



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111278504 A

(43)申请公布日 2020.06.12

(21)申请号 201880068852.0

本杰明·J·哈索尔

(22)申请日 2018.10.23

迈克尔·J·肯恩

(30)优先权数据

62/575,748 2017.10.23 US

16/167,140 2018.10.22 US

(74)专利代理机构 上海和跃知识产权代理事务所(普通合伙) 31239

代理人 洪磊

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.04.22

(51)Int.Cl.

A61N 1/36(2006.01)

A61B 5/053(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/021(2006.01)

A61B 5/0245(2006.01)

A61B 5/026(2006.01)

A61B 5/042(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

A61N 1/20(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/057127 2018.10.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/084021 EN 2019.05.02

(71)申请人 心脏起搏器公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 布莱恩·L·施密特

雅各布·M·路德维格

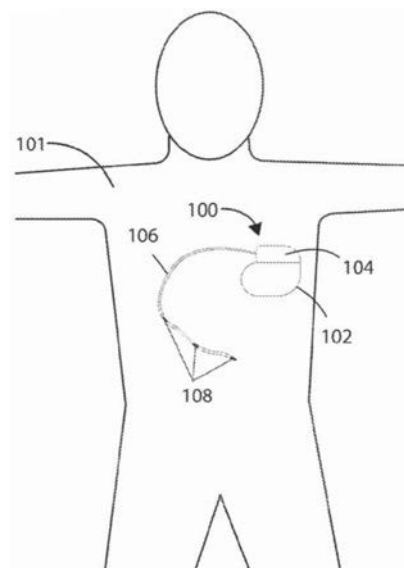
权利要求书2页 说明书17页 附图13页

(54)发明名称

带有反馈机制和诊断功能的电场癌症治疗设备

(57)摘要

本文中的实施例涉及包括用于对身体组织内的癌性肿瘤进行治疗的电场成形元件的医疗设备系统。在实施例中,提供了一种用于治疗癌性肿瘤的方法。所述方法可以包括:在患者体内植入一个或多个电极,以及测量所述患者体内的组织的沿着穿过癌性肿瘤或其附近的向量的阻抗。所述方法还可以包括基于所测量的阻抗向所述患者的癌性肿瘤施用电场。本文中还包括其他实施例。



1. 一种用于治疗癌性肿瘤的方法,包括:
在患者体内植入一个或多个电极;
测量所述患者体内的组织的沿着穿过癌性肿瘤的向量的阻抗;以及
基于所测量的阻抗向所述患者的癌性肿瘤施用电场。
2. 如权利要求1和3至7中任一项所述的方法,包括基于所述测量的阻抗的变化而向所述患者的癌性肿瘤施用电场。
3. 如权利要求1至2和4至7中任一项所述的方法,所述电极包括电场发生电极和无源电场感测电极。
4. 如权利要求1至3和5至7中任一项所述的方法,进一步包括在所述癌性肿瘤内植入所述无源电场感测电极。
5. 如权利要求1至4和6至7中任一项所述的方法,进一步包括:响应于所输送的电场来监测所述患者的心率变化;以及
如果检测到心率变化,则调节所述电场。
6. 如权利要求1至5和7中任一项所述的方法,其中,对所述电场进行调节包括将所输送的电场的强度减小到预定阈值。
7. 如权利要求1至6中任一项所述的方法,进一步包括:
测量从包括以下的组中选择的至少一种特性:温度、血流量、血压、代谢物浓度以及全身性癌性标志物浓度;以及
监测所述至少一种特性的变化。
8. 一种用于治疗癌性肿瘤的方法,包括:
在患者体内植入一个或多个电极;
测量所述患者体内的组织的沿着穿过癌性肿瘤的向量的阻抗;以及
基于所测量的阻抗来评估肿瘤的发展。
9. 如权利要求8和10至13中任一项所述的方法,进一步包括基于所述测量的阻抗而向所述患者的癌性肿瘤施用电场。
10. 如权利要求8至9和11至13中任一项所述的方法,所述测量的阻抗包括所测量的低频阻抗。
11. 如权利要求8至10和12至13中任一项所述的方法,所述低频包括约1Hz到约10Hz的频率。
12. 如权利要求8至11和13中任一项所述的方法,所述测量的阻抗包括所测量的高频阻抗。
13. 如权利要求8至12中任一项所述的方法,所述高频包括约100kHz至约300kHz的频率。
14. 一种用于治疗癌性肿瘤的方法,包括:
在患者体内植入一个或多个电场发生电极;
在所述患者体内植入一个或多个电场感测电极;
从所述电场发生电极向癌性肿瘤输送电场;
使用所述电场感测电极测量在所述癌性肿瘤中或周围的电场强度;以及
基于所测量的电场强度而将所输送的电场调节为所需电场强度。

15. 如权利要求14所述的方法,进一步包括
响应于所述输送的电场来监测所述患者的心率变化;以及
如果检测到心率变化,则调节所述电场。

带有反馈机制和诊断功能的电场癌症治疗设备

[0001] 本申请是作为PCT国际专利申请于2018年10月23日以心脏起搏器公司(Cardiac Pacemakers, Inc., 一家美国国营公司, 作为所有国家的指定的申请人)以及美国公民Brian L. Schmidt、美国公民Jacob M. Ludwig、美国公民Benjamin J. Haasl和美国公民Michael J. Kane (作为所有国家的指定的发明人)的名义提交的, 并且要求于2018年10月22日提交的美国专利申请号16/167, 140以及于2017年10月23日提交的美国临时专利申请号62/575, 748的优先权, 这些申请的内容通过援引以其全文并入本文。

技术领域

[0002] 本文中的实施例涉及包括用于对身体组织内的癌性肿瘤进行治疗的电场成形元件的医疗设备系统。更具体地, 本文中的实施例涉及使用电场成形元件, 这些电场成形元件被配置为将治疗电场改向到或集中于癌性肿瘤部位。

背景技术

[0003] 根据美国癌症协会, 癌症占美国每年死亡人数的近25%。癌性肿瘤的当前护理标准可以包括比如手术、放射治疗和化学治疗等一线治疗。另外的二线治疗可以包括放射性接种、冷冻治疗、激素或生物制剂治疗、消融等。在一种特定治疗自己无效的情况下, 一线治疗和二线治疗的组合也可以有利于患者。

[0004] 如果人体任何部分的一个正常细胞发生突变、随后开始过多且过快地生长和繁殖, 则可能形成癌性肿瘤。癌性肿瘤可能是在细胞分裂过程中、比如电离或非电离辐射等外部刺激、接触致癌物而产生的细胞DNA或RNA的基因突变的结果, 或者是遗传基因突变的结果。无论病因如何, 许多癌性肿瘤都是未受约束的细胞快速分裂的结果。

[0005] 有丝分裂是细胞分裂的过程, 其是身体内所有体细胞(包括许多类型的癌细胞)的细胞周期的一部分。有丝分裂包括四个基本时期: 前期、中期、后期和末期。刚好在前期之前, 细胞将会复制其染色体以产生两个相同的姐妹染色单体。在前期, 染色体开始凝聚, 并且包围核的核膜消失。在前期期间, 有丝分裂纺锤体也开始形成。有丝分裂纺锤体包括微管和中心体的自组织双极阵列。微管通常由高极性 α -微管蛋白和 β -微管蛋白的聚合形成。中心体类似地是基于蛋白质的细胞器, 其中两个细胞器在此时期迁移到分裂细胞的相反两侧。微管的带负电的端部附着于中心体。微管的带正电的端部向分裂细胞的赤道发散, 最终附着于每个姐妹染色单体的着丝粒。可以通过所有染色体排列在分裂细胞的赤道并结合在有丝分裂纺锤体中来定义中期。然后在后期将相等数量的姐妹染色单体拉向细胞的相反两端。一旦所有的染色体都被分离, 末期的过程就开始了, 在此细胞膜开始在两个新形成的姐妹细胞之间形成分裂沟, 并且一旦细胞在称为胞质分裂的过程中彼此物理分离, 则细胞分裂完成。

发明内容

[0006] 本文中的实施例涉及包括用于对身体组织内的癌性肿瘤进行治疗的电场成形元

件的医疗设备系统。在第一方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,包括用于治疗癌性肿瘤的方法。所述方法可以包括:在患者体内植入一个或多个电极,以及测量所述患者体内的组织的沿着穿过癌性肿瘤或在其附近的向量的阻抗。所述方法还可以包括基于所测量的阻抗向所述患者的癌性肿瘤施用电场。

[0007] 在第二方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,方法可以包括基于所测量的阻抗向所述患者的癌性肿瘤施用电场。

[0008] 在第三方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,方法可以包括电极,所述电极包括电场发生电极和无源电场感测电极。

[0009] 在第四方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,一种方法可以包括在癌性肿瘤内植入无源电场感测电极。

[0010] 在第五方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,方法可以包括在癌性肿瘤附近植入电场发生电极。

[0011] 在第六方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,提供了一种用于治疗癌性肿瘤的方法。所述方法可以包括:在患者体内植入一个或多个电极,以及测量所述患者体内的组织的沿着穿过癌性肿瘤或在其附近的向量的阻抗。所述方法还可以包括基于所测量的阻抗来评估肿瘤发展。

[0012] 在第七方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,方法可以包括基于所测量的阻抗向所述患者的癌性肿瘤施用电场。

[0013] 在第八方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,其中,阻抗降低指示肿瘤发展。

[0014] 在第九方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,其中,所测量的阻抗包括所测量的低频阻抗。

[0015] 在第十方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,低频可以包括约1Hz至约10Hz的频率。

[0016] 在第十一方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,所测量的阻抗可以包括所测量的高频阻抗。

[0017] 在第十二方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,高频可以包括约10kHz至约1MHz的频率。

[0018] 在第十三方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,高频可以包括约100kHz至约300kHz的频率。

[0019] 在第十四方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,提供了一种用于治疗癌性肿瘤的方法。所述方法可以包括在患者体内植入一个或多个电场发生电极、以及在患者体内植入一个或多个电场感测电极。所述方法可以进一步包括从电场发生电极向癌性肿瘤输送电场、以及使用电场感测电极测量在癌性肿瘤中或周围的电场强度。所述方法可以进一步包括基于所测量的电场强度而将所输送的电场调节为所需电场强度。

[0020] 在第十五方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,包括用于治疗癌性肿瘤的方法。所述方法可以包括:在患者体内植入一个或多个电极,以及测量沿着穿过癌性肿瘤或在其附近的向量输送的电场的特性,所述特性选自包括

阻抗、电容和电场强度的组。所述方法还可以包括基于所测量的特性而向癌性肿瘤输送电场。

[0021] 在第十六方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,所测量的特性可以包括阻抗。

[0022] 在第十七方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,所测量的特性可以包括电容。

[0023] 在第十八方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,所测量的特性可以包括场强度。

[0024] 在第十九方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,方法可以包括基于所测量的特性来调节所输送的电场。

[0025] 在第二十方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,其中,调节所输送的电场可以包括改变电场强度、改变电场的波形以及改变电场的频率中的一个或多个。

[0026] 在第二十一方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,包括用于治疗癌性肿瘤的方法。所述方法可以包括在患者体内植入一个或多个电场发生电极、以及在患者体内植入诱发电位传感器。所述方法可以包括从电场发生电极向癌性肿瘤输送电场。所述方法可以包括:使用诱发电位传感器来监测诱发电位以确定所输送的电场强度是否高于用于神经或肌肉募集的预定阈值、以及如果电场强度高于神经或肌肉募集的阈值则降低电场强度。

[0027] 在第二十二方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,提供了用于治疗癌性肿瘤的方法。所述方法可以包括在患者体内植入一个或多个电场发生电极、以及测量患者的心率。所述方法可以包括从电场发生电极向癌性肿瘤输送电场。所述方法可以包括:响应于所输送的电场而监测患者的心率变化、以及如果检测到心率变化则对电场进行调节。

[0028] 在第二十三方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,其中,对电场进行调节可以包括将所输送的电场的强度减小到预定阈值。

[0029] 在第二十四方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,其中,对电场进行调节可以包括将所输送的电场的强度增加到预定阈值。

[0030] 在第二十五方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,包括用于治疗癌性肿瘤的方法。所述方法可以包括在患者体内植入一个或多个电场发生电极、以及从电场发生电极向癌性肿瘤输送电场。所述方法可以包括测量从包括以下的组中选择的至少一种特性:温度、血流量、血压、代谢物浓度以及全身性癌性标志物浓度。

[0031] 在第二十六方面,除了前述或以下方面中的一个或多个之外或者在一些方面的替代方案中,所述方法可以包括监测至少一种特性的变化。

[0032] 本发明内容是对本申请的一些教导的概述,并且不旨在是本主题的排他性或详尽的处理。在具体实施方式和所附权利要求中将找到进一步的细节。在阅读和理解以下具体实施方式并查看形成其一部分的附图之后,其他方面对于本领域技术人员将是清楚的,每个方面都不应理解为限制性的。本文的范围由所附权利要求及其法律等效物来限定。

