



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월15일

(11) 등록번호 10-2465782

(24) 등록일자 2022년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 18/22 (2006.01) *A61B 18/00* (2022.01)
A61B 18/20 (2006.01) *A61N 5/06* (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 18/22 (2020.05)
A61N 5/0601 (2018.08)
(21) 출원번호 10-2015-7034130
(22) 출원일자(국제) 2014년04월30일
심사청구일자 2019년04월25일
(85) 번역문제출일자 2015년11월30일
(65) 공개번호 10-2016-0026865
(43) 공개일자 2016년03월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/058934
(87) 국제공개번호 WO 2014/177663
국제공개일자 2014년11월06일
(30) 우선권주장
13165962.5 2013년04월30일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/817,743 2013년04월30일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20090198309 A1*
US20130079852 A1*
US20080033300 A1
EP00695536 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
클리니컬 레이저서미아 시스템즈 에이비
스웨덴 룬드 81 에스이-223 메디콘 빌리지
(72) 발명자
트란베르그, 칼-고란
스웨덴 에스-226 49 룬드 피스톨바겐 9
디플링, 스테판
스웨덴 에스-216 22 림함 리글바겐 5
(74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이수열

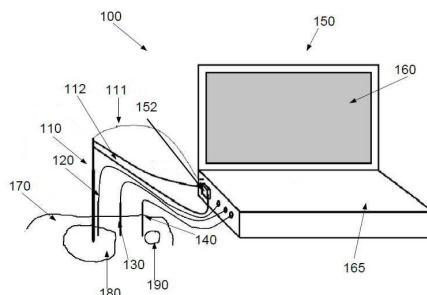
(54) 발명의 명칭 번역자극 레이저 열치료 제어를 위한 장치 및 방법

(57) 요약

적어도 종양 일부를 포함하는 치료 병변의 열치료에 의하여 항종양 면역학적 응답을 얻는 장치가 개시된다. 장치는 광섬유 및 냉각 카테터를 포함하는 가열 프로브를 포함한다. 광섬유는 냉각 카테터 내로 삽입된다. 또한, 가열 프로브는 발광 영역을 가지며, 가열 프로브는 치료 병변의 종양 내로 간질 삽입될 수 있다. 가열 프로브는 상

(뒷면에 계속)

대표도 - 도2



기 카테터 내를 순환하는 유체에 의하여 내부적으로 냉각된다. 장치는 적어도 하나의 센서 영역을 갖는 제1 열 센서 부재를 더 포함한다. 제1 열 센서 부재는 상기 경계로부터 이격하여 배치될 수 있다. 장치는 또한 측정된 제1 온도에 기반하여 상기 광원의 전력 출력을 제어하는 제어 유닛을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61N 5/067 (2021.08)

A61B 2018/00023 (2013.01)

A61B 2018/00642 (2013.01)

A61B 2018/00678 (2013.01)

A61B 2018/00702 (2013.01)

A61B 2018/00797 (2013.01)

A61B 2018/2005 (2013.01)

A61N 2005/0612 (2013.01)

A61N 2005/0659 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 종양 일부를 포함하는 소정 치료 병변(treatment lesion)의 열치료 장치에 있어서,

광섬유 및 냉각 카테터(catheter)를 포함하는 가열 프로브로서, 상기 광섬유는 상기 냉각 카테터 내로 삽입되고, 상기 가열 프로브는 발광 영역을 가지며, 상기 가열 프로브는 상기 소정 치료 병변 내로 간질 삽입될 수 있고(interstitially insertable), 상기 카테터 내를 순환하는 유체에 의하여 내부적으로 냉각될 수 있는, 상기 가열 프로브;

상기 소정 치료 병변의 가열을 위하여 상기 광섬유에 연결될 수 있는 광원;

서로 떨어진 다수의 센서 영역을 갖는 적어도 제1 열 센서 부재로서, 상기 제1 열 센서 부재는 제1 온도를 모니터링하기 위하여 상기 소정 치료 병변의 경계 외부에서 일정 거리에 조직(tissue)에 배치될 수 있고, 상기 제1 온도는 상기 일정 거리에서 상기 조직의 온도인, 상기 제1 열 센서 부재;

