



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0140459
(43) 공개일자 2022년10월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 1/40 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)
A61B 5/0537 (2021.01) A61B 5/055 (2006.01)
A61B 6/00 (2006.01) A61B 6/03 (2006.01)
A61N 1/36 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61N 1/40 (2013.01)
A61B 5/0036 (2021.08)
(21) 출원번호 10-2022-0127129(분할)
(22) 출원일자 2022년10월05일
심사청구일자 2022년10월05일
(62) 원출원 특허 10-2020-0126508
원출원일자 2020년09월29일
심사청구일자 2020년09월29일

(71) 출원인
주식회사 펄드큐어
서울특별시 성북구 안암로 145 ,B동472호(안암
동5가, 고려대학교)
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암
동5가)
(72) 발명자
윤명근
경기도 가평군 가평읍 동연재로 20-10
오건
서울특별시 동대문구 왕산로 72, 204호 (용두동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 다해

전체 청구항 수 : 총 10 항

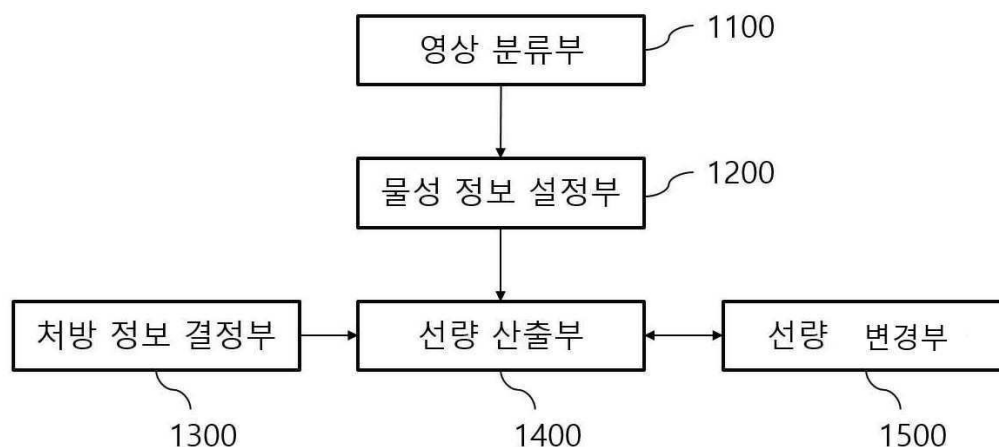
(54) 발명의 명칭 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템 및 방법

(57) 요약

본 발명의 일 실시예에 따른 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템은, 장기와 종양이 포함된 환자의 의료 영상에서 장기와 종양을 분류하는 영상 분류부; 상기 영상 분류부에 의해 분류된 각 영역의 물성 정보를 설정하는 물성 정보 설정부; 입력된 종양 종류 및 종양 상태 정보를 고려하여 처방 방법을 설정하고, 처방선량, 치료횟수, 치료시간 및 치료 주파수를 포함하는 처방 정보를 결정하는 처방 정보 결정부; 상기 영상 분류부에 의해 분류된 각 영역의 위치를 고려하여 전기장 암치료를 위해 사용되는 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전기장 세기를 초기 설정하고 초기 설정을 기초로 체내 선량 분포를 계산하는 선량 산출부; 및 상기 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전기장 세기 중 적어도 하나를 변경하여 상기 처방선량이 종양에 최대한 부여되고 주변의 정상조직에는 최소한으로 부여되도록 선량을 최적화하는 선량 최적화부를 포함할 수 있다.

대표도 - 도10

1000



(52) CPC특허분류

A61B 5/0537 (2021.01)

A61B 5/055 (2022.01)

A61B 5/7264 (2013.01)

A61B 6/032 (2013.01)

A61B 6/5217 (2020.08)

A61N 1/36002 (2017.08)

A61N 1/3603 (2017.08)

(72) 발명자

조윤희

서울특별시 용산구 원효로89길 39, 402호 (원효로
1가)

김중현

서울특별시 성북구 보국문로37길 14-5, 101동 401
호 (정릉동, 정릉한일유엔아이아파트)

명세서

청구범위

청구항 1

흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템으로,

장기와 종양이 포함된 환자의 의료영상에서 장기와 종양을 분류하는 영상 분류부;

상기 영상 분류부에 의해 분류된 각 영역의 물성 정보를 설정하는 물성 정보 설정부;

상기 종양에 대한 처방선량, 치료횟수, 치료시간 및 치료 주파수 중 적어도 어느 하나를 포함하는 전기장 처방 정보를 결정하는 처방 정보 결정부;

상기 영상 분류부에 의해 분류된 각 영역의 위치를 고려하여 전기장 암치료를 위해 사용되는 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전압크기 중 적어도 어느 하나를 초기 설정하고 초기 설정을 기초로 체내 선량 분포를 계산하는 선량 산출부; 및

상기 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전압크기 중 적어도 하나를 변경하여 상기 처방선량이 상기 종양에 증가되도록 하는 선량변경부를 포함하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 물성 정보는 인체 내 각 조직의 전기전도도와 질량밀도를 포함하는 것을 특징으로 하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 전기전도도는 자기공명영상(MRI) 또는 기 구축된 인체 조직별 전기전도도 DB를 기반으로 설정되는 것을 특징으로 하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

상기 질량밀도는 컴퓨터단층영상(CT) 또는 기 구축된 인체 조직별 질량밀도 DB를 기반으로 설정되는 것을 특징으로 하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 처방 방법은 흡수에너지밀도 기반 방식 및 흡수비에너지 기반 방식 중 어느 하나이며, 설정된 처방 방법에 따라 상기 처방선량의 단위가 흡수에너지밀도 및 흡수비에너지 중 어느 하나로 결정되는 것을 특징으로 하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 흡수에너지밀도는 하기의 수학적

흡수에너지밀도 = 전력손실밀도 × 전기장 인가 시간

에 따라 계산하는 것을 특징으로 하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

상기 흡수비에너지는 하기의 수학적

흡수비에너지 = (전력손실밀도 × 전기장 인가 시간) ÷ (질량밀도)

에 따라 계산하는 것을 특징으로 하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 처방 정보 결정부는 기 설정된 기준 주파수에 대해 조직에 전달된 흡수에너지에 의해 상기 처방선량을 결정하는 것을 특징으로 하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 처방 정보 결정부는 상기 치료 주파수가 상기 기준 주파수와 상이할 경우 주파수에 따른 생물학적 효과를 반영하기 위한 주파수 가중치를 적용하여 상기 처방선량을 수정하는 것을 특징으로 하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템.