附图说明

[0033] 结合以下附图,可以更全面地理解多个方面,在附图中:

[0034] 图1是根据本文中的不同的实施例的医疗系统的示意图。

[0035] 图2是根据本文中的不同的实施例的医疗系统的示意图。

[0036] 图3是根据本文中的不同实施例的医疗设备的示意性截面视图。

[0037] 图4是根据本文中的不同的实施例的医疗设备的示意图。

[0038] 图5是根据本文中的不同的实施例的医疗设备的部件的示意图。

[0039] 图6是根据本文中的不同的实施例的医疗设备的示意图。

[0040] 图7是根据本文中的不同的实施例的导线的示意图。

[0041] 图8是根据本文中的不同的实施例的治疗癌性肿瘤的方法的流程图。

[0042] 图9是根据本文中的不同的实施例的治疗癌性肿瘤的方法的流程图。

[0043] 图10是根据本文中的不同的实施例的治疗癌性肿瘤的方法的流程图。

[0044] 图11是根据本文中的不同的实施例的治疗癌症的方法的流程图。

[0045] 图12是根据本文中的不同的实施例的治疗癌性肿瘤的方法的流程图。

[0046] 图13是根据本文中的不同的实施例的治疗癌性肿瘤的方法的流程图。

[0047] 图14是根据本文中的不同的实施例的治疗癌性肿瘤的方法的流程图。

[0048] 图15是根据本文中的不同的实施例的示例性治疗参数的曲线图。

[0049] 尽管实施例易于作出各种修改和替代性形式,但已经通过示例和附图示出了实施例的细节并且将进行详细描述。然而,应理解的是,本文的范围不限于所描述的特定实施例。相反,意图是要涵盖落入本文的精神和范围内的修改、等同物和替代方案。

具体实施方式

[0050] 如以上提及的,许多癌性肿瘤可能由未受约束的快速细胞分裂引起。一些用于治疗癌性肿瘤的传统一线治疗可以包括手术、放射治疗以及化学治疗。然而,许多一线治疗具有不良的伴随副作用,比如疲劳、脱发、免疫抑制和手术恢复时间长等等。

[0051] 虽然不受理论的束缚,据信交变电场可以通过对参与细胞分裂的关键蛋白、尤其是微管蛋白和隔膜蛋白(septin)的偶极排列进行干扰来破坏癌性肿瘤内的有丝分裂。形成微管纺锤体纤维的微管蛋白的蛋白质的聚合可以被破坏,从而防止染色体分离所需的纺锤体纤维的形成。这可以使细胞分裂在有丝分裂的中期阶段停止。在一些情况下,如果细胞能够存活那么长的时间,则交变电场可以会使已经生长的纺锤体纤维的聚合停止,导致纺锤体不完整以及在后期染色体分离不均等。在每种情况下,由于微管聚合不完全引起的在后期微管纺锤体的形成停止以及不均等的染色体分离,可能引起凋亡(即程序性细胞死亡)。

[0052] 还认为交变电场可能导致在末期在分裂细胞的分裂沟附近的电场密度增大。分裂沟的区域中电场密度增大可能引起比如蛋白质和核酸等带电大分子的朝向沟处的高电场密度的介电泳。分裂沟部位的细胞分裂所需的关键大分子的浓度不均等可以会破坏姐妹细胞在末期的最终分离,并最终引起细胞凋亡。

[0053] 在电场治疗期间获得的反馈可以用于监测使用该治疗来治疗癌性肿瘤的有效性。可以对比如阻抗、电容、场强度等参数的数据进行测量,以指导特定的治疗过程。不受任何特定理论的束缚,认为癌性肿瘤具有与其相关的特定阻抗。与肿瘤相关的阻抗可以随着肿

瘤的大小或细胞组成的变化而变化。因此,可以在电场治疗期间监测阻抗,以便确定癌性肿瘤是否对治疗有反应。在一些情况下,在包括癌性肿瘤的治疗区域中组织的阻抗增大可以指示肿瘤消退。在其他情况下,治疗区域中组织的阻抗减小或没有观察到变化可以分别指示肿瘤发展或肿瘤没有变化。与癌性肿瘤相关的其他生理特性,比如血流量、代谢物浓度、全身性癌症标志物和温度,也可以与阻抗分析结合使用,以监测响应于电场治疗的癌性肿瘤的发展或消退。

[0054] 可以基于阻抗、电容、场强度等中的至少一个的测量值对电场治疗的治疗参数进行调制和/或改变、调节或以其他方式改动,治疗参数包括但不限于振幅、频率、脉冲宽度、波形、方向性、向量和/或占空比中的一个或多个。

[0055] 现在参考图1,示出了根据本文中的不同的实施例的医疗设备100的示意图。可以将医疗设备100完全植入患者101的体内,位于身体组织内的癌性肿瘤部位处或附近。可以使用各种植入部位,包括比如四肢、上躯干、腹部区域、头部等区域。

[0056] 现在参考图2,示出了根据不同的实施例的医疗设备200的另一个示意图。医疗设备200可以部分地植入患者101的体内。在一些实施例中,医疗设备可以部分地植入并且部分地在患者的身体外部。在其他实施例中,部分植入的医疗设备可以包括设置在身体内部和身体外部的部件之间的经皮连接。部分植入的医疗设备可以通过无线连接与医疗设备的部分在外的部分进行无线通信。

[0057] 在一些实施例中,医疗设备的一部分可以被完全植入,而医疗设备的一部分可以完全在外部。例如,在一些实施例中,一个或多个电极或导线可以完全植入身体内,而医疗设备的比如电场发生器等产生电场的部分可以完全在身体外部。应当理解,在本文所述的一些实施例中,所述的电场发生器可以包括许多与脉冲发生器相同的部件,并且可以被配置为执行许多与脉冲发生器相同的功能。在医疗设备的一部分完全被植入、并且医疗设备的一部分完全在外部的实施例中,医疗设备的完全在外部的部分可以与医疗设备的完全在内部的部分进行无线通信。然而,在其他实施例中,可以使用有线连接。

[0058] 医疗设备100或医疗设备200可以包括壳体102以及与壳体102耦合的头部104。可以使用各种材料。然而,在一些实施例中,壳体102可以由比如金属、陶瓷、聚合物、复合材料等材料形成。在一些实施例中,壳体102或其一个或多个部分可以由钛形成。头部104可以由各种材料形成,但是在一些实施例中,头部104可以由比如环氧树脂材料等半透明聚合物形成。在一些实施例中,头部104可以是中空的。在其他实施例中,头部104可以填充有部件和/或结构性材料,比如环氧树脂或其他材料,使得其为非中空的。

[0059] 在医疗设备100或200的一部分部分地在外部的一些实施例中,头部104和壳体102可以被由耐用聚合物材料制成的保护外壳包围。在医疗设备100或200的一部分部分地在外部的情况下,头部104和壳体102可以被由聚合物材料、金属材料 and/或玻璃材料的组合制成的保护外壳包围。

[0060] 头部104可以与一条或多条导线106耦合。头部104可以用于固定一条或多条导线106的近端,并且将一条或多条导线106与壳体102内的一个或多个部件电耦合。一条或多条导线106可以包括沿着电导线106的长度设置的一个或多个电极108。在一些实施例中,电极108可以包括电场发生电极,而在其他实施例中,电极108可以包括电场感测电极。在一些实施例中,导线106可以包括电场发生电极和电场感测电极两者。在其他实施例中,导线106可

以包括任何数量的电场感测电极和电场发生电极。应当理解,尽管本文中的医疗设备的许多实施例被设计成与导线一起运行,但是本文中还想设想了产生电场的无导线医疗设备。

[0061] 现在参考图3,示出了根据本文中的不同的实施例的医疗设备100的示意性截面视图。壳体102可以限定内部体积302,该内部体积可以是中空的,并且该内部体积在一些实施例中是与医疗设备100外部的区域304气密封离的。在其他实施例中,壳体102可以填充有部件和/或结构性材料,使得其是非中空的。医疗设备100可以包括控制电路306,该控制电路可以包括设置在壳体102内的各种部件308、310、312、314、316和318。在一些实施例中,这些部件可以是集成的,而在其他实施例中,这些部件可以是分开的。在又其他实施例中,可以存在集成部件和分开部件的组合。医疗设备100还可以包括天线324,以允许单向或双向无线数据通信。在一些实施例中,医疗设备100的部件可以包括电感能量接收线圈(未示出),该电感能量接收线圈与医疗设备以通信方式耦合或附接以利于经由充电电路对医疗设备进行经皮充电。

[0062] 控制电路306的各种部件308、310、312、314、316和318可以包括、但不限于微处理器、存储电路(比如随机存取存储器(RAM)和/或只读存储器(ROM))、记录电路、控制器电路、遥测电路、电源电路(比如电池)、计时电路、以及专用集成电路(ASIC)、充电电路等。控制电路306可以与电场发生电路320通信,该电场发生电路可以被配置为产生电流以形成一个或多个场。电场发生电路320可以与控制电路306成一体,或者可以是与控制电路306分开的部件。控制电路306可以被配置为控制来自电场发生电路320的电流的输送。在一些实施例中,电场发生电路320可以存在于医疗设备的位于身体外部的部分中。

[0063] 在一些实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用从10kHz到1MHz之间的范围中选择一个或多个频率来输送电场。在一些实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320在从100kHz到500kHz之间的范围中选择一个或多个频率下输送电场。在一些实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320在从100kHz到300kHz之间的范围中选择一个或多个频率下输送电场。在一些实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用大于1MHz的一个或多个频率来周期性地输送电场。

[0064] 在一些实施例中,电场可以有效破坏癌细胞中的细胞有丝分裂。电场可以沿着一种以上的向量输送到癌性肿瘤部位。在一些示例中,电场可以沿着至少一个向量(包括导线电极中的至少一个)来输送。在一些实施例中,可以使用至少两个向量,在这些向量之间具有空间多样性。向量可以在空间上分开(例如,向量可以相对于彼此成一定角度设置)至少约10度、20度、30度、40度、50度、60度、70度、80度或90度。

[0065] 可以通过在两个电极之间输送电流来实现所需的电场强度。输送电场的比电流和电压可以变化,并且可以被调节以在要治疗的组织部位处达到所需的电场强度。在一些实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用范围从1mA至1000mA的电流向癌性肿瘤部位输送电场。在一些实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用范围从20mA至500mA的电流向癌性肿瘤部位输送电场。在一些实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用范围从30mA至300mA的电流向癌性肿瘤部位输送电场。

[0066] 在一些实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用包括以下

的电流来输送电场：1mAmp、2mAmp、3mAmp、4mAmp、5mAmp、6mAmp、7mAmp、8mAmp、9mAmp、10mAmp、15mAmp、20mAmp、25mAmp、30mAmp、35mAmp、40mAmp、45mAmp、50mAmp、60mAmp、70mAmp、80mAmp、90mAmp、100mAmp、125mAmp、150mAmp、175mAmp、200mAmp、225mAmp、250mAmp、275mAmp、300mAmp、325mAmp、350mAmp、375mAmp、400mAmp、425mAmp、450mAmp、475mAmp、500mAmp、525mAmp、550mAmp、575mAmp、600mAmp、625mAmp、650mAmp、675mAmp、700mAmp、725mAmp、750mAmp、775mAmp、800mAmp、825mAmp、850mAmp、875mAmp、900mAmp、925mAmp、950mAmp、975mAmp或1000mAmp。应当理解，控制电路可以被配置为引导电场发生电路320以落在如下范围内的电流输送电场，其中，任何前述电流都可以用作该范围的下限或上限，只要该范围的下限是小于该范围的上限的值即可。

[0067] 在一些实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用范围从 $1V_{rms}$ 至 $50V_{rms}$ 的电压向癌性肿瘤部位输送电场。在一些实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用范围从 $5V_{rms}$ 至 $30V_{rms}$ 的电压向癌性肿瘤部位输送电场。在一些实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用范围从 $10V_{rms}$ 至 $20V_{rms}$ 的电压向癌性肿瘤部位输送电场。

[0068] 在一些实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用包括以下的一个或多个电压来输送电场： $1V_{rms}$ 、 $2V_{rms}$ 、 $3V_{rms}$ 、 $4V_{rms}$ 、 $5V_{rms}$ 、 $6V_{rms}$ 、 $7V_{rms}$ 、 $8V_{rms}$ 、 $9V_{rms}$ 、 $10V_{rms}$ 、 $15V_{rms}$ 、 $20V_{rms}$ 、 $25V_{rms}$ 、 $30V_{rms}$ 、 $35V_{rms}$ 、 $40V_{rms}$ 、 $45V_{rms}$ 、或 $50V_{rms}$ 。应当理解的是，控制电路可以被配置为引导电场发生电路320使用属于如下范围内的电压来输送电场，其中，前述电压中的任何一个都可以用作该范围的下限或上限，只要是该范围的下限是小于该范围的上限的值即可。

