genannten Ausführungsformen. Dieses Verfahren ist
5 dadurch fortgebildet, dass zur Vorbereitung der Behandlung des Krebsgewebes

ein HF-Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5 verabreicht wird, dessen Moleküle sich mit ihrer ersten Gruppe spezifisch
10 an Oberflächenmerkmalen der Krebszellen des Krebsgewebes anlagern oder im Krebsgewebe anreichern, und

eine polare HF-Konduktivitätssubstanz in eine Umgebung des Krebsgewebes oder in das Krebsgewebe injiziert wird, wobei die HF-Konduktivitätssubstanz sich an die polare zweite Gruppe des HF-Hilfsstoffs anlagert, wobei die HF-Konduktivitätssubstanz einen geringeren spezifischen elektrischen Widerstand aufweist als das Krebsgewebe und dessen Umgebung,
15 und wobei zur Behandlung des vorbereiteten Krebsgewebes das elektrochirurgische Instrument in die Umgebung des Krebsgewebes oder in das Krebsgewebe verbracht und mit dem elektrochirurgischen Instrument ein HF-Signal in ein Zielvolumen eingekoppelt wird, welches das vorbereitete Krebsgewebe zumindest teilweise umfasst.

25 Dieses Verfahren ist ferner dadurch fortgebildet, dass das HF-Signal eine Grundfrequenz zwischen 10 kHz und 3 MHz, insbesondere zwischen 200 kHz und 1 MHz, aufweist.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, dass die HF-Konduktivitätssubstanz durch den Injektionskanal des elektrochirurgischen Instruments injiziert wird, wobei als HF-Konduktivitätssubstanz eine Kochsalzlösung, insbesondere eine iso-
30

tonische Kochsalzlösung, verwendet wird.

Auch auf das Verfahren zum Betreiben des medizinischen Systems treffen die oben genannten Vorteile in gleicher oder ähnlicher Weise zu, so dass diese nicht wiederholt werden sollen.

Schließlich wird die Aufgabe gelöst durch ein Verfahren zum selektiven Behandeln von Krebsgewebe, das dadurch weitergebildet ist, dass zur Vorbereitung der Behandlung

ein HF-Hilfsstoff verabreicht wird, dessen Moleküle eine spezifisch mit einem Oberflächenmerkmal von Krebszellen zusammenwirkende erste Gruppe und eine an diese erste Gruppe angekoppelte polare zweite Gruppe umfassen, so dass sich der HF-Hilfsstoff an dem Krebsgewebe anlagert oder im Krebsgewebe anreichert, und

eine polare HF-Konduktivitätssubstanz in eine Umgebung des Krebsgewebes oder in das Krebsgewebe injiziert wird, wobei die HF-Konduktivitätssubstanz dazu tendiert, sich an die polare zweite Gruppe des HF-Hilfsstoffs anzulagern, und wobei die HF-Konduktivitätssubstanz einen geringeren spezifischen elektrischen Widerstand aufweist als das Krebsgewebe und dessen Umgebung,

und wobei zur Behandlung des vorbereiteten Krebsgewebes ein elektrochirurgisches Instrument in die Umgebung des Krebsgewebes oder in das Krebsgewebe verbracht und mit dem elektrochirurgischen Instrument ein HF-Signal in ein Zielvolumen eingekoppelt wird, welches das vorbereitete Krebsgewebe zumindest teilweise umfasst.

Dieses Verfahren ist ferner dadurch fortgebildet, dass das HF-Signal eine Grundfrequenz zwischen 10 kHz und 3 MHz, insbesondere zwischen 200 kHz und 1 MHz, aufweist.

Insbesondere ist das Verfahren dadurch fortgebildet, dass als HF-Konduktivitätssubstanz eine Kochsalzlösung, insbesondere eine isotonische Kochsalzlösung, verwendet wird.

5

Auch auf das Verfahren zum selektiven Behandeln von Krebsgewebe treffen die bereits oben erwähnten Vorteile in gleicher oder ähnlicher Weise zu, so dass sich eine Wiederholung erübrigt.

10

Weitere Merkmale der Erfindung werden aus der Beschreibung erfindungsgemäßer Ausführungsformen zusammen mit den Ansprüchen und den beigefügten Zeichnungen ersichtlich. Erfindungsgemäße Ausführungsformen können einzelne Merkmale oder eine Kombination mehrerer Merkmale erfüllen.

15

Die Erfindung wird nachstehend ohne Beschränkung des allgemeinen Erfindungsgedankens anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf die Zeichnungen beschrieben, wobei bezüglich aller im Text nicht näher erläuterten erfindungsgemäßen Einzelheiten ausdrücklich auf die Zeichnungen verwiesen wird. Es zeigen:

20

Fig. 1: schematisch ein medizinisches System,

Fig. 2: eine schematische Darstellung zweier Krebszellen oder Krebsgeschwulste mit angedockten HF-Hilfsstoffmolekülen und angelagerter HF-Konduktivitätssubstanz.

25

30

Fig. 1 zeigt schematisch ein medizinisches System 2, umfassend ein elektrochirurgisches Instrument 14, das mit einem HF-Generator 8 gekoppelt ist. Das elektrochirurgische Instrument 14 umfasst eine erste und eine zweite Einstechsonde 15a, 15b. Insbe-

sondere sind die beiden Einstechsonden 15a, 15b Teile eines einzigen chirurgischen Instruments 14. Im Schaft eines solchen nicht dargestellten Instruments 14 verlaufen die Zuleitungen für die beiden Elektroden 15a, 15b, welche distalseitig aus dem Schaft herausragen. Hierbei sind von der Darstellung in Fig. 1 abweichende Formen der Elektroden vorgesehen, beispielsweise tellerförmige oder halbkugelförmige Elektroden. Alternativ zu dem dargestellten bipolaren elektrochirurgischen Instrument 14 ist ebenso ein monopolarer elektrochirurgisches Instrument 14 vorgesehen, bei dem der zweite Pol durch den Patienten dargestellt ist.