청구항 10

환자의 의료영상에서 종양 및 장기를 포함하는 관심 영역을 분할하는 단계;

흡수에너지밀도 기반 또는 흡수비에너지 기반 중 어느 하나의 방식으로 처방 방법을 설정하는 단계;

설정된 처방 방법에 따라 처방선량, 치료횟수, 치료시간 및 치료 주파수 중 적어도 어느 하나 이상을 포함하는 처방 정보를 결정하는 단계;

종양 및 장기를 고려하여 초기 설정한 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전압 중 적어도 어느 하나 이상을 기초로 체내 선량 분포를 계산하는 단계; 및

계산된 체내 선량 분포를 기반으로 상기 종양에 인가되는 전기장이 증가되도록 상기 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전압 중 적어도 어느 하나 이상을 변경하는 단계를 포함하는, 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 출원은 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템 및 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 인체 내 각 조직에 부여된 전기장의 세기, 조직의 밀도, 조직의 전기전도도 및 전기장 인가 시간을 기반으로 각 조직에 부여된 물리적인 흡수에너지를 계산하고 이를 기반으로 환자의 처방선량(prescription dose)을 결정하며 결정된 처

방선량이 종양에 최대한 잘 부여되고 주변의 정상조직에는 최소한으로 부여될 수 있도록 치료계획을 설립하고 이를 기초로 치료를 수행하는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 2000년대 초, 이스라엘 생물리학 교수인 Yoram Palti는 분열하는 암세포에 교류전기장을 걸어주면 분열이 지연되거나 사멸하는 현상을 처음으로 발견했으며, 2004년에는 Cancer Research 저널에 세계 최초로 전기장 암치료 효과에 대한 연구결과를 발표하였다(비특허문헌 1 참조). 그 후 전기장 암치료에 대한 여러 연구논문들이 발표되었으며 암치료 학계에서는 전기장 치료의 3가지 강점으로 인해 큰 주목을 하고 있다.
- [0003] 전기장 치료의 첫 번째 강점은 전기장은 분열하는 세포에만 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있기 때문에 정상 세포에 비해 분열속도가 빠른 암세포에 집중적으로 영향을 미치게 되고, 부작용도 기존 치료법과 비교했을 때 매우 미미할 것으로 예상된다는 점이다(비특허문헌 2 참조). 실제로 2013년에 발표된 논문(비특허문헌 3 참조)에 의하면 항암치료와 전기장 치료의 부작용 비교 항목 총 9개 중 7개의 항목에서 전기장 치료의 부작용이 월등히 낮게 나타났으며, 2개의 항목에 대해서는 항암치료와 전기장 치료가 거의 동등한 수준의 부작용을 보였다.
- [0004] 두 번째로, 전기장을 이용한 암치료는 아직 초기 단계임에도 불구하고 치료효능 측면에서 기존의 치료법에 비해 더 좋은 결과를 보여주고 있다. 그 예로, 난치암 중 하나인 악성 교모세포종(glioblastoma multiforme, GBM) 환자가 항암치료만 받은 경우 Progression Free Survival(PFS)과 Overall Survival(OS) 및 2년 이상 생존확률이 각각 4.0개월, 16.0개월, 31%로 나타난 반면, 전기장 치료가 추가된 경우에는 6.7개월, 20.9개월, 43%로 나타나, 기존 치료법에 비해 약 1.7, 1.3, 1.4배 더 좋은 결과를 보여주었다(비특허문헌 4).
- [0005] 마지막으로 세 번째 강점은 전기장이 치료부위를 포함하여 광범위하게 적용될 경우 CT 등의 의료영상에서 보이지 않는 매우 미세한 종양에 대해서도 치료 효과가 있을 것으로 기대된다는 점이다. 종양을 중심으로 전기장을 걸어주게 되면 종양뿐만 아니라 종양주변에도 무시할 수 없는 전기장이 전달되기 때문에, 종양주변에 존재하나 육안으로 확인 불가능할 정도의 미세한 크기의 종양에도 전기장이 영향을 미쳐 암세포의 분열을 억제시킬 수 있으며 이에 따라 암 전이 확률도 획기적으로 낮출 수 있을 것으로 기대된다(비특허문헌 5 참조).
- [0006] 현재 전기장 암치료법은 2011년 재발한 교모세포종 암에 대해, 2015년에는 최초 진단된 교모세포종에 대해 미국 FDA 승인을 받았으며, 유럽에서는 CE 마크를 획득하여 미국, 독일, 스위스 등지에서 약 1000 여개의 병원을 통해 시행되고 있으며, 일본에서도 재발한 교모세포종 환자에 대하여 치료 허가를 받은 상태이다. 또한 치료 받은 환자 수는 매년 급격히 증가하고 있어 2014년에 152명에서 2018년에는 8813명으로 50배 이상의 증가율을 보여주고 있다(비특허문헌 6 참조).
- [0007] 하지만 현재의 전기장 암치료는 치료효과를 극대화하기 위해 몇 가지 해결해야 할 과제가 있다.
- [0008] 현재까지의 연구 결과에 따르면, 암 세포에 대한 전기장 치료의 효과는 조직에 인가된 전기장의 세기와 전기장의 인가 시간에 따라 차이를 나타낸다. 구체적으로, 전기장의 세기 및 인가 시간이 크면 클수록 암세포에 대한 사멸 및 분열 억제 효과가 커서 전기장의 세기와 인가 시간이 전기장의 세포 사멸 효과와 비례 관계에 있다고 할 수 있다(비특허문헌 7 및 8 참조).
- [0009] 현재 상용화된 전기장 암치료 시스템의 경우, 사용하는 전기장의 세기는 피부에 부작용이 없는 범위에서 최대한의 전기장을 인가하는 것으로 제한되고, 치료 시간은 환자가 수용할 수 있는 한 거의 하루 종일(18-24시간/일) 전기장을 인가하여 치료를 진행하고 있는 실정이다(비특허문헌 7 및 9 참조).
- [0010] 즉, 현재의 전기장 치료는 특정 종양을 치료하기 위해 적절한 전기장의 세기나 치료 시간이 정해져 있지 않으며 부작용이 없는 범위에서 최대한의 전기장의 세기와 최대한의 치료 시간으로 치료가 진행되고 있다. 다시 말해, 전기장 치료는 방사선 치료나 항암치료에서 일반적으로 사용하는 선량(dose)이라는 개념이 없으며 종양의 종류나 상태에 따라 다르게 적용되는 처방선량(Prescription dose)도 적용되지 않는 치료법이라고 할 수 있다.
- [0011] 그러나, 이처럼 처방선량 없이 치료를 진행할 경우, 어느 정도 세기의 전기장을 얼마 동안 종양에 인가해야 치료 효과를 나타낼 수 있는지, 전기장의 세기, 전기장 인가 시간, 전기장에 의해 전달된 에너지, 전기장과 치료 시간의 함수 등 에서 치료 효과와 가장 잘 부합하는 항목이 무엇인지 알 수 없으며, 그 기준도 제시할 수 없다. 다시 말해, 단순히 전기장의 세기와 전기장 인가 시간이 치료 효과와 비례 관계임은 짐작할 수 있으나, 그 관계가 선형적(linear)인지 아니면 좀 더 복잡한 관계식을 갖는지는 정확하게 알 수 없기 때문에 전기장 치료에서 치료 계획을 최적화할 수 없으며 치료도 효과적으로 진행할 수 없다.