[0069] 在一些实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320使用包括以下的一个或多个频率来输送电场：10kHz、20kHz、30kHz、40kHz、50kHz、60kHz、70kHz、80kHz、90kHz、100kHz、125kHz、150kHz、175kHz、200kHz、225kHz、250kHz、275kHz、300kHz、325kHz、350kHz、375kHz、400kHz、425kHz、450kHz、475kHz、500kHz、525kHz、550kHz、575kHz、600kHz、625kHz、650kHz、675kHz、700kHz、725kHz、750kHz、775kHz、800kHz、825kHz、850kHz、875kHz、900kHz、925kHz、950kHz、975kHz、1MHz。应当理解，电场发生电路320可以使用属于如下范围内的频率来输送电场，其中，前述频率中的任何一个都可以用作该范围的上限或下限，只要是上限大于下限即可。

[0070] 在一些实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320产生从 $0.25V/cm$ 至 $1000V/cm$ 之间的范围中选择一个或多个施加的电场强度。在一些实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320产生大于 $3V/cm$ 的一个或多个施加的电场强度。在一些实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320产生从 $1V/cm$ 至 $10V/cm$ 之间的范围中选择一个或多个施加的电场强度。在一些实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320产生从 $3V/cm$ 至 $5V/cm$ 之间的范围中选择一个或多个施加的电场强度。

[0071] 在其他实施例中，控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320产生一个或多个施加的电场强度，包括： $0.25V/cm$ 、 $0.5V/cm$ 、 $0.75V/cm$ 、 $1.0V/cm$ 、 $2.0V/cm$ 、 $3.0V/cm$ 、 $5.0V/cm$ 、 $6.0V/cm$ 、 $7.0V/cm$ 、 $8.0V/cm$ 、 $9.0V/cm$ 、 $10.0V/cm$ 、 $20.0V/cm$ 、 $30.0V/cm$ 、 $40.0V/cm$ 、 $50.0V/cm$ 、 $60.0V/cm$ 、 $70.0V/cm$ 、 $80.0V/cm$ 、 $90.0V/cm$ 、 $100.0V/cm$ 、 $125.0V/cm$ 、 $150.0V/cm$ 、 $175.0V/cm$

cm、200.0V/cm、225.0V/cm、250.0V/cm、275.0V/cm、300.0V/cm、325.0V/cm、350.0V/cm、375.0V/cm、400.0V/cm、425.0V/cm、450.0V/cm、475.0V/cm、500.0V/cm、600.0V/cm、700.0V/cm、800.0V/cm、900.0V/cm、1000.0V/cm。应当理解,电场发生电路320可以产生电场,该电场在治疗部位处的电场强度属于如下范围,其中,前述电场强度中的任何一个都可以用作该范围的上限或下限,只要是上限大于下限即可。

[0072] 在一些实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320经由导线106向位于身体组织内的癌性肿瘤部位输送电场。在其他实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320经由医疗设备100的壳体102向位于身体组织内的癌性肿瘤部位输送电场。在其他实施例中,控制电路306可以被配置为引导电场发生电路320在导线106与医疗设备100的壳体102之间输送电场。在一些实施例中,一条或多条导线106可以与电场发生电路320处于电连通。在一些实施例中,一条或多条导线106可以包括沿着导线106的长度设置的一个或多个电极108,其中电极108可以与电场发生电路320处于电连通。

[0073] 在一些实施例中,医疗设备100内的各种部件可以包括电场感测电路322,该电场感测电路被配置为生成与所感测的电场相对应的信号。电场感测电路322可以与控制电路306成一体,或者其也可以与控制电路306分开。

[0074] 感测电极可以设置在医疗设备的壳体上或附近、在连接到壳体的一条或多条导线上、在植入在肿瘤附近或肿瘤中的分开装置上、或这些位置的任意组合。在一些实施例中,电场感测电路322可以包括第一感测电极332和第二感测电极334。在其他实施例中,壳体102本身可以用作电场感测电路322的感测电极。电极332和334可以与电场感测电路322连通。电场感测电路322可以测量第一电极332与第二电极334之间的电势差(电压)。在一些实施例中,电场感测电路322可以测量第一电极332或第二电极334与沿着一个或多个导线106的长度设置的电极之间的电势差(电压)。在一些实施例中,电场感测电路可以被配置为测量感测到的电场并且以V/cm为单位记录电场强度。

[0075] 应当理解,电场感测电路322可以另外测量第一电极332或第二电极334与壳体102本身之间的电势差。在其他实施例中,医疗设备可以包括第三电极336,其可以是电场感测电极或电场发生电极。在一些实施例中,一个或多个感测电极可以沿着导线106设置并且可以用作用于感测电场的附加位置。根据本文中的实施例,可以构想许多组合用于测量沿着一个或多个导线106的长度设置的电极与壳体102之间的电势差。

[0076] 在一些实施例中,一条或多条导线106可以与电场发生电路320处于电连通。一条或多条导线106可以包括一个或多个电极108,如图1和图2所示。在一些实施例中,不同的电导体(比如电导体326和328)可以从头部104穿过馈通结构330并进入医疗设备100的内部体积302。这样,电导体326和328可以用于提供一条或多条导线106与设置在壳体102的内部体积302内的控制电路306之间的电连通。

[0077] 在一些实施例中,记录电路可以被配置为记录由电场感测电路322产生的数据并记录关于该数据的时间戳。在一些实施例中,控制电路306可以是硬连线的以执行各种功能,而在其他实施例中,控制电路306可以被指示为实现在微处理器或其他外部计算设备上执行的指令。还可以提供遥测电路,用于与比如编程器、基于家庭的单元和/或移动单元(例如,蜂窝电话、个人计算机、智能手机、平板计算机等)等外部计算设备通信。

[0078] 现在参照图4,根据本文中的实施例示出了无导线医疗设备400。无导线医疗设备

400可以包括壳体402以及与壳体402耦合的头部404。可以使用各种材料。然而,在一些实施例中,壳体402可以由比如金属、陶瓷、聚合物、复合材料等材料形成。在一些实施例中,壳体402或其一个或多个部分可以由钛形成。头部404可以由各种材料形成,但是在一些实施例中,头部404可以由比如环氧树脂材料等半透明聚合物形成。在一些实施例中,头部404可以是中空的。在其他实施例中,头部404可以填充有部件和/或结构性材料,比如环氧树脂或其他材料,使得其为非中空的。在一些实施例中,无导线医疗设备400可以包括用于将无导线医疗设备400保持定位在体内恶性肿瘤部位处或附近的固定元件406。在一些实施例中,固定元件406可以包括爪、尖齿、螺旋线、斜纹等。

[0079] 在图5中示出了本文所述的医疗设备的不同的实施例的元件。然而,应当理解,一些实施例可以包括除了图5所示的元件之外的附加元件。另外,一些实施例可能没有图5所示的一些元件。如本文中实施的医疗设备可以通过一个或多个感测通道来收集信息,并且可以通过一个或多个场产生通道来输出信息。微处理器502可以经由双向数据总线与存储器504通信。存储器504可以包括用于程序存储的只读存储器(ROM)或随机存取存储器(RAM)以及用于数据存储的RAM。微处理器502还可以连接到遥测接口518,用于与比如编程器、基于家庭的单元和/或移动单元(例如,蜂窝电话、个人计算机、智能手机、平板电脑等)等外部设备通信,或者在蜂窝网络或其他数据通信网络的帮助下直接连接到云或另一通信网络。在一些实施例中,该医疗设备可以包括电感能量接收线圈接口(未示出),该电感能量接收线圈接口与该医疗设备以通信方式耦合或附接以利于对该医疗设备进行经皮充电。

[0080] 该医疗设备可以包括一个或多个电场感测电极508、以及一个或多个可以与微处理器502的端口通信的电场传感器通道接口506。该医疗设备还可以包括一个或多个电场发生电极512、以及一个或多个可以与微处理器502的端口通信的电场发生通道接口510。该医疗设备还可以包括一个或多个生理传感器、呼吸传感器或化学传感器516、以及一个或多个可以与微处理器502的端口通信的生理/呼吸/化学传感器通道接口514。通道接口506、510和514可以包括不同的部件,比如用于将信号输入数字化的模数转换器、感测放大器、可以被控制电路写入以便调节感测放大器的增益和阈值的寄存器、源驱动器、调制器、解调器、多路复用器等。

[0081] 在一些实施例中,生理传感器可以包括对温度、血流、血压等进行监测的传感器。在一些实施例中,呼吸传感器可以包括对呼吸速率、呼吸峰振幅等进行监测的传感器。在一些实施例中,化学传感器可以测量传感器周围的治疗区域中存在的分析物的量,这些分析物包括但不限于比如血液尿素氮、肌酸酐、纤维蛋白、纤维蛋白原、免疫球蛋白、脱氧核糖核酸、核糖核酸、钾、钠、氯化物、钙、镁、锂、水合氢、磷酸氢盐、碳酸氢盐等。然而,本文中还想了许多其他分析物。在Kane等人共同拥有的美国专利号7,809,441披露了示例性化学/分析物传感器,并且该专利通过援引以其全文并入本文。

[0082] 尽管在图5中将生理传感器、呼吸传感器或化学传感器516示出为医疗设备的一部分,但是应认识到,在一些实施例中,生理传感器、呼吸传感器或化学传感器中的一个或多个可以与医疗设备物理地分开。在不同的实施例中,生理传感器、呼吸传感器或化学传感器中的一个或多个可以在经由遥测接口518与医疗设备以通信方式耦合的另一个植入的医疗设备内。在又其他实施例中,生理传感器、呼吸传感器或化学传感器中的一个或多个可以在身体外部,并且经由遥测接口518与医疗设备耦合。

[0083] 现在参考图6,根据本文中的实施例示出了医疗设备600的示意图。医疗设备600可以包括壳体102和头部104以及一条或多条导线106。导线106可以包括沿着导线106的长度设置的一个或多个电极,比如电极604、606、608、610、612或614。在一些实施例中,电极604、606、608、610、612或614可以包括电场发生电极,而在其他实施例中,电极604、606、608、610、612或614可以包括电场感测电极。在一些实施例中,导线106可以包括电场发生电极和电场感测电极两者。

[0084] 导线106的近端设置在头部104内。电导线106的远端可以包围癌性肿瘤602,使得电极604、606、608、610、612或614被带到癌性肿瘤602附近。在一些实施例中,导线106可以定位在脉管系统内,使得电极604、606、608、610、612或614与癌性肿瘤602相邻或定位在癌性肿瘤内。然而,应当理解,导线106可以布置在癌性肿瘤602内或周围的不同的位置。在一些实施例中,导线106可以直接穿过癌性肿瘤602。

[0085] 在一些实施例中,导线106可以沿着导线的长度包括一个或多个跟踪标记616或618,以用于确定电极相对于肿瘤的精确位置。在一些实施例中,一个或多个跟踪标记可以设置在导线上的一个或多个电极的紧邻远侧或紧邻近侧。在一些实施例中,跟踪标记可以由磁性材料形成。在一些实施例中,跟踪标记可以由射线照相材料形成。在一些实施例中,跟踪标记可以由荧光照相材料形成。

[0086] 应当理解,可以在沿着导线106设置的电极604、606、608、610、612或614的各种组合之间产生多个电场向量以形成电场。例如,可以在电极604和610之间产生一个或多个电场向量。类似地,可以在电极606和612之间产生一个或多个电场向量。还应当理解,可以在电极604、606、608、610、612或614的任何组合之间产生一个或多个电场向量。在一些实施例中,可以在电极604、606、608、610、612或614的任何组合与医疗设备400的壳体102之间产生一个或多个电场向量。应当理解,根据本文中的实施例,可以使用一个或多个单极导线或多极导线。在一些实施例中,可以使用单极导线和多极导线的组合。在其他实施例中,可以使用圆形导线、夹紧导线、袖带导线、桨式导线或贴片导线。

[0087] 现在参考图7,示出了根据本文中的实施例的导线702。导线702可以包括沿导线702的长度设置的电极704。在一些实施例中,电极704可以是电场发生电极。在一些实施例中,电极704可以是电场感测电极。在一些实施例中,电极704可以包括电场发生电极和电场感测电极的组合。如本文中所讨论的,电极可以是指电场发生电极或电场感测电极,除非具体地描述为一个或另一个。在一些实施例中,导线702可以包括一个或多个专用阻抗监测电极(未示出)。

[0088] 在一些实施例中,可以通过电压除以电流来测量阻抗。在身体内,阻抗会受到多种因素的影响,包括但不限于与电场接触的成分,比如细胞类型,包括肌肉、脂肪、结缔组织和骨骼;细胞密度、细胞大小;电解质浓度等。在一些实施例中,电场感测电极或电场发生电极可以用作阻抗监测电极。应当理解,不同的组织在给定的频率下将会具有不同的阻抗。这样,在一些实施例中,以下参考图9设想且更详细地描述了在任何给定位置在一个或多个频率下测量阻抗。在一些实施例中,可以在治疗频率范围内的频率下测量阻抗。在一些实施例中,可以在治疗频率之外的频率下测量阻抗。在一些实施例中,可以在治疗频率范围内的两个频率下以及治疗频率之外的频率下测量阻抗。