An die beiden Einstechsonden 15a, 15b wird ein HF-Signal angelegt, welches durch das Zielvolumen fließt. Es bildet sich zwischen den distalen Enden der Einstechsonden 15a, 15b ein beispielhaft skizzierter Strompfad 10 aus. In einem Körper 3 (abschnittsweise dargestellt) befindet sich ein Organ 7, welches von Krebsgewebe 6 befallen ist. Um dieses Krebsgewebe 6 gezielt zu schädigen, wird zunächst ein HF-Hilfsstoff wahlweise systemisch verabreicht oder lokal in ein Zielvolumen 4 injiziert. Bei dem Körper 3 handelt es sich beispielsweise um einen Versuchskörper, menschlichen oder tierischen Körper. Aufgrund der selektiven Wirksamkeit einer ersten Gruppe des HF-Hilfsstoffs lagert sich dieser lokal an dem Krebsgewebe 6 an. Weitere Details werden weiter unten im Zusammenhang mit Fig. 2 beschrieben.

Anschließend wird eine HF-Konduktivitätssubstanz in das Zielvolumen 4 eingebracht, beispielsweise injiziert. Die HF-Konduktivitätssubstanz wirkt mit einer zweiten Gruppe des HF-Hilfsstoffs zusammen, so dass sich eine lokale Anreicherung 9 der HF-Konduktivitätssubstanz beispielsweise an der Oberfläche des Krebsgewebes 6 oder auch in dem Krebsgewebe 6 bildet.

Zum Einbringen des HF-Hilfsstoffs und/oder der HF-Konduktivitätssubstanz ist das elektrochirurgische Instrument 14 bzw. dessen zumindest eine Einstechsonde 15a, 15b insbesondere so ausgebildet, dass ein Schaft 16 zumindest einer Einstechsonde 15a, 15b entlang seiner Längsaxialrichtung einen Injektionskanal (nicht dargestellt) aufweist. So wird die Möglichkeit geschaffen, Flüssigkeiten in das Innere des Körpers 3 zu injizieren.

Wird anschließend ein HF-Signal von dem Generator 8 erzeugt, wobei dessen Grundfrequenz zwischen 10 kHz und 3 MHz, insbesondere zwischen 200 kHz und 1 MHz liegt, treten in dem Zielvolumen 7 Joulesche Verluste auf, welche eine thermische Schädigung des im Zielvolumen 7 vorhandenen Gewebes hervorrufen. Aufgrund der gegenüber der Umgebung erhöhten elektrischen Leitfähigkeit der HF-Konduktivitätssubstanz, bilden sich bevorzugt Strompfade in dem Zielvolumen 4 aus, speziell dort wo eine hohe Konzentration der HF-Konduktivitätssubstanz vorliegt. Da sich diese lokal an den HF-Hilfsstoff anlagert, welcher wiederum an das Krebsgewebe 6 angelagert ist, wird die Möglichkeit geschaffen, dieses gezielt zu schädigen und umliegendes Gewebe zu schonen.

Die Einstechsonden 15a, 15b können auf bekannte Weise gekühlt sein, um eine zu schnelle Austrocknung des Gewebes in der Nähe der Einstechsonden 15a, 15b zu vermeiden.

Fig. 2 zeigt schematisch zwei Krebszellen oder Geschwulste 20 einer malignen Gewebsveränderung, beispielsweise eines Tumors. Die Krebszellen 20 weisen spezifische Oberflächenmerkmale 22 auf. Diese Oberflächenmerkmale 22 sind aus der immunologischen Krebstherapie allgemein bekannt.

Der HF-Hilfsstoff ist so hergestellt, dass ein Molekül 24 des HF-

Hilfsstoffs eine spezifisch mit dem Oberflächenmerkmal 22 der Krebszelle 20 zusammenwirkende erste Gruppe 26 und eine an diese erste Gruppe 26 angekoppelte polare zweite Gruppe 28 aufweist. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind in Fig. 2 nur einige Moleküle 24 des HF-Hilfsstoffs mit Bezugszeichen versehen.

Ferner ist in dem Zielvolumen 4 eine polare HF-Konduktivitätssubstanz 30 vorgesehen. Beispielhaft sind einige schematisch dargestellte Moleküle der polaren HF-Konduktivitätssubstanz 30 in Fig. 2 mit Bezugszeichen versehen. Bei der HF-Konduktivitätssubstanz 30 handelt es sich insbesondere um eine Kochsalzlösung, ferner bevorzugt um eine isotonische Kochsalzlösung.

Die polare zweite Gruppe 28 der Moleküle 24 des HF-Hilfsstoffs und die Moleküle der polaren HF-Konduktivitätssubstanz 30 ziehen einander an. Dies ist der Grund, warum sich die polare HF-Konduktivitätssubstanz 30 im Bereich der Krebszellen 20 anreichert. Die HF-Konduktivitätssubstanz 30 tendiert also dazu, sich an die polare zweite Gruppe 28 der Moleküle 24 des HF-Hilfsstoffs anzulagern.

Die HF-Konduktivitätssubstanz 30 leitet das HF-Signal (vgl. Fig. 1), so dass joulesche Verluste lokal auftreten und vorhandene Energie in thermische Energie umgewandelt. Im Ergebnis wird so eine zielgerichtete Hyperthermiebehandlung möglich.