- [0012] 340명의 뇌종양 환자에 대한 전기장 치료를 수행한 최근 임상 연구 결과에 의하면, 전기장 치료에서 단위 부피당 전력손실의 단위인 전력손실밀도(power loss density)가 종양에서 0.77 mW/cm^3 이상일 경우가 그렇지 않은 경우에 비해서 현저히 좋은 예후를 보이고 있다(비특허문헌 10 참조). 비록 전력손실밀도라는 단위가 전기장 치료에 대해 현재까지 제시된 거의 유일한 처방의 기준으로 간주될 수는 있다고 할지라도 이 단위를 전기장 치료의 선량 단위로 사용하기에는 치명적인 한계가 있다. 즉, 암세포의 사멸 정도가 전기장 인가 시간에 비례함에도 불구하고 전력손실밀도에는 환자가 치료 받아야 할 총 치료 시간(즉, 전기장 인가 시간)과 연관되는 항목이 포함되어 있지 않아서 이를 기반으로 처방을 할 수 없으며 치료도 최적화할 수 없다(비특허문헌 8 참조).
- [0013] 또한, 인체 내에는 다양한 암 종이 발생할 수 있으며 다양한 암 종을 구성하는 각기 다른 세포들은 전기장의 주파수에 따라 각각 상이하게 반응한다(비특허문헌 7 참조). 따라서 인가된 전기장이 세포에 미치는 영향은 전기장의 세기와 인가된 시간에 의해 결정되는 물리량뿐만 아니라 인가된 주파수의 값에 따라 상이하게 반응하는 생물학적인 효과에 따라 결정된다고 할 수 있다.
- [0014] 이러한 이유들로 인해 전력손실밀도는 전기장 치료의 예후를 예측하는 인자로 사용하기에는 적합할 수 있으나 전기장 치료의 선량 단위로 사용하기에는 한계가 있으며 전기장의 인가 시간과 주파수가 추가적으로 고려된 새로운 개념의 전기장 치료 선량의 단위가 필요한 실정이다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0015] (비특허문헌 0001) Eilon D. Kirson et al, disruption of cancer cell replication by alternating electric fields, cancer research, 64, 3288-3295 (2004)
- (비특허문헌 0002) Miklos Pless, Uri Weinberg, tumor treating fields: concept, evidence, future, Expert Opinion, 20(8), 1099-1106 (2011)
- (비특허문헌 0003) Angela M. Davies et al, Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy, Annals of the New York academy of sciences, 1291, 86-95 (2013)
- (비특허문헌 0004) Stupp et al, Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial, Journal of the American Medical Association, 318(23), 2306-2316 (2017)
- (비특허문헌 0005) Eilon D. Kirson et al. Alternating electric fields (TTFields) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs, Clin Exp Metastasis 26, 633-640 (2009)
- (비특허문헌 0006) Novocure Corporate Presentation (https://3sj0u94bgxp33grbz1fkt62h-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/05/201905_NVCR_Corporate_Presentation_vFF.pdf)
- (비특허문헌 0007) Eilon D. Kirson et al, alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors, PNAS, 104(24), 10152-10157 (2007)
- (비특허문헌 0008) Yunhui Jo et al, Effectiveness of a Fractionated Therapy Scheme in Tumor Treating Fields Therapy, Technology in Cancer Research & Treatment, 18, 1-10 (2019)
- (비특허문헌 0009) Denise Fabian et al, Treatment of Glioblastoma (GBM) with the Addition of Tumor-Treating Fields (TTF): A Review, Cancers, 11, 174 (2019)
- (비특허문헌 0010) Matthew T. Ballo et al, Correlation of Tumor Treating Fields Dosimetry to Survival Outcomes in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Large-Scale Numerical Simulation-Based Analysis of Data from the Phase 3 EF-14 Randomized Trial, Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 104, No. 5, pp. 1106-1113 (2019)
- (비특허문헌 0011) Dimitris J. Panagopoulos et al, Evaluation of Specific Absorption Rate as a Dosimetric Quantity for Electromagnetic Fields Bioeffects, PLoS One, 8(6), e62663 (2013)
- (비특허문헌 0012) Stefano Mandija et al. Opening a new window on MR-based Electrical Properties Tomography with deep learning, Scientific Reports, 9, 8895 (2019)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 따라서, 당해 기술분야에서는 전기장 치료 시에 사용 가능한 선량 단위를 도입하여 처방선량이 종양에 최대한 잘 인가되고 주변의 정상조직에는 최소한으로 부여될 수 있도록 치료계획을 수립하고 이를 통해 도출된 파라미터들을 전기장 치료기와 연계하여 치료를 수행하도록 함으로써 치료 효과는 극대화하고 부작용은 최소화할 수 있도록 전기장 치료에 대한 선량의 기준을 설정하는 것이 요구되고 있다.

[0018] 본 발명의 목적은 이상에서 언급한 목적으로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 목적들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 통상의 지식을 가진 자에게 명확히 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0019] 상기 과제를 해결하기 위해서, 본 발명의 일 실시예는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템을 제공한다.

[0020] 상기 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템은, 장기와 종양이 포함된 환자의 의료영상에서 장기와 종양을 분류하는 영상 분류부; 상기 영상 분류부에 의해 분류된 각 영역의 물성 정보를 설정하는 물성 정보 설정부; 입력된 종양 종류 및 종양 상태 정보를 고려하여 처방 방법을 설정하고, 처방선량, 치료횟수, 치료시간 및 치료 주파수를 포함하는 처방 정보를 결정하는 처방 정보 결정부; 상기 영상 분류부에 의해 분류된 각 영역의 위치를 고려하여 전기장 암치료를 위해 사용되는 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전기장 세기를 초기 설정하고 초기 설정을 기초로 체내 선량 분포를 계산하는 선량 산출부; 및 상기 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전기장 세기 중 적어도 하나를 변경하여 상기 처방선량이 종양에 최대한 부여되고 주변의 정상조직에는 최소한으로 부여되도록 선량을 최적화하는 선량 최적화부를 포함할 수 있다.

[0022] 또한, 본 발명의 다른 실시예는 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 방법을 제공한다.

[0023] 상기 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 방법은, 환자의 의료영상에서 종양 및 장기를 포함하는 관심 영역을 분할하는 단계; 흡수에너지밀도 기반 또는 흡수비에너지 기반 중 어느 하나의 방식으로 처방 방법을 설정하는 단계; 설정된 처방 방법에 따라 처방선량, 치료횟수, 치료시간 및 치료 주파수를 포함하는 처방 정보를 결정하는 단계; 종양 및 장기를 고려하여 초기 설정한 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전기장 세기를 기초로 체내 선량 분포를 계산하는 단계; 및 계산된 체내 선량 분포를 기반으로 치료계획을 평가 및 최적화하는 단계를 포함할 수 있다.

[0025] 덧붙여 상기한 과제의 해결수단은, 본 발명의 특징을 모두 열거한 것이 아니다. 본 발명의 다양한 특징과 그에 따른 장점과 효과는 아래의 구체적인 실시형태를 참조하여 보다 상세하게 이해될 수 있을 것이다.