[0089] 导线702可以包括导线本体706,该导线本体具有近端708和远端710。导线主体706

可以包括一个或多个导体(未示出),该一个或多个导体穿过导线主体706并且提供一个或多个电极704与导线主体706的近端708之间的电连通。可以在癌性肿瘤部位植入一条或多条导线702。在一些实施例中,可以在癌性肿瘤内植入一条或多条导线702。导线702可以设置在本文中实施的医疗设备的头部内,并且可以被配置为与医疗设备内的控制电路处于电连通。

[0090] 在一些实施例中,导线702可以被配置为通过电场发生电路(未示出)在患者身体内的癌性肿瘤部位产生电场。导线702可以被配置为由设置在其上的一个或多个电场发生电极产生电场。在一些实施例中,导线702可以包括电场发生电极和电场感测电极两者。在一些实施例中,可以在癌性肿瘤部位处或附近植入其上设置有电场感测电极的单独的导线703,以用作电场感测导线。在一些实施例中,位于导线702或703中的任一个上且接近所产生的电场的非活动电场发生电极可以被配置为通过测量在该电场发生电极上的电压来间接地感测电场强度。应当理解,本文所述的医疗设备可以与一个或多个电极704处于电连通,以自身用作能够产生电场的电极。

[0091] 电场感测电极可以用于感测任何给定治疗期间肿瘤内或周围的电场强度。医疗设备内的记录电路可以被配置为记录由电场感测电极产生的数据,并且临床医生可以使用该数据来调节电场强度以在癌性肿瘤部位维持期望的电场强度。在一些实施例中,电场发生电路可以被配置为响应于由电场感测电极感测到的一个或多个数据值来自动地调节电场强度,以在癌性肿瘤部位维持期望的电场强度。以上参考图3以及控制电路306和电场发生电路320描述了在本文中使用的合适的电场强度。

[0092] 现在参考图8,示出了根据本文中的实施例的用于治疗癌性肿瘤的方法800。方法800可以包括在802在患者体内植入一个或多个电极。在植入一个或多个电极之后,方法800可以包括:在804,测量患者体内组织的沿着穿过癌性肿瘤或其附近的向量的阻抗。方法800还可以包括:在806,基于所测量的阻抗向患者的癌性肿瘤施用电场。

[0093] 在一些实施例中,方法800可以进一步包括基于所测量的阻抗的变化向患者的癌性肿瘤施用电场。不受任何特定理论的束缚,认为与非癌性组织或坏死组织相比,癌性肿瘤内的阻抗相对较低。这种现象使得可以根据治疗持续时间来监测阻抗,并且可以用作评估肿瘤是否对电场治疗有反应的诊断工具。如果治疗区域内的阻抗增大(在固定的距离或区域上,由于低阻抗肿瘤组织萎缩以及非癌性组织占据剩余空间),则这可以被认为是电场治疗有效地减小了癌性肿瘤的大小的指示。然而,如果治疗区域内的阻抗在固定距离或区域上减小或保持不变,则可以认为这是电场治疗并未减小癌性肿瘤的大小的指示。这样,可以针对特定的癌性肿瘤来定制电场治疗,以便有效地减小癌性肿瘤的大小。举例来说,可以调制和/或改变电场疗法的振幅、频率、脉冲宽度、波形、方向性和/或占空比中的一个或多个。

[0094] 适用于方法800的电极可以包括允许其用作有源电场发生电极或无源电场感测电极的功能。在一些实施例中,电场发生电极可以用作被配置为测量在给定时间点时电场的电压的无源电场感测电极。在一些实施例中,可以在癌性肿瘤内植入无源电场感测电极。在一些实施例中,可以在癌性肿瘤附近植入无源电场感测电极。在一些实施例中,可以在癌性肿瘤附近植入无源或有源电场发生电极。在不同的实施例中,包括关于图3和图5描述的一个或多个部件的医疗设备可以被配置为执行关于图8描述的一个或多个操作。

[0095] 现在参考图9,示出了根据本文中的实施例的用于治疗癌性肿瘤的方法900。方法

900可以包括:在902,在患者体内植入一个或多个电极。在植入一个或多个电极之后,方法900可以包括:在904,测量患者体内组织的沿着穿过癌性肿瘤或在其附近的向量的阻抗。方法900还可以包括:在906,基于所测量的阻抗来评估肿瘤发展。在评估肿瘤发展之后,方法900可以进一步包括基于所测量的阻抗向患者的癌性肿瘤施用电场。在一些实施例中,在固定距离或区域上的阻抗增大可以指示肿瘤消退。在其他实施例中,阻抗减小可以指示肿瘤发展或对电场治疗有抵抗力。

[0096] 不受任何特定理论的束缚,认为癌性肿瘤具有与其相关的特定阻抗。在一些实施例中,通过特定癌性肿瘤的低频阻抗可以用于测量肿瘤的电导率,并且可以用作组织发展或消退的指标。在一些实施例中,通过特定癌性肿瘤的高频阻抗可以用于测量肿瘤的介电常数和电容特性,并且还可以用作组织发展或消退的指示。在一些实施例中,可以在约1Hz到约10Hz的频率下测量低频阻抗。在一些实施例中,可以在约10Hz到约1Mz的频率下测量高频阻抗。在一些实施例中,可以在约100kHz至约300kHz的频率下测量高频阻抗。在不同的实施例中,包括关于图3和图5描述的一个或多个部件的医疗设备可以被配置为执行关于图9描述的一个或多个操作。

[0097] 现在参考图10,示出了根据本文中的实施例的用于治疗癌性肿瘤的方法1000。方法1000可以包括:在1002,在患者体内植入一个或多个电场发生电极和一个或多个电场感测电极。在植入一个或多个电场发生或电场感测电极之后,方法1000可以包括:在1004,从电场发生电极向癌性肿瘤输送电场。方法1000可以包括:在1006,使用电场感测电极测量在癌性肿瘤中或周围的电场强度。可以以不同的方式测量电场强度,但是在一些实施例中,可以包括基于所测量的电压以及测量电极之间的已知空间间隔来计算电场强度。方法1000可以进一步包括:在1008,基于所测量的电场强度而将所输送的电场调节为所需电场强度。在不同的实施例中,包括关于图3和图5描述的一个或多个部件的医疗设备可以被配置为执行关于图10描述的一个或多个操作。

[0098] 现在参考图11,示出了根据本文中的实施例的用于治疗癌性肿瘤的方法1100。方法1100可以包括:在1102,在患者体内植入一个或多个电极。方法1100可以进一步包括:在1104,测量沿着穿过癌性肿瘤或在其附近的向量输送的电场的特性,该特性选自由阻抗、电容和电场强度组成的组。方法1100可以进一步包括:在1106,基于所测量的特性向癌性肿瘤输送电场。在一些实施例中,方法1100可以进一步基于所测量的特性来调节所输送的电场。调节所输送的电场可以包括改变电场强度、改变电场的波形以及改变电场的频率中的一个或多个。在一些实施例中,可以通过电场发生电路自动地调节所输送的电场,而与比如肿瘤发展或消退、局部电解质浓度、电极状态、电极包封、电极阻抗、组织阻抗等局部条件无关。在不同的实施例中,包括关于图3和图5描述的一个或多个部件的医疗设备可以被配置为执行关于图11描述的一个或多个操作。

[0099] 现在参考图12,示出了根据本文中的实施例的用于治疗癌性肿瘤的方法1200。方法1200可以包括:在1202,在患者体内植入一个或多个电场发生电极和一个或多个诱发电位传感器。在一些实施例中,诱发电位传感器可以是配置为检测由神经系统比如从大脑皮层、脑干、脊髓和周围神经发出的一个或多个电位的传感器。在一些实施例中,诱发电位传感器可以是配置为检测比如来自心肌或骨骼肌等身体内其他电源发出的一个或多个电位的传感器。在一些实施例中,电场感测电极和电场发生电极可以被配置为用作诱发电

位传感器。诱发电位传感器可以包括电极(比如本文所述的导线上的电极),以便测量比如电位、电流和/或阻抗等电特性。

[0100] 方法1200可以进一步包括:在1204,从电场发生电极向癌性肿瘤输送电场。诱发电位传感器可以用于监测诱发电位响应。在一些实施例中,在1206,诱发电位传感器可以用于确定所输送的电场强度是否高于神经或肌肉募集的预定阈值。在一些实施例中,可以在治疗之前确定预定阈值。在一些实施例中,可以对所输送的电场强度进行滴定直到通过诱发电位传感器观察到诱发电位响应,并且可以将电场强度调低以便不会由神经组织或肌肉组织产生诱发电位响应。电场强度的滴定可以由临床医生手动执行,或者其也可以自动执行,例如将滴定过程编程到医疗设备的存储器中并由该医疗设备控制。方法1200可以进一步包括:如果电场强度高于神经或肌肉募集的阈值,则降低电场的强度。在一些实施例中,可以凭经验确定电场强度,以便在导致神经或肌肉募集之前达到尽可能高的电场强度。在不同的实施例中,包括关于图3和图5描述的一个或多个部件的医疗设备可以被配置为执行关于图12描述的一个或多个操作。

[0101] 现在参考图13,示出了根据本文中的实施例的用于治疗癌性肿瘤的方法1300。方法1300可以包括:在1302,在患者体内植入一个或多个电场发生电极。方法1300还可以包括:在1304,测量患者的初始心率。在1306,可以从电场发生电极向癌性肿瘤输送电场。方法1300可以包括:在1306,响应于所输送的电场来监测患者的心率变化。方法1300还可以包括:在1308,如果检测到心率变化,则对电场进行调节。在一些实施例中,对电场进行调节可以包括将所输送的电场的强度减小到不会引起患者心率变化的预定阈值。在一些实施例中,调节电场可以包括刚好在检测到患者心率变化之前将所输送的电场的强度增加到预定阈值。在不同的实施例中,包括关于图3和图5描述的一个或多个部件的医疗设备可以被配置为执行关于图13描述的一个或多个操作。

[0102] 现在参考图14,示出了根据本文中的实施例的用于治疗癌性肿瘤的方法1400。方法1400可以包括:在1402,在患者体内植入一个或多个电场发生电极。方法1400可以包括:在1404,从电场发生电极向癌性肿瘤输送电场。方法1400可以包括:在1406,测量从包括以下的组中选择的至少一种特性:温度、血流量、血压、代谢物浓度以及全身性癌症标志物。

[0103] 可以通过安装在定位在癌性肿瘤处或内的导线内或附近的温度传感器和压力传感器来监测温度、血流量和血压。温度传感器和压力传感器可以被配置为监测癌性肿瘤部位处或附近的温度、血流量和血压。在共同拥有的美国专利号8,795,189中描述了能够监测血流量、心率、血压等的示例性经胸腔阻抗传感器,该专利通过援引以其全文并入本文。在Kane等人共同拥有的美国专利号7,809,441披露了示例性化学代谢物或分析物以及对其进行感测的方法,并且该申请通过援引以其全文并入本文。

[0104] 示例性系统性癌症标志物可以包括但不限于:ALK基因过表达、甲胎蛋白(AFP)、 β -2-微球蛋白(B2M)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)、BRCA1和BRCA2基因突变、BCR-ABL基因融合、BRAF V600突变、BUN/肌酸酐、CD117/C-kit、CA15-3/CA27.29、CA19-9、CA-125、降钙素、癌胚抗原(CEA)、CD20、嗜铬粒蛋白A(CgA)、细胞角蛋白片段21-1、硬膜外生长因子受体(eGFR)基因突变、雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)基因突变、纤维蛋白和纤维蛋白原、HE4、HER2/neu基因和蛋白质上调、免疫球蛋白、KRAS基因突变、乳酸脱氢酶、非特异性烯醇化酶(NSE)、核基质蛋白22、程序性细胞死亡配体1(PD-L1)、前列腺特异性抗原(PSA)、甲状

腺球蛋白、尿激酶纤溶酶原激活物 (uPA) 和纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 等。

[0105] 可以通过从癌性肿瘤部位内或附近去除组织或体液样本来监测全身性癌症标志物。在一些实施例中,本文所述的导线可以包括在导线的整个纵向长度上或在导线的纵向长度的选定部分上延伸的开放内腔。开放内腔可以包括集成式活检装置,该集成式活检装置适合于周期性地从癌性肿瘤部位获得活检样本,以通过针对一种或多种全身性癌症标志物对组织或体液进行分析来监测疾病的发展和/或消退。

[0106] 在一些实施例中,方法1400可以包括监测至少一种特性的变化。如果检测到至少一种特性的变化,则方法1400还可以包括基于至少一种特性的测量值来改变所输送的电场。在不同的实施例中,包括关于图3和图5描述的一个或多个部件的医疗设备可以被配置为执行关于图14描述的一个或多个操作。