Der HF-Hilfsstoff wird entweder direkt in oder in die Umgebung des Zielvolumens 4 injiziert. Hierzu kann beispielsweise die Einstecksonde 14 verwendet werden. Es ist ebenso möglich, dass der HF-Hilfsstoff systemisch verabreicht wird, beispielsweise oral oder intravenös. Aufgrund der Eigenschaft seiner ersten Gruppe 26, spezifisch auf die Oberflächenmerkmale 22 von Krebszellen 20 zu reagieren, reichern sich die Moleküle 24 des HF-Hilfsstoffs im Bereich

einer malignen Gewebsveränderung, beispielsweise im Bereich eines Tumors oder einer Geschwulst an. Genauer gesagt, reichern sich die Moleküle 24 des HF-Hilfsstoffs auf der Oberfläche der Krebszellen 20 eines solchen Tumors an.

5

Die anschließend in oder in die Nähe des Zielvolumens 4 injizierte polare HF-Konduktivitätssubstanz 30 reichert sich ebenfalls im dem Bereich des Tumors, also in dem Zielvolumen 4, an. Die polare HF-Konduktivitätssubstanz 30 wird beispielsweise über die Einstechsonde 14 in den entsprechenden Gewebsbereich eingebracht. Im Ergebnis liegt eine erhöhte Konzentration der polaren HF-Konduktivitätssubstanz 30 in dem Zielvolumen 4, d.h. im Bereich eines zu behandelnden Tumors, vor. Dies führt dazu, dass die Leitfähigkeit des Gewebes lokal stark erhöht ist, so dass das anschließend in den Körper 12 eingebrachte HF-Signal im Zielvolumen 4 wesentlich stärker fließt als im umliegenden Gewebe. Somit erhitzt sich das Gewebe im Zielvolumen 4 besonders stark, dieser Effekt ist bei der Hyperthermiebehandlung von großem Interesse. Das umliegende Gewebe wird geschont, es findet eine zielgerichtete Therapie statt.

20

Der HF-Hilfsstoff hat insbesondere die im Folgenden dargelegte Struktur.

25

Die polare zweite Gruppe 28 ist beispielsweise eine Aminosäure. Bevorzugt ist diese aus der folgenden Liste ausgewählt: SER (Serin), THR (Threonin), CYS (Cystein), TYR (Tyrosin), TRP (Tryptophan), ASN (Asparagin), GLN (Glutamin).

30

Ferner ist insbesondere vorgesehen, dass die zweite polare Gruppe 28 eine hydrophile Gruppe ist, beispielsweise eine Hydroxylgruppe oder ein Ether.

Ferner ist der HF-Hilfsstoff seiner Struktur nach so ausgewählt, dass die erste Gruppe 26, die ein spezifisch mit dem Oberflächenmerkmal 22 von Krebszellen 20 zusammenwirkendes Molekül ist, ebenso ausgestaltet ist, wie die spezifisch wirkenden funktionellen Gruppen eines aus der folgenden Liste entnommenen Wirkstoffs:

Anastrozol (Arimidex®),
Abirateronacetat (Zytiga®),
10 Afatinib (Gilotrif®),
Alemtuzumab (Campath®),
Alitretinoin (Panretin®),
Apatinib (Tykerb®),
Axitinib (Inlyta®),
15 Belinostat (Beleodaq™),
Bexaroten (Targretin®),
Bortezomib (Velcade®),
Bosutinib (Bosulif®),
Brentuximab vedotin (Adcetris®),
20 Cabazitaxel (Jevtana®),
Cabozantinib (Cometriq™),
Carfilzomib (Kyprolis®),
Ceritinib (Zykadia™),
Cetuximab (Erbitux®),
25 Crizotinib (Xalkori®),
Dabrafenib (Tafinlar®),
Dasatinib (Sprycel®),
Denileukindiftitox (Ontak®),
Denosumab (Xgeva®),
30 Enzalutamid (Xtandi®),
Erlotinib (Tarceva®),
Everolimus (Afinitor®),

Exemestan (Aromasin®),
Fulvestrant (Faslodex®),
Gefitinib (Iressa®),
Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®),
5 Ibrutinib (Imbruvica™),
Idelalisib (Zydelig®),
Imatinib Mesylat (Gleevec®),
Ipilimumab (Yervoy®),
Lenaliomid (Revlimid®),
10 Letrozol (Femara®),
Nilotinib (Tasigna®),
Obinutuzumab (Gazyva™),
Ofatumumab (Arzerra®),
Panitumumab (Vectibix®),
15 Pazopanib (Votrient®),
Pembrolizumab (Keytruda®),
Pertuzumab (Perjeta™),
Pomalidomide (Pomalyst®),
Pralatrexat (Folotyn®),
20 Radium-223 Dichlorid (Xofigo®),
Ramucirumab (Cyramza™),
Regorafenib (Stivarga®),
Rituximab (Rituxan®),
Romidepsin (Istodax®),
25 Siltuximab (Sylvant™),
Sorafenib (Nexavar®),
Sunitinib (Sutent®),
Tamoxifen,
Temsilolimus (Torisel®),
30 Toremifen (Fareston®),
Tositumomab (Bexxar®),
Trametinib (Mekinist®),

Trastuzumab (Herceptin®),
Trastuzumab Emtansin (Kadcyla™),
Tretinoin (Vesanoid®),
Vandetanib (Caprelsa®),
5 Vemurafenib (Zelboraf®),
Vismodegib (Erivedge™),
Vorinostat (Zolinza®),
Ziv-Aflibercept (Zaltrap®).