발명의 효과

[0026] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 분열하는 세포에 전기장이 인가될 때 세포증식 억제효과와 실질적으로 비례 관계에 있는 흡수에너지를 기반으로 전기장 치료의 선량을 설정할 수 있고, 이를 기반으로 각 종양 치료에 적용 가능한 임상적인 처방선량을 결정할 수 있게 된다. 이를 통해, 현재까지 전기장 치료에서 선량 단위의 부존재로 인하여 불가능했던 체계적인 치료계획의 수립 및 평가가 가능해진다.

[0027] 더 나아가, 처방선량이 인체 내에서 최적화(Optimization)될 수 있도록 치료계획을 수립하고 이를 통해 도출된 파라미터들을 전기장 치료기에 적용함으로써 처방선량을 종양에 최대한 전달함과 동시에 주변 정상조직에는 최소한으로 전달하도록 치료를 수행할 수 있게 된다.

[0028] 또한, 임상결과에 대한 통계적인 분석을 진행할 수 있으며, 이를 통해 환자 치료를 위한 합리적인 처방선량 수립이 가능해져서 전기장 암치료의 치료 효과를 극대화할 수 있게 된다.

[0030] 본 발명의 효과는 이상에서 언급한 효과로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 효과들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 통상의 지식을 가진 자에게 명확히 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0031] 도 1은 전기장 인가 시 전기장 세기에 따른 세포증식 억제효과를 도시하는 도면이다.
- 도 2는 전기장 인가 시 전력손실밀도와 전기장 인가 시간에 따른 세포증식 억제효과를 도시하는 도면이다.
- 도 3은 전기장 인가 시 서로 다른 전력손실밀도와 서로 다른 전기장 인가 시간을 적용한 경우 세포증식 억제효과를 도시하는 도면이다.
- 도 4는 전기장 치료 시 환자의 의료영상을 이용하여 체내 흡수에너지밀도 또는 흡수비에너지 분포를 계산하는 과정을 도시하는 도면이다.
- 도 5는 인체 모형 팬텀에서 정상 조직의 질량밀도(mass density)를 1 g/cm^3 로 가정하고 종양(tumor)의 질량밀도가 1.2 g/cm^3 인 경우와 0.6 g/cm^3 인 경우에 대해 200kHz의 전기장을 인가한 경우의 흡수에너지밀도와 흡수비에너지의 분포를 도시하는 도면이다.
- 도 6은 전기장 치료계획 수립 시 흡수에너지 기반 선량 단위를 이용한 체내 선량 최적화 과정을 도시하는 도면이다.
- 도 7은 인체 모형 팬텀에 가상의 종양조직과 정상세포로 이루어진 중요장기(organ at risk)를 가정하고 전기장 치료 시 흡수에너지 기반 선량 단위를 이용하여 진행된 선량 최적화 결과를 도시하는 도면이다.
- 도 8은 전기장 인가 시 세포증식 억제효과의 전기장 주파수 의존도를 도시하는 도면이다.
- 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 전기장 암치료 계획 방법의 흐름도이다.
- 도 10은 본 발명의 다른 실시예에 따른 전기장 암치료 계획 시스템의 구성도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 용이하게 실시할 수 있도록 바람직한 실시예를 상세히 설명한다. 다만, 본 발명의 바람직한 실시예를 상세하게 설명함에 있어, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략한다. 또한, 유사한 기능 및 작용을 하는 부분에 대해서는 도면 전체에 걸쳐 동일한 부호를 사용한다.
- [0033] 덧붙여, 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 '연결'되어 있다고 할 때, 이는 '직접적으로 연결'되어 있는 경우뿐만 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 '간접적으로 연결'되어 있는 경우도 포함한다. 또한, 어떤 구성요소를 '포함'한다는 것은, 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0035] 우선, 본 발명의 실시예에 따른 흡수에너지 기반 전기장 암치료 계획 시스템 및 방법에 대해 설명하기에 앞서, 세포증식 억제효과를 정량화하기 위한 기준에 대해 구체적으로 설명한다.

[0037] 이를 위해, 도 1 내지 도 3에서는, 악성신경교종 세포주(U373)에 세기 $\sim 1 \text{ V/cm}$, 주파수 150 kHz의 전기장을 인가한 후 세포의 생존능력(viability)을 세포 카운팅(cell counting)을 통해 대조군과 비교하여 전기장을 인가한 세포주(실험군)의 세포증식 억제효과(inhibitory effect of cell proliferation)를 대조군 대비 백분율로 나타내었다. 이 결과는 3회 실험을 진행한 후 평균값을 표시한 것으로, 세포증식 억제효과의 대조군 대비 백분율은 하기의 수학적 1에 의해 산출하였다.

[0038] [수학적 1]

- [0039] 세포증식 억제효과 (%) = (1 - 실험군의 세포 수/대조군 세포 수) x 100
- [0041] 예를 들어, 전기장이 인가된 실험군의 생존한 세포 수가 대조군 대비 70% 라면 실험군의 대조군 대비 세포증식 억제효과는 30%가 되는 것이다.
- [0043] 도 1은 전기장 인가 시 전기장 세기에 따른 세포증식 억제효과를 도시하는 도면으로, (a)는 150kHz 교류 전기장에 의한 세포증식 억제효과 검증을 위한 실험 장비의 구성을 나타내고, (b)는 전기장 세기(Electric field intensity)에 따른 세포증식 억제효과를 나타내는 그래프이다.
- [0044] 도 1의 (b)를 참조하면, 전기장 인가 시 세포증식 억제효과는 전기장 세기와 비례 관계임을 알 수 있다. 그러나, 세포증식 억제효과와 전기장 세기는 단순 선형(linear) 관계라기 보다는 비선형적인 관계에 가까움을 알 수 있다. (b)에 도시된 곡선은 데이터를 2차 곡선에 피팅한 결과로서, 결정계수 $R^2 = 0.9916$ 이다.
- [0046] 도 2는 전기장 인가 시 전력손실밀도와 전기장 인가 시간에 따른 세포증식 억제효과를 도시하는 도면으로, (a)는 150kHz 교류 전기장에 의한 전력손실밀도(power density)와 세포증식 억제효과의 관계를 나타내는 그래프이고, (b)는 전력손실밀도가 $11.5\text{mW}/\text{cm}^3$ 로 고정된 경우의 전기장 인가 시간(Treatment duration)과 세포증식 억제효과의 관계를 나타내는 그래프이다.
- [0047] 도 2의 (a)를 참조하면, 전기장 인가 시 세포증식 억제효과는 전력손실밀도(Power density)와 비례 관계임을 알 수 있다. 여기서, 전력손실밀도는 $1/2 \sigma E^2$ (σ : 전기전도도, E: 전기장 세기)로 정의되며, (a)에 도시된 곡선은 데이터를 1차 곡선에 피팅한 결과이다.
- [0048] 도 1의 (b)와 도 2의 (a)를 종합적으로 고려하면, 전기장 인가 시 세포증식 억제효과는 전기장 세기보다는 전기장 세기의 제곱에 직접적으로 비례하고, 이에 따라 전력손실밀도에 좀 더 선형적으로 비례함을 알 수 있다($R^2 = 0.9759$).
- [0049] 또한, 도 2의 (b)를 참조하면, 전기장 인가 시 세포증식 억제효과는 전기장 인가 시간과 비례함을 알 수 있다.
- [0051] 도 3은 전기장 인가 시 서로 다른 전력손실밀도와 서로 다른 전기장 인가 시간을 적용한 경우 세포증식 억제효과를 도시하는 도면으로, (a)는 전력손실밀도가 각각 $6.5\text{mW}/\text{cm}^3$ 및 $11.5\text{mW}/\text{cm}^3$ 인 경우 전기장 인가 시간에 따른 세포증식 억제효과를 나타내는 그래프이고, (b)는 단위부피당 또는 단위질량당 흡수에너지에 따른 세포증식 억제효과를 나타내는 그래프이다.
- [0052] 도 3의 (a)를 참조하면, 전기장 인가 시간이 동일한 경우에 전력손실밀도가 큰 경우 보다 높은 세포증식 억제효과를 얻을 수 있음을 알 수 있다.
- [0053] 도 3의 (b)는 세포증식 억제효과와 흡수에너지밀도(즉, 단위부피당 흡수에너지, absorbed energy density) 또는 흡수비에너지(즉, 단위질량당 흡수에너지, specific energy absorbed)와의 관계를 나타내는 것으로, 여기서 흡수에너지밀도 및 흡수비에너지는 각각 하기의 수학적 2 및 수학적 3에 따라 산출할 수 있다.
- [0055] [수학적 2]
- [0056] 흡수에너지밀도 = 전력손실밀도 × 전기장 인가 시간
- [0057] [수학적 3]
- [0058] 흡수비에너지 = (전력손실밀도 × 전기장 인가 시간) ÷ (질량밀도)
- [0060] 도 3의 (b)를 참조하면, 전기장 인가 시 전기장을 인가한 세포주의 세포증식 억제효과는 흡수에너지밀도 또는