[0107] 导线和电极

[0108] 可以使用多种技术将本文所述的导线放置在身体内的癌性肿瘤部位附近。一条或多条导线的放置可以包括使用比如经血管放置、穿入皮下间隙和/或手术放置等技术。在一些实施例中,一个或多个导线的放置可以包括经由一个或多个天然身体孔的放置。导线可以放置在癌性肿瘤附近或之内。在一些实施例中,可以在癌性肿瘤附近或远离癌性肿瘤使用多个导线。

[0109] 在一些实施例中,可以将本文所述的一条或多条导线放置在皮下间隙中。放置在皮下间隙中的导线上的电极可以用作主要近场发生电极或远场发生电极。在一些实施例中,放置在皮下间隙中的导线上的电极可以用作主要近场发生电极、或与医疗设备的壳体结合用作远场电场发生电极。同样地,一条或多条导线可以经血管放置,以与癌性肿瘤部位处或附近的电极结合或与医疗设备的壳体结合用作远场电场发生电极。

[0110] 本文所述的导线和电极可以包括附加的功能性和结构性特征。在一些实施例中,导线可以包括与成像和治疗技术相容的导线,这些技术包括但不限于MRI (磁共振成像)、X射线成像、深部脑刺激技术和/或放射治疗。在一些实施例中,导线可以包括一个或多个由导电材料制成的导体芯。导体芯可以由包括金属的导电材料和/或其他导电材料形成。金属可以包括但不限于钽、铂、银、金、铜、铝、包括不锈钢在内的各种合金、镍钴合金 (比如 **MP35N®**) 等。在一些实施例中,导体芯可以是多丝线圈,包括但不限于双丝线圈、三丝线圈和四丝线圈。

[0111] 在一些实施例中,如本文所述,电极可以沿一个或多个导线的长度设置。用于本文所述的电极的合适材料可以包括比如钽等金属,以使磁场中的耦合及伪影的产生最小化。在一些实施例中,电极可以由其他金属和/或其他导电材料制成。金属可以包括但不限于钽、铂、铂合金 (比如铂钽合金)、金、铜、钼、钛、包括不锈钢在内的各种合金等。在一些实施例中,电极可以是缠绕线圈的形式,其可以提供表面积增加而不损害电极的柔性的附加益处。在一些实施例中,植入式设备壳体可以用作电极。

[0112] 本文所述的导线还可以包括沿着导线的长度设置的一个或多个电极。导线可以包括沿着导线的长度布置的两个或更多个电极。在一些实施例中,电极可以是在导线的远端处发现的尖端电极。在其他实施例中,电极可以是沿着导线而不是在导线的尖端处发现的环形电极。在一些实施例中,电极可以是线圈电极。在一些实施例中,可以将环形电极或尖端电极定位在肿瘤或癌性组织中或附近,并且可以将线圈电极远离肿瘤或癌性组织定位,

以帮助使所产生的电场具有空间多样性。在一些实施例中，一个或多个电极沿长度方向的轴线（例如，从近侧到远侧的轴线）的长度可以为约0.5、1、1.5、2、3、4、5、7.5、10、15、20、30、40、50、75、100mm或以上。在一些实施例中，一个或多个电极的长度可以落在如下范围内，其中任何前述距离都可以用作该范围的上限或下限，只要是上限大于下限即可。

[0113] 导线可以是单极、双极或多极的。在一些实施例中，单极导线可以包括在一个电极与医疗设备的壳体之间产生电场的导线。在一些实施例中，双极导线可以包括导线，该导线可以在沿导线设置的两个电极之间或在两个电极与医疗设备的壳体之间产生电场。在一些实施例中，多极导线可以包括导线，该导线可以在沿着导线布置的两个以上电极之间、在两个以上电极与医疗设备的壳体之间、或者在电极配置的任意数量的组合与医疗设备的壳体之间产生电场。

[0114] 适用于此的电极可以由导电聚合物制成，比如碳填充硅酮、聚乙炔、聚吡咯、聚苯胺、聚噻吩、聚咪唑、聚异戊二烯、聚丁二烯、聚对亚苯基等。在其他实施例中，电极可以是绝缘的。在一些实施例中，包围电极的绝缘体可以包括微孔绝缘体以防止细胞附着，但仍然允许电流流动。微孔绝缘子可以由本文所述的多种绝缘材料制成，包括但不限于聚四氟乙烯（ePTFE）、聚乙烯-四氟乙烯共聚物（ETFE）、聚氨酯、硅树脂、聚对二甲苯聚合物（比如聚对二甲苯聚合物）、聚醚嵌段酰胺（比如PEBAX®）、尼龙、或其衍生物。在一些实施例中，电极可以涂覆有各种材料，包括但不限于水凝胶或分形涂层，比如氧化铌、氧化钛、五氧化钽、其他金属氧化物、聚对二甲苯聚合物（比如帕利灵）等。

[0115] 根据本文中的实施例，可以使用多种导线固定技术和配置。导线固定技术的一些非限制性示例可以包括生物相容胶固定、爪固定、螺旋线固定、导线在血管系统中的被动居中、局部血管系统内的齿固定、局部血管系统内的螺旋斜纹固定、压缩固定、缝合线套管固定等。在一些示例中，本文中实施的导线可以放置在包围癌性肿瘤部位或与其相邻的血管系统内。在其他实施例中，本文中实施的导线可以通过手术方式放置在癌性肿瘤部位处或之内或周围。

[0116] 适用于本文的导线还可以包括一个或多个在导线的整个纵向长度或在纵向长度的选定部分中延伸的开放内腔。在一些实施例中，开放内腔可以包括集成活检装置，该集成活检装置适合于周期性地从癌性肿瘤部位获得活检样本以监测疾病的进展和/或消退。具有开放内腔的导线也可以被配置为包括集成式药物输送内腔，该集成式药物输送内腔可以单次推注或定期经由计量泵向肿瘤部位输送一种或多种比如类固醇或化学治疗剂等药物。导线可以包括沿导线的长度设置的一个或多个端口，以提供用于将药物输送到癌性肿瘤部位或附近的出口。

[0117] 在一些实施例中，一部分导线或整个导线可以包括药物洗脱涂层。在一些实施例中，药物洗脱涂层可以包含比如类固醇等抗炎剂。在一些实施例中，类固醇可以是地塞米松。在其他实施例中，药物洗脱涂层可以包含化学治疗剂。在一些实施例中，化学治疗剂可以包括紫杉烷或其衍生物，包括但不限于紫杉醇、多西紫杉醇等。在其他实施例中，药物洗脱涂层可以被配置为释放额外种类的化学治疗剂，包括但不限于烷基化剂、植物碱（比如长春花生物碱）、细胞毒性抗生素、拓扑异构酶抑制剂等。在一些实施例中，药物洗脱涂层可以被配置为以时间释放的方式从涂层释放药物。

[0118] 本文中的导线可以采用多种形状或配置。在一些实施例中，导线可以是线性的，而

在其他实施例中,导线可以是圆形的。圆形导线可以是完全闭合环,或者其也可以是半闭合环。在一些实施例中,导线可以包括可弯曲芯,其可允许将导线成形为许多配置,包括但不限于U形、S形、螺旋形、半圆、椭圆形等。

[0119] 在又其他示例中,适用于本文的导线可以包括荧光标记或磁性标记,其可以帮助临床医生精确放置在癌性肿瘤部位处或附近。导线还可以包括用于检测癌性肿瘤处或附近的pH值变化的集成式pH传感器、或其他适合对目标化学分析物的浓度进行分析的化学传感器。

[0120] 治疗参数

[0121] 成功治疗癌性肿瘤可能取决于许多变量,包括电场强度、频率、细胞异质性、细胞大小、癌细胞类型、肿瘤大小以及在身体内的位置。各种治疗参数可以使用本文所述的医疗设备来实现。可以将一个或多个治疗参数集编程到医疗设备的存储器中并由图3所示的控制电路306实现。示例性治疗参数集可以包括实现以下构思的参数:通过一系列频率扫描;同时聚积一个或多个频率;依次步进一个或多个频率;一个或多个电场的空间或时间上的输送;通过一系列电场强度扫描;施加有效的旋转电场;调制电压控制模式或电流控制模式;实现一个或多个占空比;脉冲宽度调制;波形形状和/或脉冲序列的操控;以及偶尔使用高频或高电场强度脉冲。

[0122] 可以将治疗参数集编程到医疗设备中以自主运行,或者可以由患者或临床医生使用比如编程器、基于家庭的单元和/或移动单元(例如,蜂窝电话、个人计算机、智能手机、平板电脑计算机等)等外部计算设备来查询和操控治疗参数集。在其他实施例中,治疗参数集可以从外部计算设备无线传送到医疗设备。以上关于电场发生电路320讨论了适用于本文的任何治疗参数集中的频率和/或电场强度。在一些实施例中,可以同时实现一个或多个治疗参数集。在其他实施例中,可以以交替的方式实现一个或多个治疗参数集。

[0123] 现在参考图15,示例性曲线图1502示出了在癌性肿瘤部位处通过一系列频率进行扫描的示例。曲线图1502示出了交变电场,其中在将治疗应用于癌性肿瘤时,频率随时间增加。在一些实施例中,频率扫描可以包括在覆盖约100kHz至300kHz范围的第一频率扫描与覆盖约200kHz至500kHz范围的第二频率扫描之间交替。应当理解,可以在整个治疗过程中无限期地执行如上所述的通过第一频率范围和第二频率范围进行扫描。

[0124] 电场发生器

[0125] 本文中实施的医疗设备可以包括电场发生器,该电场发生器特别适用于在癌性肿瘤的治疗过程中使用的治疗和诊断技术。在一些实施例中,适用于本文的电场发生器可以包括已经通过辐射硬化处理的电场发生器,以使部件对由通常被指定用于癌性肿瘤的主线治疗的放射疗法治疗所引起的破坏作用。电场发生器可以包括比如以上参考图3和图5描述的那些部件。

[0126] 可以利用如上所述的任何数量的治疗参数集来对本文中所实施的电场发生器进行编程。可以在植入之前对电场发生器进行编程,或者可以由临床医生使用比如编程器、基于家庭的单元和/或移动单元(例如,蜂窝电话、个人计算机、智能手机、平板电脑计算机等)等外部计算设备对其进行编程。在一些实施例中,可以经由遥测电路将治疗参数输送到电场发生器。在一些实施例中,电场发生器可以包括充电电路,该充电电路与接收线圈以通信方式耦合以利于医疗设备的经皮充电。在一些实施例中,电场发生器可以在接收线圈与外部充

电设备之间进行无线通信。

[0127] 应注意的是,在本说明书和所附权利要求中使用的单数形式“一”、“一种”和“所述”包括复数指示物,除非内容中另有明确规定。因此,例如,提及的包含“化合物”的组合物包括两种或更多种化合物的混合物。还应注意的是,除非内容清楚地另外指出,否则术语“或”通常以包括“和/或”的意义使用。

[0128] 还应注意的是,如本说明书和所附权利要求中所使用的,短语“被配置”描述了被构造为或被配置为执行特定任务或采用特定配置的系统、装置或其他结构。短语“被配置”可以与比如被布置且被配置、被构造且被布置、被构造、被制造且被布置等其他类似短语互换使用。

[0129] 本说明书中的所有出版物和专利申请指示本发明所涉及的领域中的普通技术人员的水平。本文所有公开物和专利申请以其全文通过援引并入,如同每个单独的公开案或专利申请被明确且单独地通过援引指明。