10 Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel ist vorgesehen, dass
die erste Gruppe 26 eines Moleküls 24 des HF-Hilfsstoffs ein
Krebszellenantikörper ist. Insbesondere handelt es sich um einen
monoklonalen Antikörper. Dieser ist ferner insbesondere aus der
folgenden Liste ausgewählt:

15

Abciximab,
Adalimumab,
Alemtuzumab,
Basiliximab,
20 Belimumab,
Bevacizumab,
Bimagrumab,
Brentuximab vedotin,
Certolizumab,
25 Cetuximab,
Daclizumab,
Denosumab,
Eculizumab,
Golimumab,
30 Ibritumomab,
Infliximab,
Ipilimumab,

Mouse Mab 250-183,
Muromonab CD3,
Natalizumab,
Obinutuzumab,
5 Ofatumumab,
Omalizumab,
Palivizumab,
Panitumumab,
Pembrolizumab,
10 Pertuzumab,
Ranibizumab,
Rituximab,
Tocilizumab,
Trastuzumab,
15 Ustekinumab.

In den Zeichnungen sind jeweils gleiche oder gleichartige Elemente und/oder Teile mit denselben Bezugsziffern versehen, so dass von einer erneuten Vorstellung jeweils abgesehen wird.

20

Alle genannten Merkmale, auch die den Zeichnungen allein zu entnehmenden sowie auch einzelne Merkmale, die in Kombination mit anderen Merkmalen offenbart sind, werden allein und in Kombination als erfindungswesentlich angesehen. Erfindungsgemäße Ausführungsformen können durch einzelne Merkmale oder eine Kombination mehrerer Merkmale erfüllt sein. Im Rahmen der Erfindung sind Merkmale, die mit „insbesondere“ oder „vorzugsweise“ gekennzeichnet sind, als fakultative Merkmale zu verstehen.

25

Bezugszeichenliste

	2	medizinisches System
	3	Körper
5	4	Zielvolumen
	6	Krebsgewebe
	7	Organ
	8	HF-Generator
	9	lokale Anreicherung
10	10	Strompfad
	14	elektrochirurgisches Instrument
	15a, 15b	Einstechsonde
	16	Schaft
	20	Krebszelle
15	22	Oberflächenmerkmal
	24	Molekül des HF-Hilfsstoffs
	26	erste Gruppe
	28	zweite Gruppe
	30	polare HF-Konduktivitätssubstanz
20		
25		

5

10

15

Patentansprüche

20

1. HF-Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass ein Molekül (24) des HF-Hilfsstoffs eine spezifisch mit einem Oberflächenmerkmal (22) einer Krebszelle (20) zusammenwirkende erste Gruppe (26) und eine an diese erste Gruppe (26) angekoppelte polare zweite Gruppe (28) umfasst.

25

2. HF-Hilfsstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die polare zweite Gruppe (28) eine mit der ersten Gruppe (26) gekoppelte Aminosäure ist, welche insbesondere aus der folgenden Liste ausgewählt ist: SER (Serin), THR (Threonin), CYS (Cystein), TYR (Tyrosin), TRP (Tryptophan), ASN (Asparagin), GLN (Glutamin).

30

3. HF-Hilfsstoff nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die polare zweite Gruppe (28) eine mit der ersten Gruppe (26) gekoppelte hydrophile Gruppe ist, insbesondere eine Hyd-

roxygruppe oder ein Ether.

4. HF-Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Gruppe (26) ein spezifisch mit dem Oberflächenmerkmal (22) einer Krebszelle (20) zusammenwirkendes Molekül ist, welches in einem gleichsam spezifisch mit dem Oberflächenmerkmal (22) einer Krebszelle (20) zusammenwirkenden Wirkstoff vorhanden ist, der aus der folgenden Liste ausgewählt ist:

Anastrozol (Arimidex®),
Abirateronacetat (Zytiga®),
Afatinib (Gilotrif®),
Alemtuzumab (Campath®),
Alitretinoin (Panretin®),
Apatinib (Tykerb®),
Axitinib (Inlyta®),
Belinostat (Beleodaq™),
Bexaroten (Targretin®),
Bortezomib (Velcade®),
Bosutinib (Bosulif®),
Brentuximab vedotin (Adcetris®),
Cabazitaxel (Jevtana®),
Cabozantinib (Cometriq™),
Carfilzomib (Kymprolis®),
Ceritinib (Zykadia™),
Cetuximab (Erbix®),
Crizotinib (Xalkori®),
Dabrafenib (Tafinlar®),
Dasatinib (Sprycel®),
Denileukindiftitox (Ontak®),
Denosumab (Xgeva®),
Enzalutamid (Xtandi®),

Erlotinib (Tarceva®),
Everolimus (Afinitor®),
Exemestan (Aromasin®),
Fulvestrant (Faslodex®),
5 Gefitinib (Iressa®),
Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®),
Ibrutinib (Imbruvica™),
Idelalisib (Zydelig®),
Imatinib Mesylat (Gleevec®),
10 Ipilimumab (Yervoy®),
Lenaliomid (Revlimid®),
Letrozol (Femara®),
Nilotinib (Tasigna®),
Obinutuzumab (Gazyva™),
15 Ofatumumab (Arzerra®),
Panitumumab (Vectibix®),
Pazopanib (Votrient®),
Pembrolizumab (Keytruda®),
Pertuzumab (Perjeta™),
20 Pomalidomide (Pomalyst®),
Pralatrexat (Folotyn®),
Radium-223 Dichlorid (Xofigo®),
Ramucirumab (Cyramza™),
Regorafenib (Stivarga®),
25 Rituximab (Rituxan®),
Romidepsin (Istodax®),
Siltuximab (Sylvant™),
Sorafenib (Nexavar®),
Sunitinib (Sutent®),
30 Tamoxifen,
Temsirrolimus (Torisel®),
Toremifen (Fareston®),

5 Tositumomab (Bexxar®),
 Trametinib (Mekinist®),
 Trastuzumab (Herceptin®),
 Trastuzumab Emtansin (Kadcyla™),
 Tretinoin (Vesanoid®),
 Vandetanib (Caprelsa®),
 Vemurafenib (Zelboraf®),
 Vismodegib (Erivedge™),
 Vorinostat (Zolinza®),
10 Ziv-Aflibercept (Zaltrap®).