흡수비에너지와 비례함을 알 수 있다. 세포에 전달된 흡수에너지, 즉 흡수에너지밀도 또는 흡수비에너지는 전력 손실밀도와 더불어 세포증식 억제효과와 비례하는 전기장 인가 시간(s)이 포함된 개념으로 전기장 인가 시간을 고려하지 않은 전력손실밀도에 비해 세포증식 억제효과를 정량화하는데 보다 실질적이고 합리적인 기준이라 할 수 있다. 여기서, 흡수에너지밀도와 흡수비에너지는 단위부피당 질량이 고려되었는지 여부에 따라 구분되는 것으로, 양자 모두 전기장 인가 시 세포증식 억제효과를 정량화하는 기준으로 사용될 수 있다.

- [0063] *도 4는 전기장 치료 시 환자의 의료영상을 이용하여 체내 흡수에너지밀도 또는 흡수비에너지 분포를 계산하는 과정을 도시하는 도면이다.
- [0064] 도 4를 참조하면, 우선 환자의 의료영상을 가져와서 관심 영역(Region of interest)을 분할한 후(S41), 치료계획 조건(예를 들어, 전극 위치, 전극별 전기장 세기, 치료 시간 등)을 설정할 수 있다(S42).
- [0065] 이후, 흡수에너지밀도 분포를 계산하고자 하는 경우, 인체 각 조직의 전기전도도 정보를 획득한 후(S43), 상기의 수학적 식 2에 따라 인체 내 3차원 흡수에너지밀도 분포를 계산할 수 있다(S44).
- [0066] 한편, 흡수비에너지 분포를 계산하고자 하는 경우, 인체 각 조직의 전기전도도 정보를 획득하고(S45), 상기의 수학적 식 2에 따라 인체 내 3차원 흡수에너지밀도 분포를 계산한 후(S46), 체내 각 조직의 질량 밀도 정보를 획득하고(S47), 흡수에너지밀도를 체내 각 조직의 질량 밀도로 나누어 줌으로써 인체 내 3차원 흡수비에너지 분포를 계산할 수 있다(S48).
- [0068] 도 5는 인체 모형 팬텀에서 정상 조직의 질량밀도(mass density)를 1 g/cm^3 로 가정하고 종양(tumor)의 질량밀도가 1.2 g/cm^3 인 경우와 0.6 g/cm^3 인 경우에 대해 200kHz의 전기장을 인가한 경우의 흡수에너지밀도와 흡수비에너지의 분포를 도시하는 도면으로, (a) 및 (b)는 각각 인체 모형 팬텀의 관상면(coronal plane) 및 축면(axial plane)를 도시하고, (c)는 종양의 질량밀도가 1.2 g/cm^3 인 경우의 흡수에너지밀도(J/cm^3) 분포를 나타내고, (d)는 종양의 질량밀도가 1.2 g/cm^3 인 경우의 흡수비에너지(J/g) 분포를 나타내며, (e)는 종양의 질량밀도가 0.6 g/cm^3 인 경우의 흡수에너지밀도(J/cm^3) 분포를 나타내고, (f)는 종양의 질량밀도가 0.6 g/cm^3 인 경우의 흡수비에너지(J/g) 분포를 나타낸다.
- [0069] 도 5의 (c) 및 (d)를 참조하면, 종양의 질량밀도가 1.2 g/cm^3 인 경우에 주변 정상 조직의 질량밀도인 1 g/cm^3 과 차이가 작아서 종양(즉, 종양의 원)에서의 흡수에너지밀도의 분포와 흡수비에너지의 분포가 거의 유사함을 알 수 있다.
- [0070] 반면, 도 5의 (e) 및 (f)를 참조하면, 종양의 질량밀도가 0.6 g/cm^3 인 경우에는 주변 정상 조직의 질량밀도인 1 g/cm^3 과 차이가 상대적으로 커서 종양(즉, 종양의 원)에서의 흡수에너지밀도의 분포와 흡수비에너지의 분포가 확연히 달라짐을 알 수 있다.
- [0071] 이를 토대로, 종양과 정상 조직의 질량밀도의 차이가 클수록 흡수에너지밀도의 분포와 흡수비에너지의 분포가 크게 상이함을 알 수 있으며, 이는 흡수에너지밀도와 흡수비에너지 중 어느 하나를 선택하여 선량의 단위로 일관성 있게 사용할 필요가 있음을 시사한다.
- [0073] 도 6은 전기장 치료계획 수립 시 흡수에너지 기반 선량 단위를 이용한 체내 선량 변경을 통한 최적화 과정을 도시하는 도면이다.
- [0074] 도 6을 참조하면, 우선 환자의 의료영상을 가져와서 관심 영역을 분할한 후(S61), 처방선량, 분할 치료 횟수(예를 들어, 1일 치료 시간 및 총 치료 일수 등), 치료 주파수 등을 포함하는 처방 정보를 결정할 수 있다(S62). 여기서, 처방선량은 흡수에너지밀도와 흡수비에너지 중 어느 하나일 수 있다.
- [0075] 이후, 전극 위치, 전극별 전압 및 치료 시간 중 적어도 어느 하나 이상을 초기 설정한 후(S63), 이를 기반으로 체내 전기장 선량을 계산하고(S64), 계산된 체내 전기장 선량 분포를 평가하여(S65), 기 정해진 기준을 만족하

는지 여부를 판단할 수 있다(S66).