[0130] 已经参照多个不同的特定和优选的实施例和技术描述了多个方面。然而,应当理解,在不脱离本文的精神和范围的情况下,可以进行许多变化和修改。

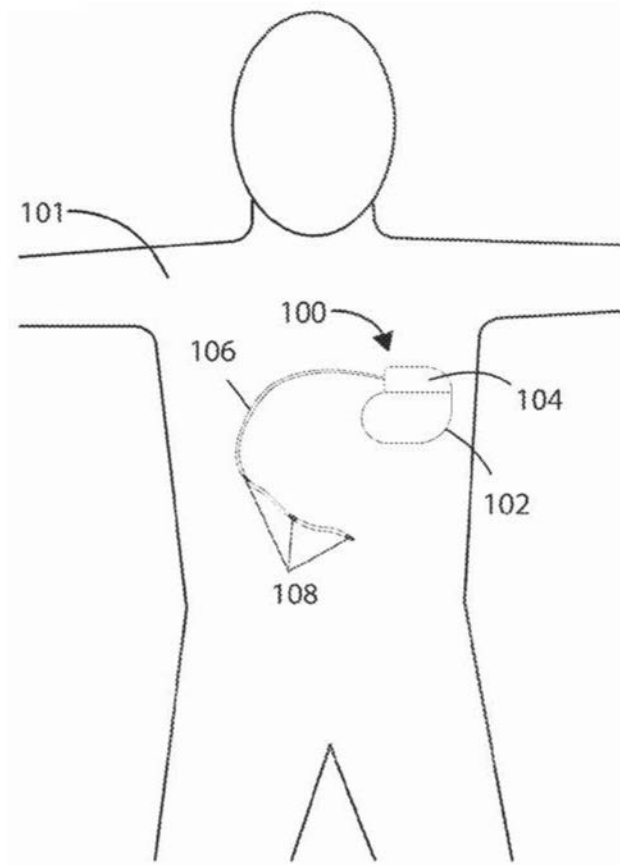


图1

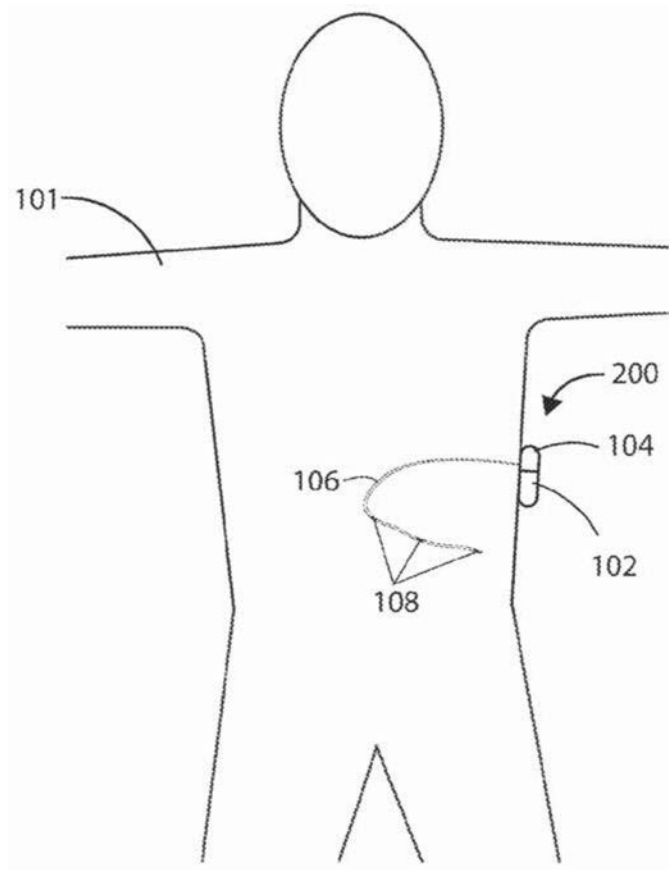


图2

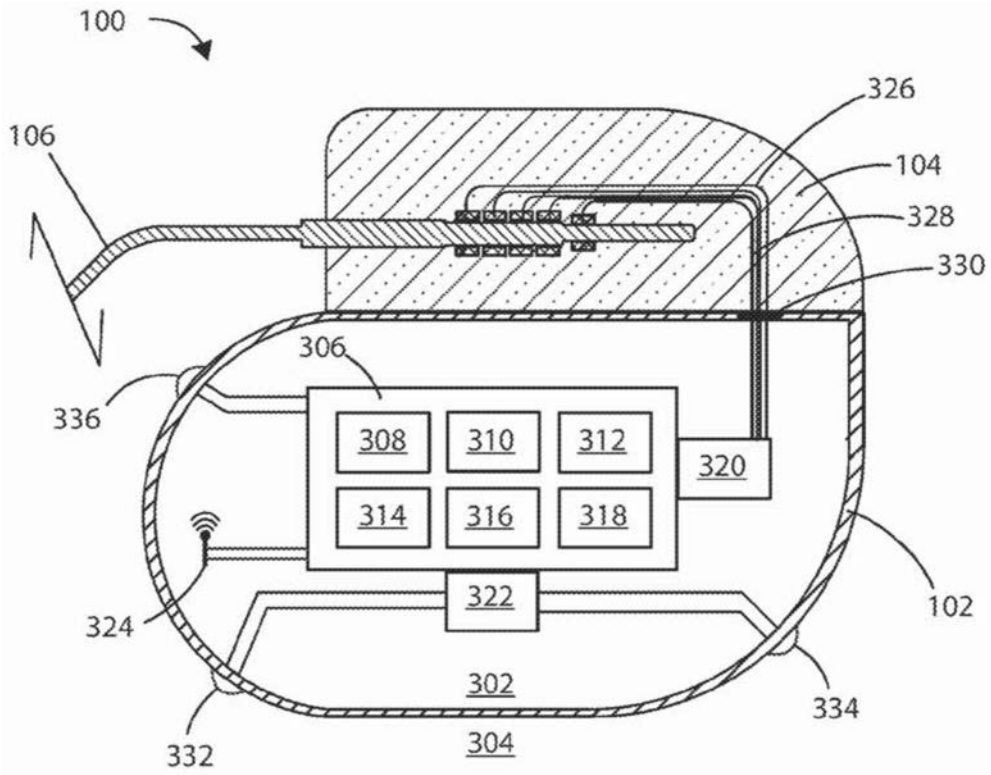


图3

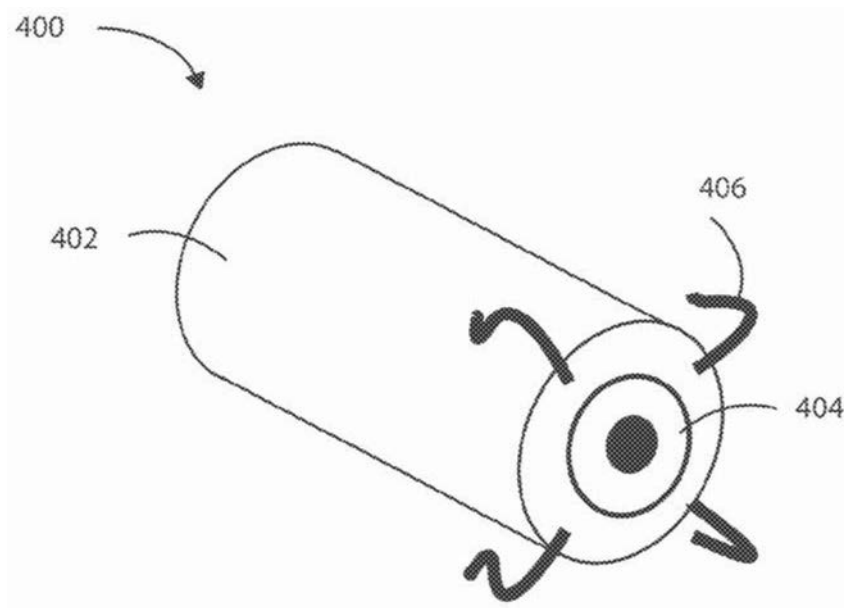


图4

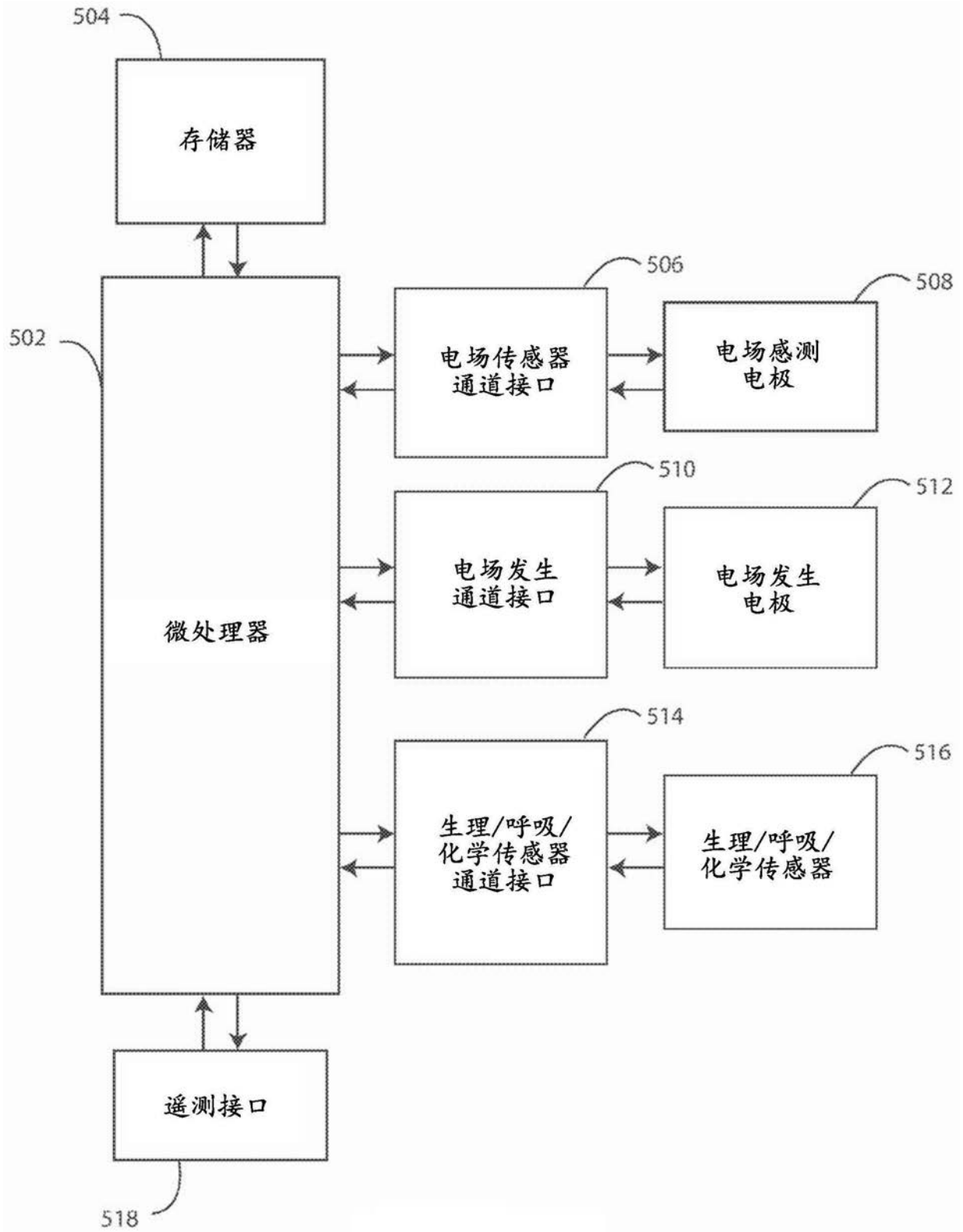


图5

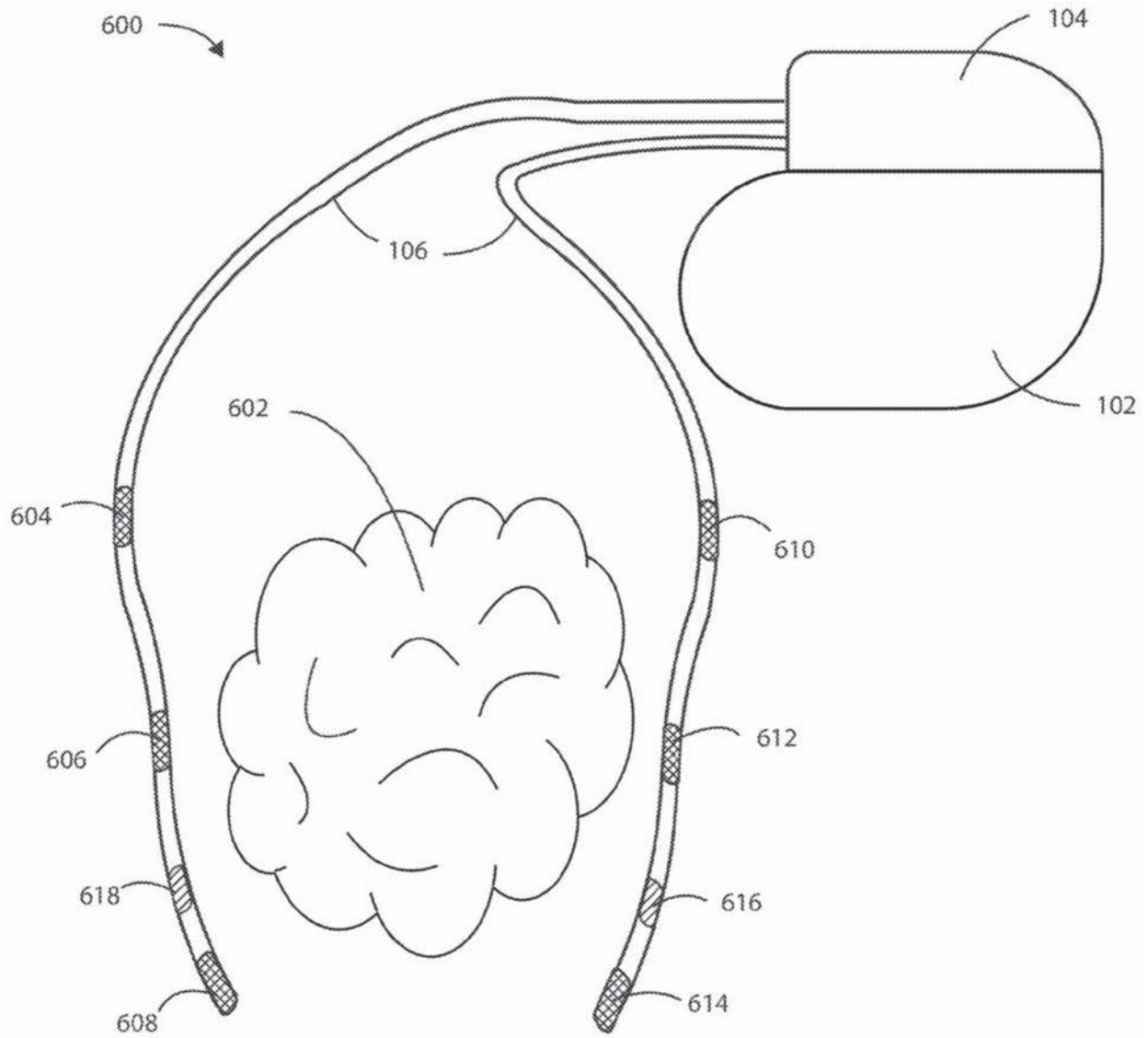


图6

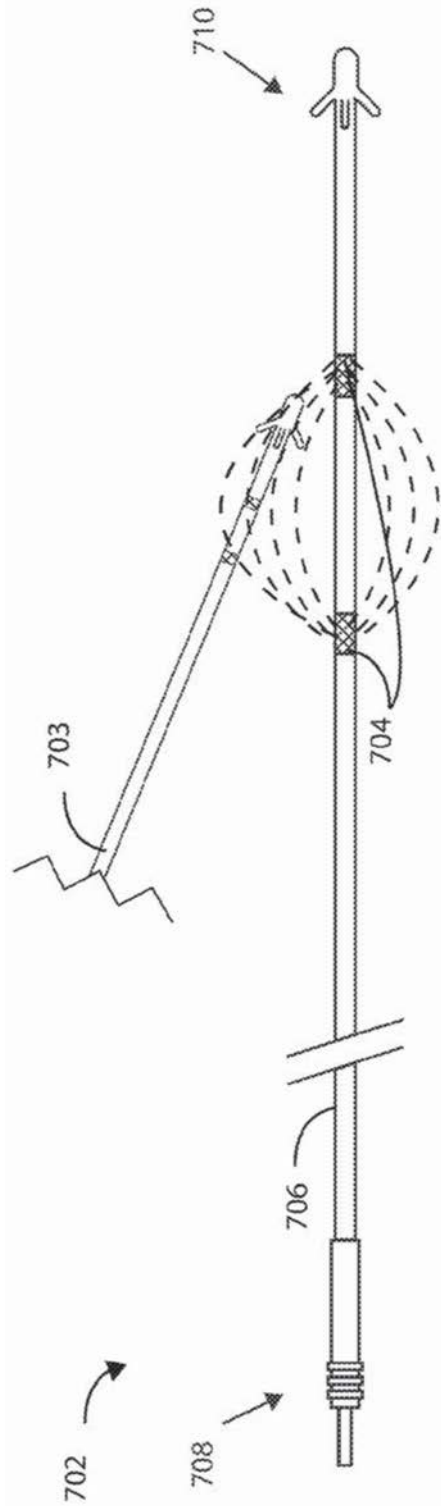


图7

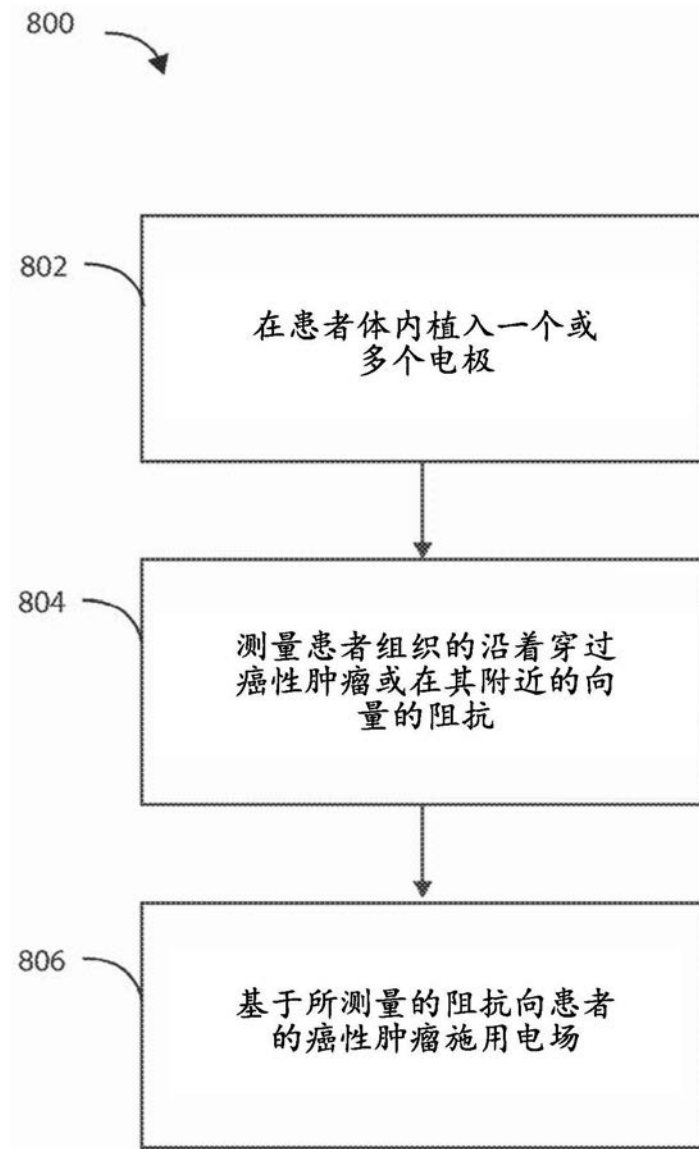


图8

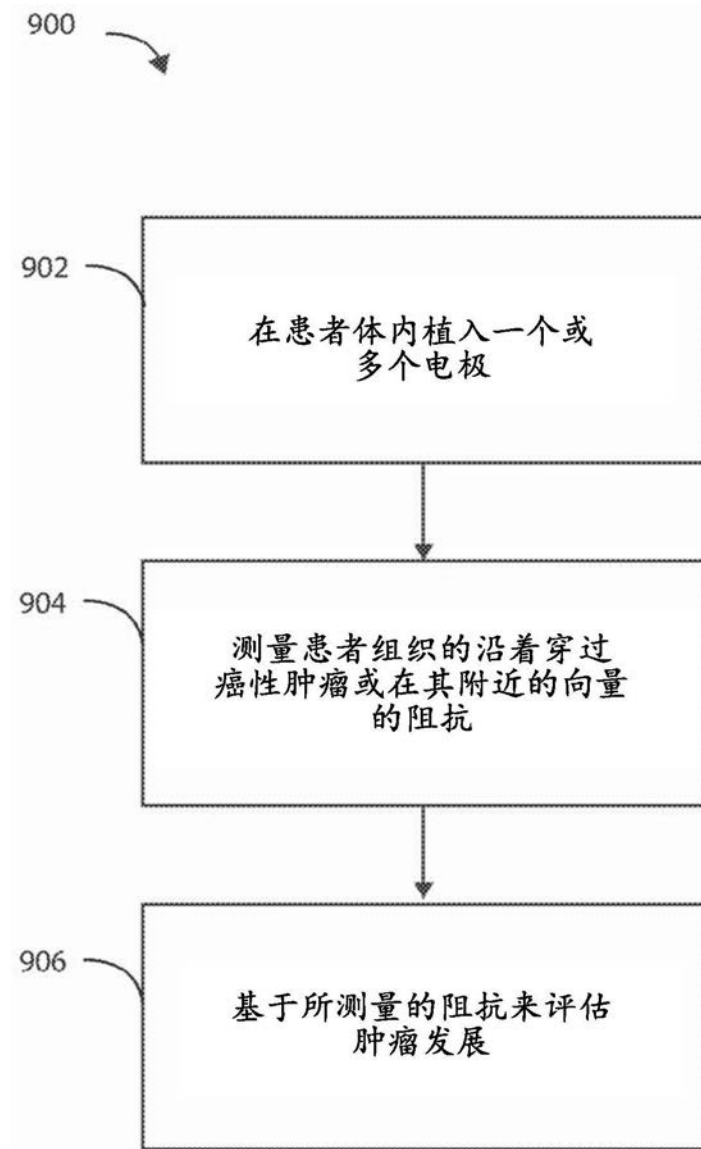


图9

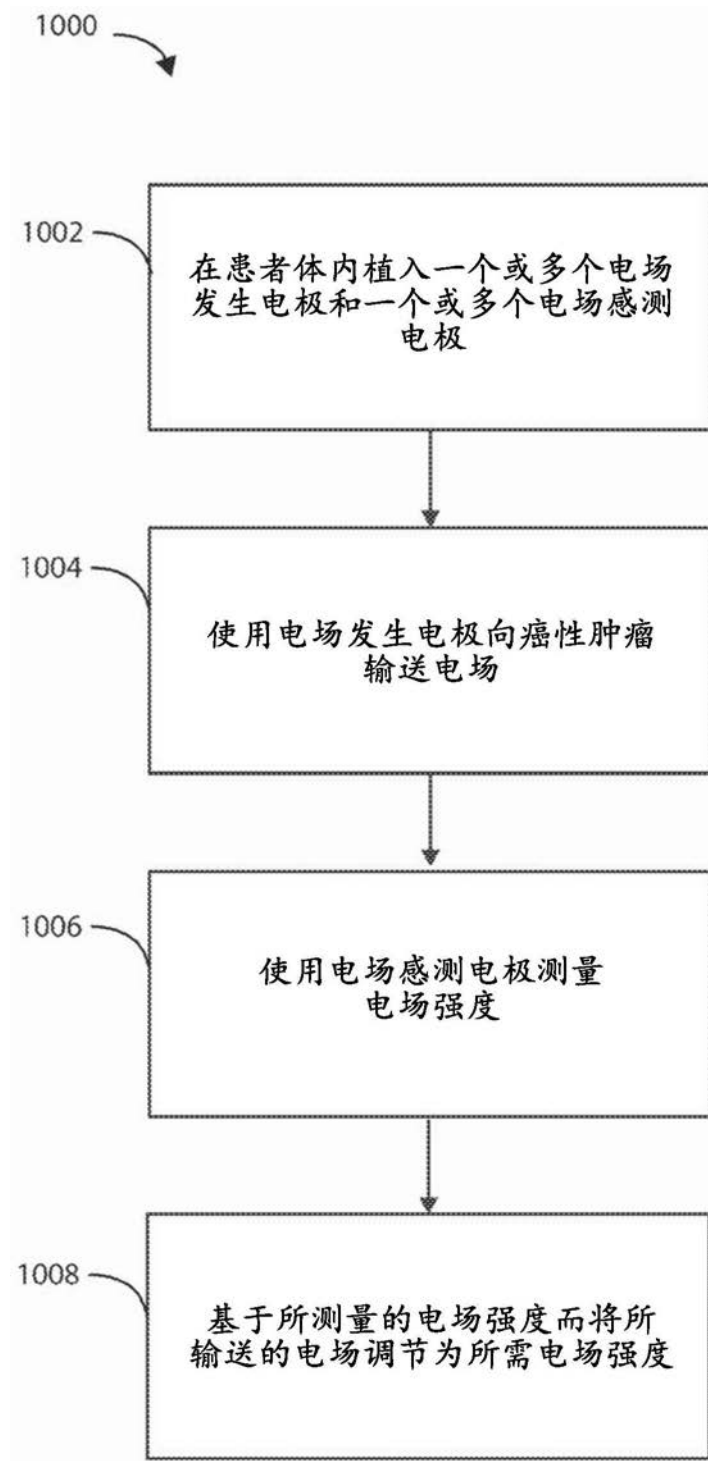