5. HF-Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch ge-
 kennzeichnet, dass die erste Gruppe (26) ein Krebszellen Anti-
 körper, insbesondere ein monoklonaler Antikörper ist, der aus
15 der folgenden Liste ausgewählt ist:

 Abciximab,
 Adalimumab,
 Alemtuzumab,
 Basiliximab,
20 Belimumab,
 Bevacizumab,
 Bimagrumab,
 Brentuximab vedotin,
 Certolizumab,
25 Cetuximab,
 Daclizumab,
 Denosumab,
 Eculizumab,
 Golimumab,
30 Ibritumomab,
 Infliximab,
 Ipilimumab,

- 5 Mouse Mab 250-183,
Muromonab CD3,
Natalizumab,
Obinutuzumab,
Ofatumumab,
Omalizumab,
Palivizumab,
Panitumumab,
Pembrolizumab,
10 Pertuzumab,
Ranibizumab,
Rituximab,
Tocilizumab,
Trastuzumab,
15 Ustekinumab.
6. Verwendung eines spezifisch mit einem Oberflächenmerkmal
(22) einer Krebszelle (20) zusammenwirkenden Moleküls, ins-
besondere eines Krebszellen-Antikörpers, ferner insbesondere
20 eines monoklonalen Krebszellen-Antikörpers, zum Herstellen
eines HF-Hilfsstoffs nach einem der Ansprüche 1 bis 5.
7. Medizinisches System (2) zum selektiven Behandeln von
Krebsgewebe (6), dadurch gekennzeichnet, dass das Sys-
tem (2) einen HF-Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5
25 und ein elektrochirurgisches Instrument (14) umfasst, welches
mit einem HF-Generator (8) zum Erzeugen eines HF-Signals
gekoppelt ist.
8. Medizinisches System (2) nach Anspruch 7, dadurch gekenn-
zeichnet, dass das elektrochirurgische Instrument (14) eine
30 Einstechsonde (15a, 15b) ist.

9. Medizinisches System (2) nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass in einem Schaft (16) der Einstechsonde (15a, 15b) ein Injektionskanal zum Injizieren einer HF-Konduktivitätssubstanz (30) und/oder des HF-Hilfsstoffs vorhanden ist.
10. Medizinisches System (2) nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der HF-Generator (8) zum Erzeugen eines HF-Signals eingerichtet ist, dessen Grundfrequenz zwischen 10 kHz und 3 MHz, insbesondere zwischen 200 kHz und 1 MHz, liegt.
11. Verfahren zum Betreiben eines medizinischen Systems (2) nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass zur Vorbereitung der Behandlung des Krebsgewebes (6) ein HF-Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5 verabreicht wird, dessen Moleküle (24) sich mit ihrer ersten Gruppe (26) spezifisch an Oberflächenmerkmalen (22) der Krebszellen (20) des Krebsgewebes (6) anlagern oder im Krebsgewebe (6) anreichern, und eine polare HF-Konduktivitätssubstanz (30) in eine Umgebung des Krebsgewebes (6) oder in das Krebsgewebe (6) injiziert wird, wobei die HF-Konduktivitätssubstanz (30) sich an die polare zweite Gruppe (28) des HF-Hilfsstoffs anlagert, wobei die HF-Konduktivitätssubstanz (30) einen geringeren spezifischen elektrischen Widerstand aufweist als das Krebsgewebe (6) und dessen Umgebung, und wobei zur Behandlung des vorbereiteten Krebsgewebes (6) das elektrochirurgische Instrument (14) in die Umgebung des Krebsgewebes (6) oder in das Krebsgewebe (6) verbracht und mit dem elektrochirurgischen Instrument (14) ein HF-Signal in ein Zielvolumen (4) eingekoppelt wird, welches das vorbereite-

te Krebsgewebe (6) zumindest teilweise umfasst.

- 5 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das HF-Signal eine Grundfrequenz zwischen 10 kHz und 3 MHz, insbesondere zwischen 200 kHz und 1 MHz, aufweist.
- 10 13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass die HF-Konduktivitätssubstanz (30) durch den Injektionskanal des elektrochirurgischen Instruments (14) injiziert wird, wobei als HF-Konduktivitätssubstanz (30) eine Kochsalzlösung, insbesondere eine isotonische Kochsalzlösung, verwendet wird.
- 15 14. Verfahren zum selektiven Behandeln von Krebsgewebe (6), dadurch gekennzeichnet, dass zur Vorbereitung der Behandlung ein HF-Hilfsstoff verabreicht wird, dessen Moleküle (24) eine spezifisch mit einem Oberflächenmerkmal (22) von Krebszellen (20) zusammenwirkende erste Gruppe (26) und eine an diese erste Gruppe (26) angekoppelte polare zweite Gruppe (28) umfassen, so dass sich der HF-Hilfsstoff an dem Krebsgewebe anlagert oder im Krebsgewebe anreichert, und
- 20 eine polare HF-Konduktivitätssubstanz (30) in eine Umgebung des Krebsgewebes oder in das Krebsgewebe (6) injiziert wird, wobei die HF-Konduktivitätssubstanz (30) dazu tendiert, sich an die polare zweite Gruppe (28) des HF-Hilfsstoffs anzulagern, und wobei die HF-Konduktivitätssubstanz (30) einen geringeren spezifischen elektrischen Widerstand aufweist als das Krebsgewebe (6) und dessen Umgebung,
- 25 und wobei zur Behandlung des vorbereiteten Krebsgewebes (6) ein elektrochirurgisches Instrument (14) in die Umgebung des Krebsgewebes (6) oder in das Krebsgewebe verbracht und mit
- 30

dem elektrochirurgischen Instrument (14) ein HF-Signal in ein Zielvolumen (4) eingekoppelt wird, welches das vorbereitete Krebsgewebe (6) zumindest teilweise umfasst.