- [0076] 계산된 체내 전기장 선량 분포가 기 정해진 기준을 만족하지 못하는 경우, 전극 위치 및 전극별 전압 중 적어도 하나를 변경한 후(S68), 체내 전기장 선량 분포가 기 정해진 기준을 만족할 수 있도록 상기 종양내 인가되는 전기장 세기가 증가되도록 하는 변경하는 과정을 통한 최적화 과정을 반복하여 수행할 수 있다(S64 내지 S66).
- [0077] 이러한 최적화 과정을 통해 처방선량(즉, 흡수에너지밀도 또는 흡수비에너지)이 종양에 최대한 잘 부여되고 주변의 정상조직에는 최소한으로 부여되도록 치료를 수행할 수 있다(S67).
- [0079] 도 7은 인체 모형 팬텀에 가상의 종양조직과 정상세포로 이루어진 중요장기(organ at risk)를 가정하고 전기장 치료 시 흡수에너지 기반 선량 단위를 이용하여 진행된 선량 최적화 결과를 도시하는 도면으로, (a)는 종양조직과 중요장기가 포함된 팬텀을 도시하고, (b)는 선량 최적화 이전의 선량분포를 도시하고, (c)는 선량 최적화 이후의 선량분포를 도시하며, (d)는 본 발명의 일 실시예에 따른 전기장 암치료 계획 시스템과 연계된 전기장 암치료 시스템을 도시한다.
- [0080] 구체적으로, 도 7의 (a)에 도시된 바와 같이 인체 모형 팬텀 내에 가상의 ㄷ자형의 종양과 정상 조직인 구 모양의 중요장기를 설정한 후, 200kHz 교류 전기장을 인가하였다.
- [0081] 도 7의 (b) 및 (c)는 각각 도 6에 도시된 체내 선량 최적화 과정을 진행하기 전 및 진행한 후에 종양과 중요장기의 선량분포를 도시하는 것으로, 최적화 과정을 진행하기 전에는 종양과 중요장기에 인가되는 흡수비에너지는 동일하게 ~ 20 J/g인 반면, 최적화 과정을 진행한 후에는 종양과 중요장기에 인가되는 흡수비에너지는 각각 20 J/g과 10~15 J/g으로, 최적화 과정을 통해 중요장기에 인가되는 흡수비 에너지를 최소화할 수 있음을 확인할 수 있다.
- [0083] 도 8은 전기장 인가 시 세포증식 억제효과의 전기장 주파수 의존도를 도시하는 도면으로, 체장암 세포주(CFPAC-I, HPAF-II)에 전기장의 세기가 약 1.2V/cm인 다양한 주파수의 전기장을 48시간 동안 인가하고 주파수에 따라 달라지는 세포증식 억제효과를 150kHz 주파수 대비 백분율로 나타낸 것이다. 즉, 도 8은 전기장의 세기와 전기장 인가 시간은 동일하고 주파수만 상이하므로, 세포에 전달되는 흡수에너지는 모두 동일하고, 주파수에 따른 생물학적 효과를 나타내는 것이다.
- [0084] 도 8을 참조하면, 실험에 사용된 두 개의 세포주는 동일한 양의 흡수에너지가 세포에 전달될 경우 150kHz에서 가장 효과적으로 세포증식이 억제됨을 알 수 있다. 예를 들어, 100kHz의 주파수로 치료할 경우, 150kHz의 주파수로 치료한 경우에 비해 세포증식 억제효과가 약 60 ~ 70% 수준으로 떨어진다. 이러한 주파수 의존 현상은 체장암 세포뿐만 아니라 모든 종류의 세포에서 일어나는 일반적인 현상이다 (비특허문헌 7 참조).
- [0085] 따라서, 특정 암 종에 대해 흡수에너지를 기반으로 처방선량을 결정하는 경우, 그 처방선량의 기준이 되는 주파수(즉, 기준 주파수)를 함께 설정하는 것이 바람직하며, 기준 주파수가 아닌 다른 주파수를 사용하는 경우 그에 따른 주파수 가중치(Frequency weighting factor)를 적용하여 처방선량을 수정할 필요가 있다. 예를 들어, 기준 주파수에서 처방선량이 100J/g이고 사용 주파수의 주파수 가중치가 2.0이라 가정하면, 처방선량은 200J/g으로 수정하여 설정되어야 한다. 여기서, 사용 주파수에 대한 주파수 가중치는 하기의 수학적 4에 따라 정의될 수 있으며, 사용 주파수에서의 처방선량은 하기의 수학적 5에 따라 수정될 수 있다.
- [0086] [수학적 4]
- [0087] 주파수 가중치(사용 주파수) = 세포증식 억제효과(기준 주파수) / 세포증식 억제효과(사용 주파수)
- [0088] [수학적 5]
- [0089] 처방선량(사용 주파수) = 처방선량(기준 주파수) × 주파수 가중치
- [0091] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 전기장 암치료 계획 방법의 흐름도이다.
- [0092] 도 9를 참조하면, 우선 치료 계획 시스템에 환자의 의료영상(예를 들어, 3차원 의료영상 데이터)을 가져와서(S91) 대상 종양과 중요장기 등의 관심 영역을 분할할 수 있다(S92).