图10

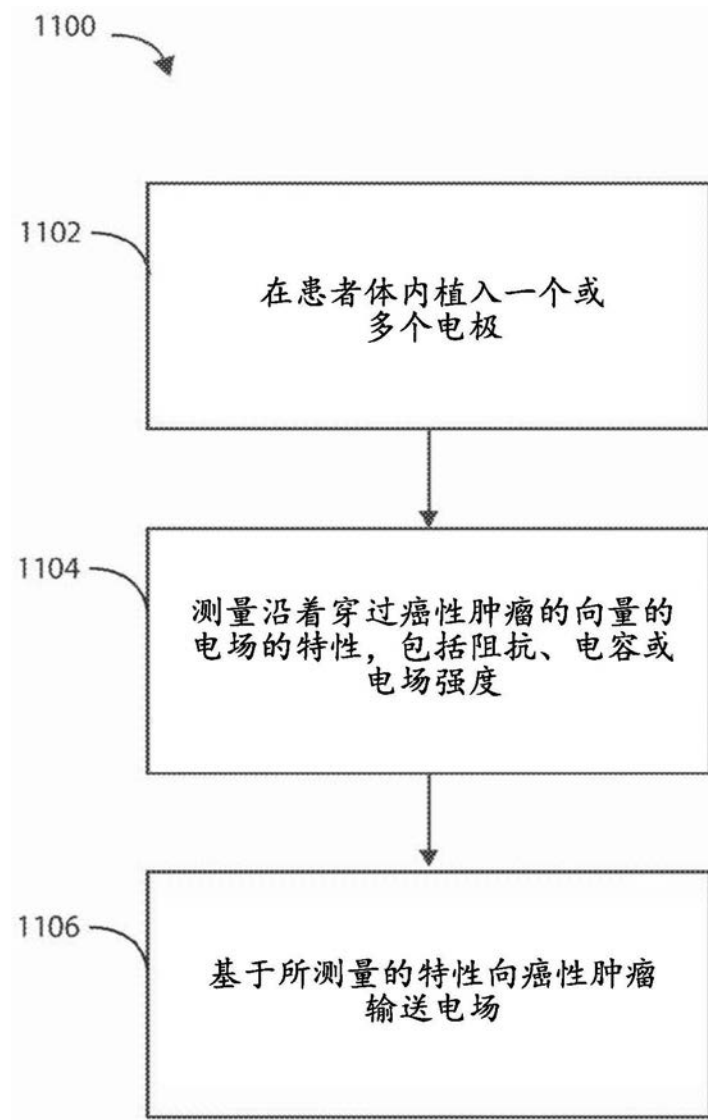


图11

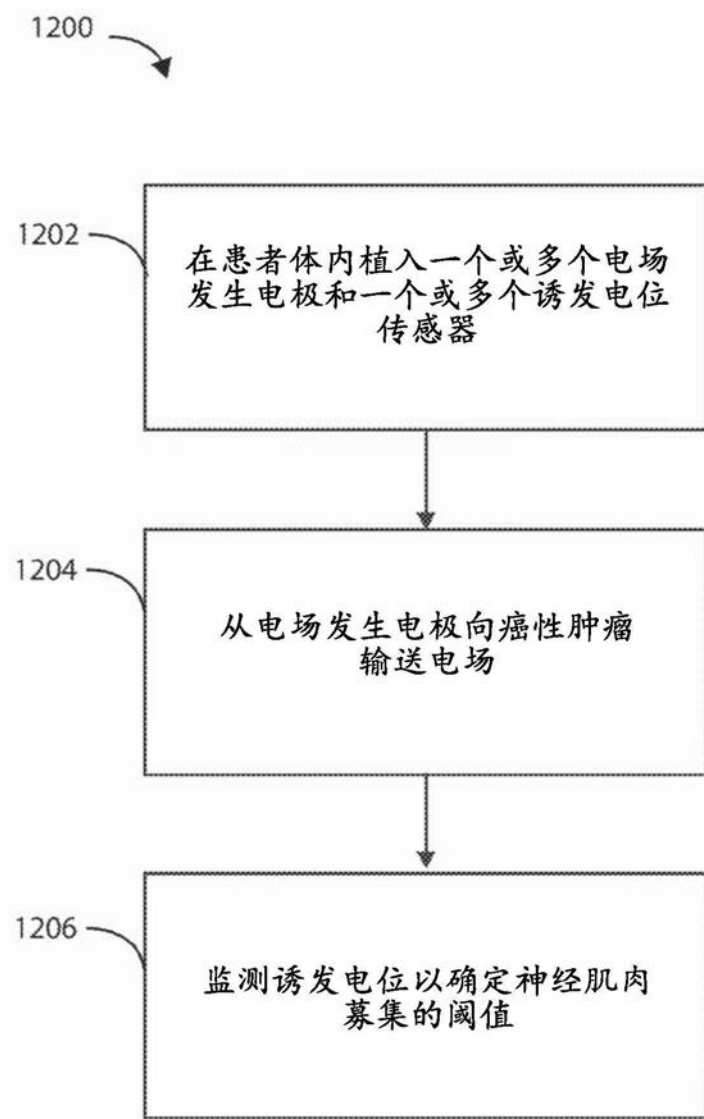


图12

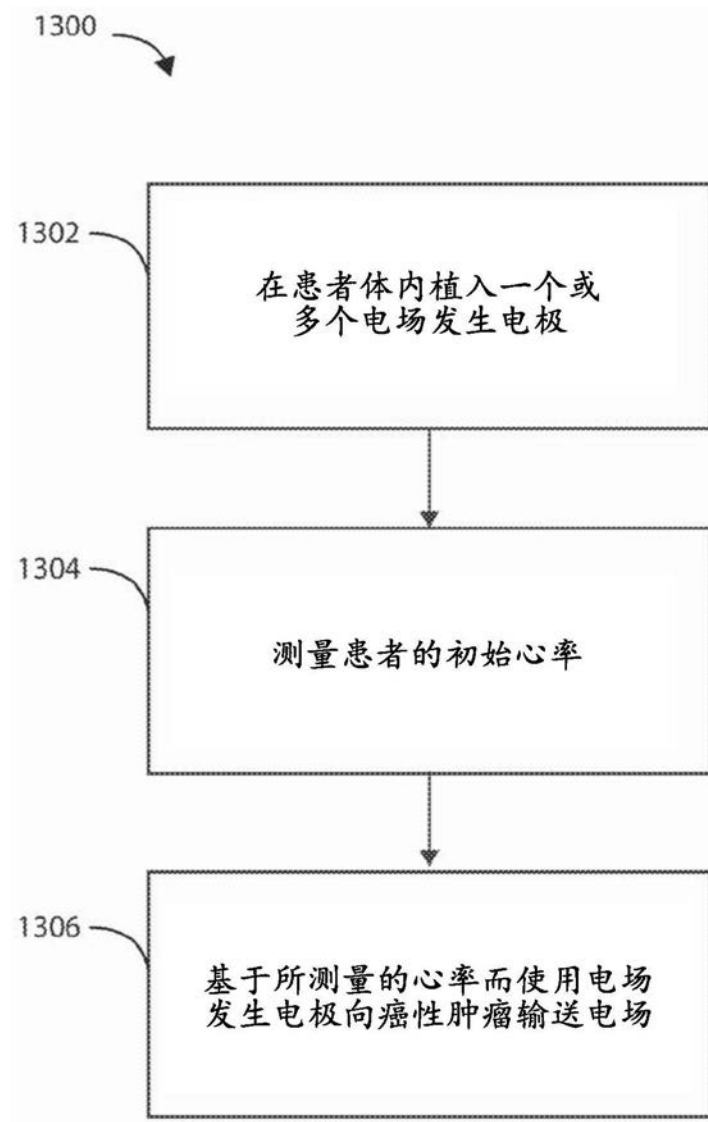


图13

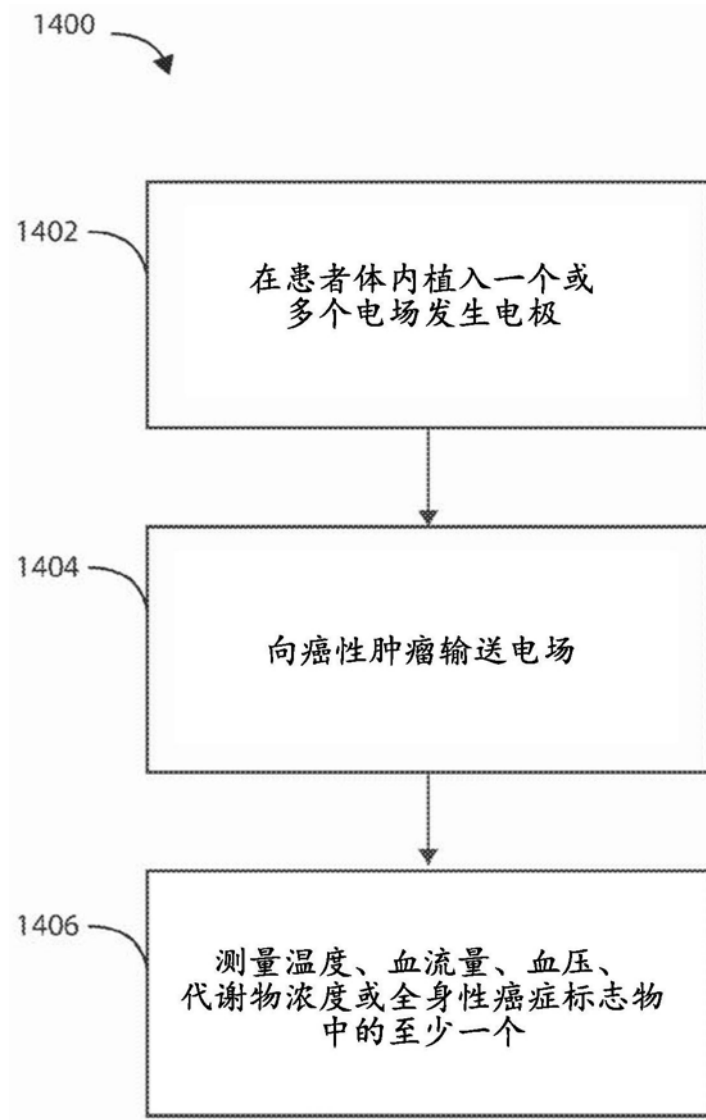


图14

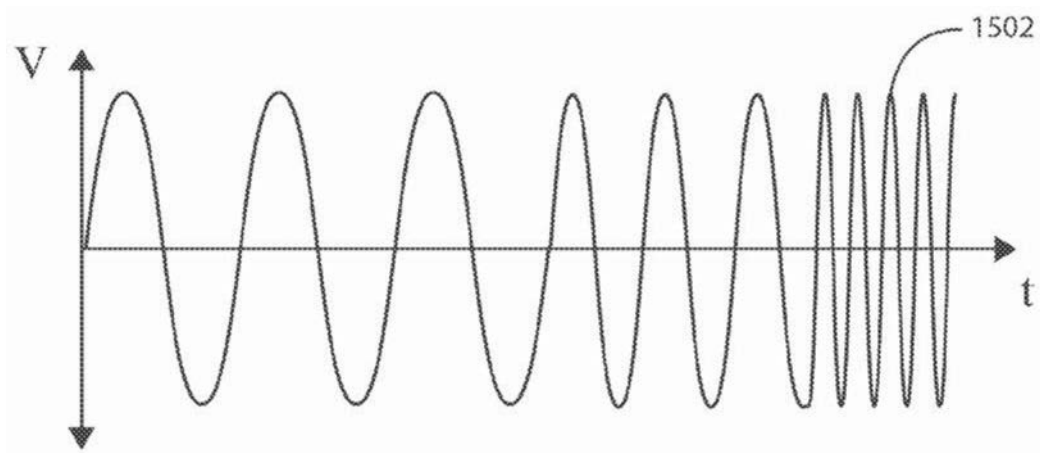


图15

专利名称(译)	带有反馈机制和诊断功能的电场癌症治疗设备		
公开(公告)号	CN111278504A	公开(公告)日	2020-06-12
申请号	CN201880068852.0	申请日	2018-10-23
[标]申请(专利权)人(译)	心脏起搏器股份公司		
申请(专利权)人(译)	心脏起搏器公司		
当前申请(专利权)人(译)	心脏起搏器公司		
[标]发明人	布莱恩L施密特 雅各布M路德维格		
发明人	布莱恩·L·施密特 雅各布·M·路德维格 本杰明·J·哈索尔 迈克尔·J·肯恩		
IPC分类号	A61N1/36 A61B5/053 A61B5/00 A61B5/021 A61B5/0245 A61B5/026 A61B5/042 A61B5/145 A61N1/20		
CPC分类号	A61B5/021 A61B5/0245 A61B5/026 A61B5/042 A61B5/0538 A61B5/14546 A61B5/4836 A61B5/4842 A61N1/05 A61N1/205 A61N1/36002 A61N1/36017 A61N1/36031 A61N1/36034 A61N1/0424 A61N1/36132 A61N1/37229 A61N1/37247		
代理人(译)	洪磊		
优先权	62/575748 2017-10-23 US 16/167,140 2018-10-22 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本文中的实施例涉及包括用于对身体组织内的癌性肿瘤进行治疗的电场成形元件的医疗设备系统。在实施例中，提供了一种用于治疗癌性肿瘤的方法。所述方法可以包括：在患者体内植入一个或多个电极，以及测量所述患者体内的组织的沿着穿过癌性肿瘤或在其附近的向量的阻抗。所述方法还可以包括基于所测量的阻抗向所述患者的癌性肿瘤施用电场。本文中还包括其他实施例。