- 5 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das HF-Signal eine Grundfrequenz zwischen 10 kHz und 3 MHz, insbesondere zwischen 200 kHz und 1 MHz, aufweist.
- 10 16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass als HF-Konduktivitätssubstanz (30) eine Kochsalzlösung, insbesondere eine isotonische Kochsalzlösung, verwendet wird.

1/1

Fig. 1

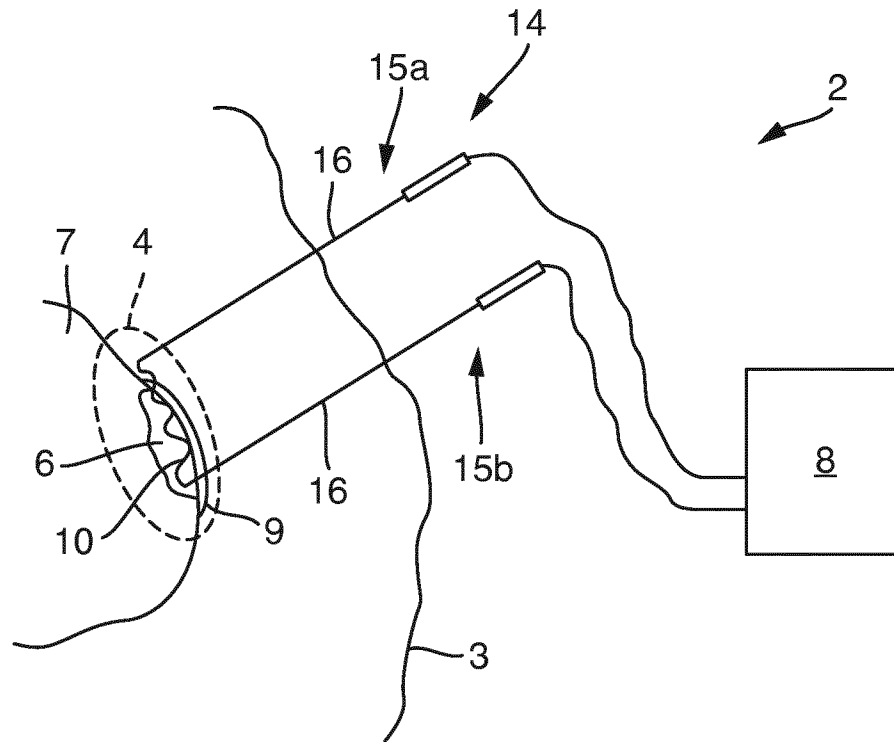
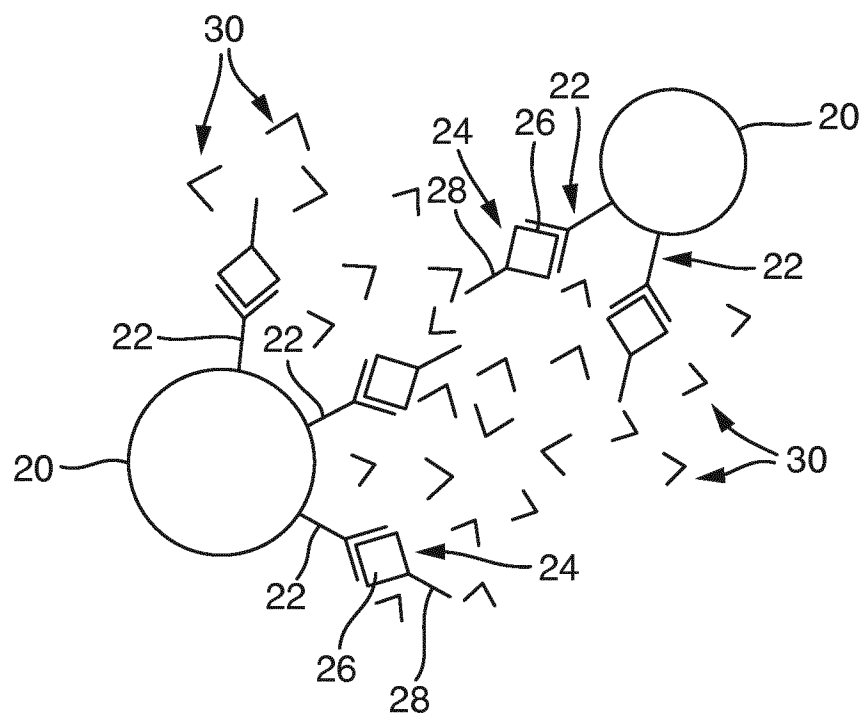


Fig. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2015/078768

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ 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. ☐ 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ 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.:
1-4, 6-13 (in full); 14-16 (in part)
4. ☐ 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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/078768

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K41/00 A61K47/48 A61P35/00 A61B18/14
ADD.