- [0093] 이후, 흡수에너지밀도 기반 또는 흡수비에너지 기반 중 어느 하나의 방식으로 처방 방법을 설정하고(S93, S94), 설정된 처방 방법에 따라 처방선량, 치료횟수, 치료시간, 치료 주파수 등을 포함하는 처방 정보를 결정할 수 있다(S95).
- [0094] 이후, 종양의 위치 및 종양 주변의 중요장기들을 고려하여 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전압 중 적어도 어느 하나 이상을 초기 설정한 후 이를 기초로 체내 선량 분포를 계산할 수 있다(S96).
- [0095] 이후, 계산된 체내 선량 분포를 기반으로 치료계획을 평가하고 도 6을 참조하여 상술한 바와 같이 종양에 인가되는 전기장 세기를 증가시키는 방식으로 치료계획 최적화 과정을 수행할 수 있다(S97).
- [0096] 이후, 최적화된 치료계획을 도출한 파라미터들을 산출하고(S98), 산출된 파라미터들을 치료 시스템에 적용하여 전기장 치료를 수행하도록 할 수 있다(S99).
- [0097] 상술한 바와 같은 본 발명의 실시예에 따르면, 특별한 치료 계획 시스템 없이 행해지고 있는 기존의 전기장 치료 방법에 비해 보다 합리적이고 효율적인 치료를 환자에게 제공할 수 있으며, 더 나아가 실제 환자마다 개별 맞춤형 치료를 가능케 하고 이를 이용하여 세포증식 억제효과를 극대화할 수 있다.
- [0099] 도 10은 본 발명의 다른 실시예에 따른 전기장 암치료 계획 시스템의 구성도이다.
- [0100] 도 10을 참조하면, 본 발명의 다른 실시예에 따른 전기장 암치료 계획 시스템(1000)은, 영상 분류부(1100), 물성 정보 설정부(1200), 처방 정보 결정부(1300), 선량 산출부(1400) 및 선량 최적화부(1500)를 포함하여 구성될 수 있다.
- [0102] 영상 분류부(1100)는 장기와 종양이 포함된 환자의 의료영상을 입력받고 의료영상에 포함된 장기와 종양을 분류할 수 있다.
- [0103] 일 예에 따르면, 영상 분류부(1100)는 복수의 장기와 종양이 포함된 환자의 3차원 의료영상으로부터 종양과 각 장기들을 분류하고 분류된 각 영역에 대해 3차원 영상으로 재구성하여 종양과 복수의 장기들 간의 관계(위치 또는 거리)를 구분하도록 할 수 있다.
- [0105] 물성 정보 설정부(1200)는 영상 분류부(1100)에 의해 분류된 각 영역(예를 들어, 종양, 장기 및 이 밖의 인체 조직)의 물성 정보를 설정할 수 있다.
- [0106] 여기서, 물성 정보는 인체 내 각 조직의 전기전도도와 질량밀도를 포함할 수 있다. 전기전도도는 자기공명영상(MRI) 또는 기 구축된 인체 조직별 전기전도도 DB를 기반으로 설정될 수 있다. 또한, 질량밀도는 컴퓨터단층영상(CT) 또는 기 구축된 인체 조직별 질량밀도 DB를 기반으로 설정될 수 있다.
- [0108] 처방 정보 결정부(1300)는 입력된 종양 종류 및 종양 상태 정보를 고려하여 처방 방법을 설정하고, 처방선량, 치료횟수, 치료시간, 치료 주파수 등의 파라미터 중 적어도 어느 하나 이상을 포함하는 처방 정보를 결정할 수 있다. 여기서, 처방 방법은 흡수에너지밀도 기반 방식 및 흡수비에너지 기반 방식 중 어느 하나일 수 있으며, 이에 따라 처방선량의 단위가 흡수에너지밀도와 흡수비에너지 중 어느 하나로 결정될 수 있다.
- [0109] 또한, 처방선량은 기 설정된 기준 주파수에 대해 조직에 전달된 흡수에너지에 의해 결정될 수 있으며, 사용 주파수(즉, 치료 주파수)가 기준 주파수와 상이할 경우 주파수에 따른 생물학적 효과를 반영하기 위한 주파수 가중치를 적용하여 처방선량을 수정할 수 있다.
- [0111] 선량 산출부(1400)는 영상 분류부(1100)에 의해 분류된 각 영역(예를 들어, 종양, 장기 및 이 밖의 인체 조직)의 위치를 고려하여 전극의 개수, 전극의 위치 및 전극별 전압을 초기 설정하고 이를 기초로 체내 선량 분포를 계산할 수 있다. 여기서, 체내 선량 분포는 설정된 처방 방법에 따라 흡수에너지밀도 분포 또는 흡수비에너지 분포일 수 있으며, 이들은 각각 상술한 수학적 2 및 수학적 3에 따라 계산될 수 있다.

[0113] 선량 최적화부(1500)는 처방선량이 종양에 증가되는 방식으로 선량을 최적화하며, 이를 위하여 전기장 암치료기에 구비되는 전극패드의 전극의 개수, 전극의 위치, 전극별 전압 중 적어도 하나를 변경하여 선량을 최적화할 수 있다.

[0114] 일 예에 따르면, 선량 최적화부(1500)는 선량 산출부(1400)에 의해 계산된 체내 선량 분포를 고려하여 전극의 개수 및 전극의 위치를 산정하여 전극패드의 크기를 결정하고, 전극의 배열을 변경하거나, 전극별 전압을 변경하는 과정을 반복하여 선량을 최적화할 수 있다.

[0116] 본 발명은 전술한 실시예 및 첨부된 도면에 의해 한정되는 것이 아니다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명에 따른 구성요소를 치환, 변형 및 변경할 수 있다는 것이 명백할 것이다.