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)

A61K 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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, DISSERTATION ABS, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/136887 A1 (TAKATS ZOLTAN [HU]) 2 December 2010 (2010-12-02) example 2	1-4,6, 14-16
X	----- SCHWER ET AL: "A Phase I Dose-Escalation Study of Fractionated Stereotactic Radiosurgery in Combination With Gefitinib in Patients With Recurrent Malignant Gliomas", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, vol. 70, no. 4, 29 October 2007 (2007-10-29), pages 993-1001, XP022502947, ISSN: 0360-3016, DOI: 10.1016/J.IJROBP.2007.07.2382 abstract page 995 - page 999 ----- -/-	1-4,6, 14-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2016

Date of mailing of the international search report

06/04/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dullaart, Anwyn

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/078768

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/045027 A1 (CHAVAH PTY LTD [AU]; BIRRELL STEPHEN NIGEL [AU]) 26 April 2007 (2007-04-26) example 1	1-4,6, 14-16
A	----- RICHARD E FINE ET AL: "Traditional electrosurgery and a low thermal injury dissection device yield different outcomes following bilateral skin-sparing mastectomy: a case report", JOURNAL OF MEDICAL CASE REPORTS, vol. 5, no. 1, 28 May 2011 (2011-05-28), page 212, XP021101559, ISSN: 1752-1947, DOI: 10.1186/1752-1947-5-212 abstract page 2 of 5	1-4,6, 14-16
X	----- WO 2014/142927 A1 (EMPIRE TECHNOLOGY DEV LLC [US]; FUNK TOBIAS [US]; BECHTEL KATE LEEANN) 18 September 2014 (2014-09-18) example 2	1-4,6, 14-16
X	----- WO 2014/142926 A1 (EMPIRE TECHNOLOGY DEV LLC [US]; HEANUE JOSEPH ANTHONY [US]; FUNK TOBIA) 18 September 2014 (2014-09-18) example 2	1-4,6, 14-16
X	----- GALLDIKS N ET AL: "Imaging biological activity of a glioblastoma treated with an individual patient-tailored, experimental therapy regimen", JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY, vol. 93, no. 3, 29 January 2009 (2009-01-29), pages 425-430, XP019685337, ISSN: 1573-7373 abstract figures	1-4,6, 14-16
X	----- JOHN C. BYRD ET AL: "Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 369, no. 1, 4 July 2013 (2013-07-04), pages 32-42, XP055233941, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1215637 abstract page 37	1-4,6, 14-16
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/078768

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SABINE GUENTHER ET AL: "Electrospray Post-Ionization Mass Spectrometry of Electrosurgical Aerosols", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MASS SPECTROMETRY, vol. 22, no. 11, November 2011 (2011-11), pages 2082-2089, XP055047001, ISSN: 1044-0305, DOI: 10.1007/s13361-011-0230-9 abstract figure 1	7-16
X	----- VALLE ET AL: "Endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: Role of GnRH agonists", INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, vol. 41, no. 1, April 1993 (1993-04), pages 3-15, XP026248953, ISSN: 0020-7292, DOI: 10.1016/0020-7292(93)90147-0 [retrieved on 1993-04-01] abstract page 11	7-16
X	----- US 2005/043726 A1 (MCHALE ANTHONY PATRICK [GB] ET AL) 24 February 2005 (2005-02-24) claims -----	7-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/078768

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010136887	A1	02-12-2010	
		AU 2010252652 A1	15-12-2011
		CA 2763145 A1	02-12-2010
		CN 102483369 A	30-05-2012
		CN 105342646 A	24-02-2016
		CN 105388205 A	09-03-2016
		EP 2435814 A1	04-04-2012
		JP 2012528320 A	12-11-2012
		JP 2015083204 A	30-04-2015
		KR 20120016150 A	22-02-2012
		RU 2011151865 A	10-07-2013
		US 2012156712 A1	21-06-2012
		US 2015201913 A1	23-07-2015
		WO 2010136887 A1	02-12-2010
WO 2007045027	A1	26-04-2007	
		CA 2626337 A1	26-04-2007
		EP 1945224 A1	23-07-2008
		JP 5449775 B2	19-03-2014
		JP 5762390 B2	12-08-2015
		JP 2009511609 A	19-03-2009
		JP 2013091656 A	16-05-2013
		US 2009215731 A1	27-08-2009
		US 2012122824 A1	17-05-2012
		WO 2007045027 A1	26-04-2007
WO 2014142927	A1	18-09-2014	
		US 2014276775 A1	18-09-2014
		US 2016022816 A1	28-01-2016
		WO 2014142927 A1	18-09-2014
WO 2014142926	A1	18-09-2014	
		US 2015102214 A1	16-04-2015
		WO 2014142926 A1	18-09-2014
US 2005043726	A1	24-02-2005	NONE

The International Searching Authority has found that this international application contains multiple inventions:

1. Claims: 1-4, 6, 14-16 (all in part)

H.F. auxiliary agent as defined in these claims, its production and use, insofar as the first group is an organic compound but is not an antibody.

2. Claims: 5 (in full); 1-4, 6, 14-16 (in part)

H.F. auxiliary agent as defined in these claims, its production and use, insofar as the first group is an antibody.

3. Claims: 1-4, 6, 14-16 (all in part)

H.F. auxiliary agent as defined in these claims, its production and use, insofar as the first group is an inorganic compound, in particular radium-223 dichloride.

4. Claims: 7-13 (in full); 14-16 (in part)

Medical system characterised by an electrosurgery instrument, method for operating the same, and use thereof in a method for selective treatment of cancer tissue.

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3. ☒ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
1-4, 6-13(vollständig); 14-16(teilweise)
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- ☐ Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- ☒ Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K41/00 A61K47/48 A61P35/00 A61B18/14 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61B		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, DISSERTATION ABS, PASCAL		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2010/136887 A1 (TAKATS ZOLTAN [HU]) 2. Dezember 2010 (2010-12-02) Beispiel 2	1-4,6, 14-16
X	----- SCHWER ET AL: "A Phase I Dose-Escalation Study of Fractionated Stereotactic Radiosurgery in Combination With Gefitinib in Patients With Recurrent Malignant Gliomas", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, Bd. 70, Nr. 4, 29. Oktober 2007 (2007-10-29), Seiten 993-1001, XP022502947, ISSN: 0360-3016, DOI: 10.1016/J.IJROBP.2007.07.2382 Zusammenfassung Seite 995 - Seite 999 ----- -/--	1-4,6, 14-16
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
29. März 2016		06/04/2016
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Dullaart, Anwyn

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2007/045027 A1 (CHAVAH PTY LTD [AU]; BIRRELL STEPHEN NIGEL [AU]) 26. April 2007 (2007-04-26) Beispiel 1	1-4,6, 14-16
A	----- RICHARD E FINE ET AL: "Traditional electrosurgery and a low thermal injury dissection device yield different outcomes following bilateral skin-sparing mastectomy: a case report", JOURNAL OF MEDICAL CASE REPORTS, Bd. 5, Nr. 1, 28. Mai 2011 (2011-05-28), Seite 212, XP021101559, ISSN: 1752-1947, DOI: 10.1186/1752-1947-5-212 Zusammenfassung Seite 2 of 5	1-4,6, 14-16
X	----- WO 2014/142927 A1 (EMPIRE TECHNOLOGY DEV LLC [US]; FUNK TOBIAS [US]; BECHTEL KATE LEEANN) 18. September 2014 (2014-09-18) Beispiel 2	1-4,6, 14-16
X	----- WO 2014/142926 A1 (EMPIRE TECHNOLOGY DEV LLC [US]; HEANUE JOSEPH ANTHONY [US]; FUNK TOBIA) 18. September 2014 (2014-09-18) Beispiel 2	1-4,6, 14-16
X	----- GALLDIKS N ET AL: "Imaging biological activity of a glioblastoma treated with an individual patient-tailored, experimental therapy regimen", JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY, Bd. 93, Nr. 3, 29. Januar 2009 (2009-01-29), Seiten 425-430, XP019685337, ISSN: 1573-7373 Zusammenfassung Abbildungen	1-4,6, 14-16
X	----- JOHN C. BYRD ET AL: "Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, Bd. 369, Nr. 1, 4. Juli 2013 (2013-07-04), Seiten 32-42, XP055233941, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1215637 Zusammenfassung Seite 37	1-4,6, 14-16
	----- -/--	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SABINE GUENTHER ET AL: "Electrospray Post-Ionization Mass Spectrometry of Electrosurgical Aerosols", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MASS SPECTROMETRY, Bd. 22, Nr. 11, November 2011 (2011-11), Seiten 2082-2089, XP055047001, ISSN: 1044-0305, DOI: 10.1007/s13361-011-0230-9 Zusammenfassung Abbildung 1 -----	7-16
X	VALLE ET AL: "Endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: Role of GnRH agonists", INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, Bd. 41, Nr. 1, April 1993 (1993-04), Seiten 3-15, XP026248953, ISSN: 0020-7292, DOI: 10.1016/0020-7292(93)90147-0 [gefunden am 1993-04-01] Zusammenfassung Seite 11 -----	7-16
X	US 2005/043726 A1 (MCHALE ANTHONY PATRICK [GB] ET AL) 24. Februar 2005 (2005-02-24) Ansprüche -----	7-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/078768

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2010136887	A1	02-12-2010	AU	2010252652 A1	15-12-2011
			CA	2763145 A1	02-12-2010
			CN	102483369 A	30-05-2012
			CN	105342646 A	24-02-2016
			CN	105388205 A	09-03-2016
			EP	2435814 A1	04-04-2012
			JP	2012528320 A	12-11-2012
			JP	2015083204 A	30-04-2015
			KR	20120016150 A	22-02-2012
			RU	2011151865 A	10-07-2013
			US	2012156712 A1	21-06-2012
			US	2015201913 A1	23-07-2015
			WO	2010136887 A1	02-12-2010

WO 2007045027	A1	26-04-2007	CA	2626337 A1	26-04-2007
			EP	1945224 A1	23-07-2008
			JP	5449775 B2	19-03-2014
			JP	5762390 B2	12-08-2015
			JP	2009511609 A	19-03-2009
			JP	2013091656 A	16-05-2013
			US	2009215731 A1	27-08-2009
			US	2012122824 A1	17-05-2012
			WO	2007045027 A1	26-04-2007

WO 2014142927	A1	18-09-2014	US	2014276775 A1	18-09-2014
			US	2016022816 A1	28-01-2016
			WO	2014142927 A1	18-09-2014

WO 2014142926	A1	18-09-2014	US	2015102214 A1	16-04-2015
			WO	2014142926 A1	18-09-2014

US 2005043726	A1	24-02-2005	KEINE		

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-4, 6, 14-16(alle teilweise)

HF-Hilfsstoff wie in diesen Ansprüchen definiert, dessen Herstellung und Verwendung, insoweit die erste Gruppe eine organische Verbindung, aber kein Antikörper ist.

2. Ansprüche: 5(vollständig); 1-4, 6, 14-16(teilweise)

HF-Hilfsstoff wie in diesen Ansprüchen definiert, dessen Herstellung und Verwendung, insoweit die erste Gruppe ein Antikörper ist.

3. Ansprüche: 1-4, 6, 14-16(alle teilweise)

HF-Hilfsstoff wie in diesen Ansprüchen definiert, dessen Herstellung und Verwendung, insoweit die erste Gruppe eine anorganische Verbindung, insbesondere Radium-223 Dichlorid ist.

4. Ansprüche: 7-13(vollständig); 14-16(teilweise)

Medizinisches System, durch ein elektrochirurgisches Instrument gekennzeichnet, Verfahren zu dessen Betrieben, und dessen Verwendung in einem Verfahren zur selektiven Behandlung von Krebsgewebe.