부호의 설명

[0117] 1000: 전기장 암치료 계획 시스템

1100: 영상 분류부

1200: 물성 정보 설정부

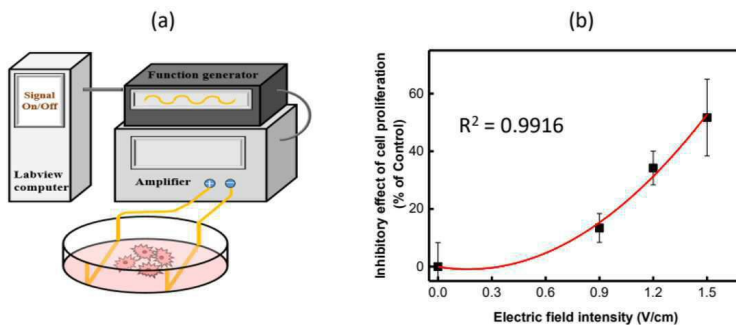
1300: 처방 정보 결정부

1400: 선량 산출부

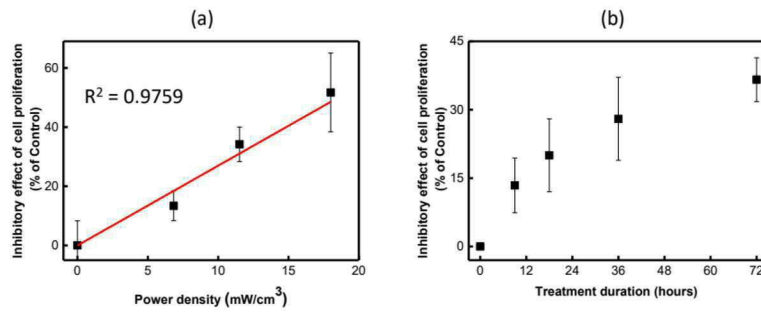
1500: 선량 최적화부

도면

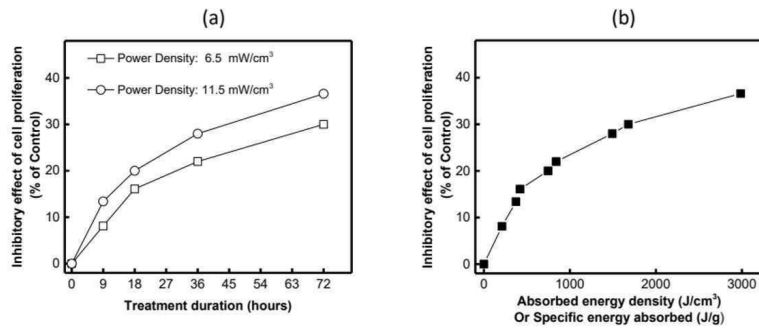
도면1



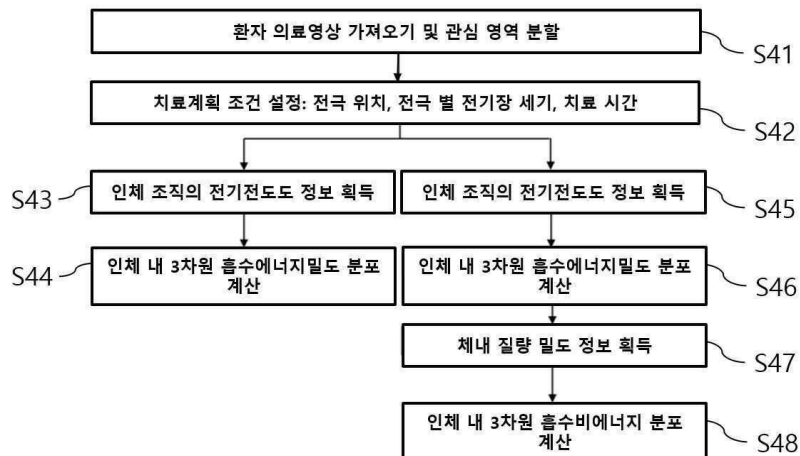
도면2



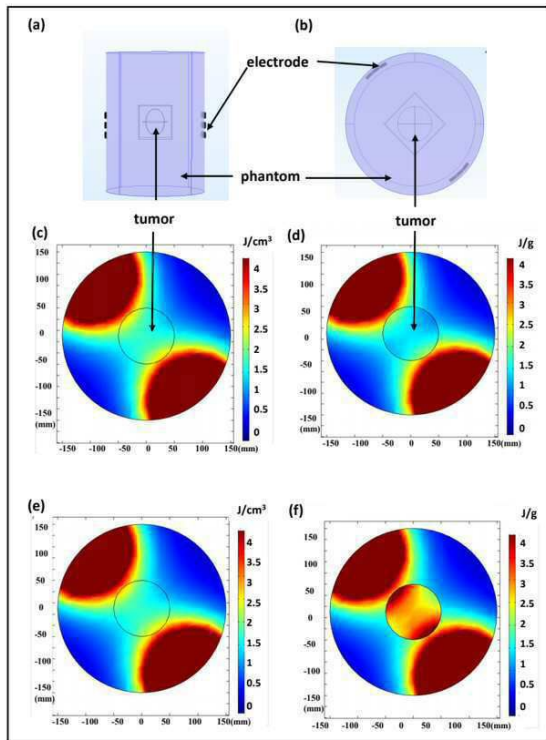
도면3



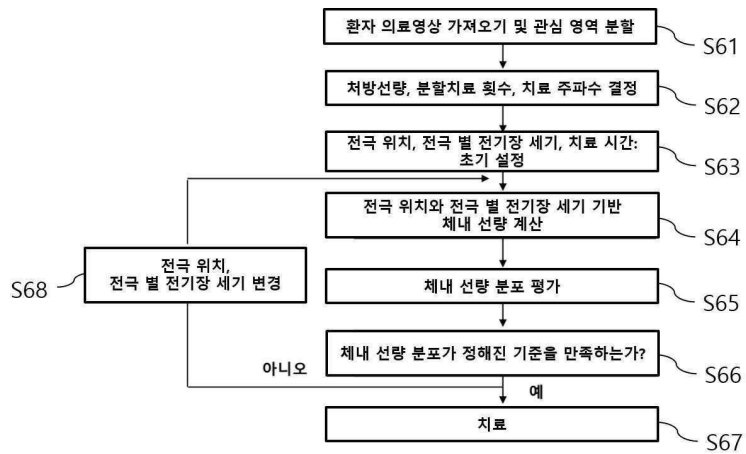
도면4



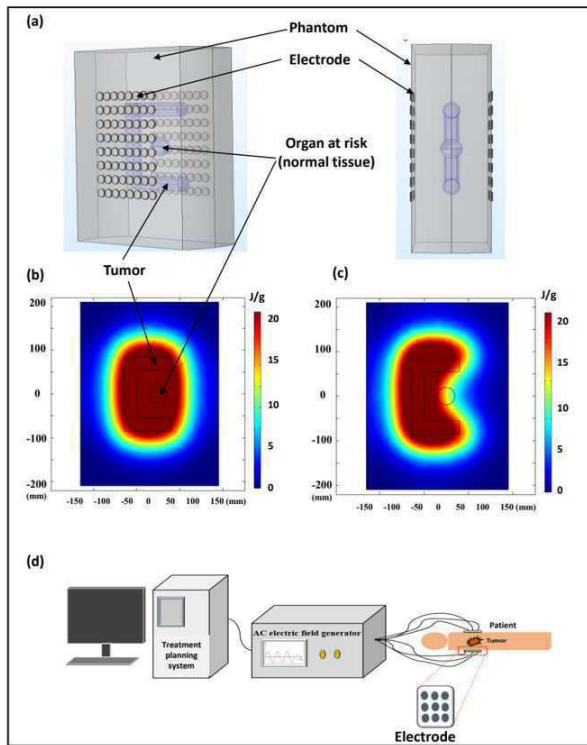
도면5



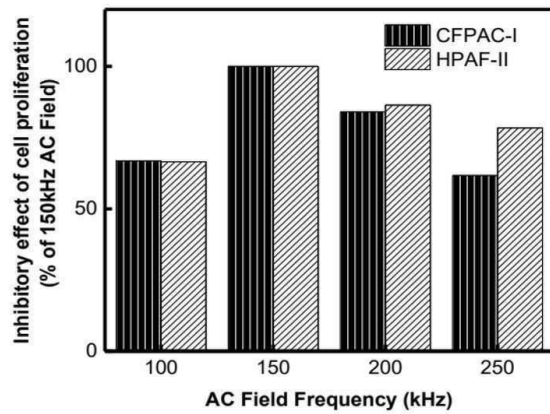
도면6



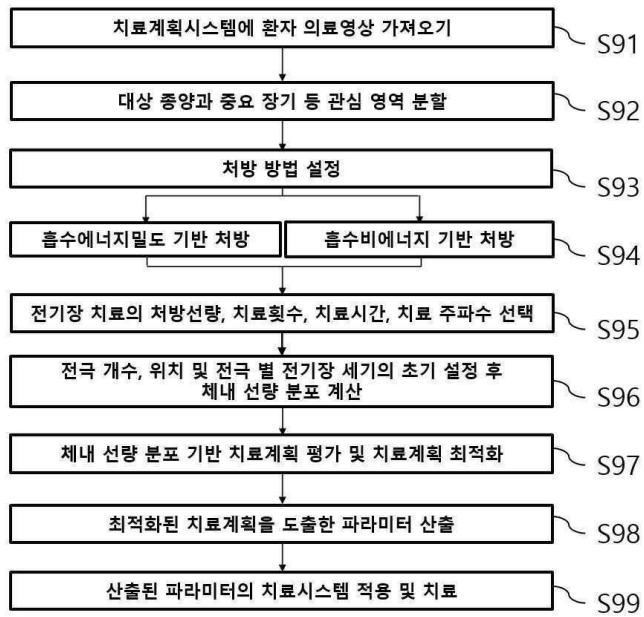
도면7



도면8



도면9



도면10

1000