소정 온도에서 상기 제1 온도를 유지하고 그로 인해 상기 소정 치료 병변의 크기를 제어하고 유지하기 위해 상기 측정된 제1 온도에 기반하여 상기 광원의 전력 출력(power output)을 제어하는 제어 유닛을 포함하는,

열치료 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 경계에서의 상기 소정 온도는 50 내지 55℃의 범위 내인,

열치료 장치.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 제1 열 센서 부재는 상기 제1 온도를 측정하기 위하여 상기 경계 외부 2-7mm 거리에 배치될 수 있도록 구성되고, 상기 제어 유닛은 상기 제1 온도가 44 내지 48℃의 범위 내에 있도록 상기 전력 출력을 제어하도록 구성되는,

열치료 장치.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

제2 열 센서 부재가 상기 가열 프로브와 인접한 거리에 배치될 수 있으며, 상기 제2 열 센서 부재는 제3 온도를 측정하고 상기 제3 온도가 200℃ 이하이도록 상기 전력 출력을 제어하기 위하여 상기 제어 유닛을 사용하도록 적응되는,

열치료 장치.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 제2 열 센서 부재는 상기 가열 프로브로부터 5mm 이하 떨어진 거리에 배치될 수 있는,

열치료 장치.

청구항 6

제4항에 있어서,
상기 제2 열 센서 부재는 상기 가열 프로브 내에 배치되는,
열치료 장치.

청구항 7

제4항에 있어서,
상기 제어 유닛은 상기 제3 온도의 사전정의된 최대 온도이면 경고를 제공하도록 적응되는,
열치료 장치.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 제어 유닛은 사전정의된 시간 범위 밖에서 상기 제1 온도의 사전정의된 목표 온도가 도달되면 경고를 제공하도록 적응되는,
열치료 장치.

청구항 9

제8항에 있어서,
상기 제어 유닛은 상기 사전정의된 시간 범위 밖에서 상기 사전정의된 목표 온도가 도달되면 상기 광원을 불활성화하도록 구성되는,
열치료 장치.

청구항 10

제8항에 있어서,
상기 사전정의된 시간 범위는 5 내지 15분 사이인,
열치료 장치.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,
적어도 하나의 가드 열 센서 부재가 위험 장기에 인접하여 배치될 수 있는,
열치료 장치.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 열 센서 부재와 상기 가열 프로브를 위치시키고 고정하기 위한 템플릿을 포함하는,
열치료 장치.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 발광 영역은 방출되는 빛을 확산하도록 적응되는,
열치료 장치.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 제1 및 제2 열 센서 부재의 적어도 하나의 상기 센서 영역은 상기 가열 프로브의 상기 발광 영역의 깊이에 배치될 수 있는,

열치료 장치.

청구항 15

컴퓨터에 의해 처리되는 컴퓨터 프로그램을 수록한(embodied) 컴퓨터-판독가능 매체로서, 상기 컴퓨터 프로그램은:

사전정의된 치료 병변의 경계를 근사화하는 단계로서, 상기 경계는 치료될 목표 조직의 적어도 일부를 포함하는, 상기 근사화하는 단계;

상기 사전정의된 치료 병변의 상기 경계에서 또는 상기 경계 외부에서 조직의 측정된 제1 온도를 얻는 단계;

예열 시간(warm-up period)을 개시하는 단계;

상기 예열 시간 동안, 상기 제 1 온도가 목표 온도에 이를 때까지 가열 프로브에 연결되는 광원의 전력 출력을 제어하는 단계로서, 상기 가열 프로브는 상기 사전정의된 치료 병변 내로 간질 삽입되고 상기 목표 온도가 사전 정의된 시간 범위를 벗어나면 경고를 제공하고 및/또는 상기 전력 출력을 차단하는, 상기 제어하는 단계;

상기 목표 온도에 도달한 후 치료 시간(treatment period)을 개시하는 단계; 및

상기 치료 시간 동안, 상기 제1 온도가 상기 목표 온도를 유지하도록 상기 전력 출력을 제어하는 단계로서, 그로 인해 상기 사전정의된 치료 병변에 기초하여 치료 병변을 얻는, 상기 제어하는 단계

를 위한 복수의 코드 세그먼트를 포함하는,

컴퓨터-판독가능 매체.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 일반적으로 적어도 종양 영역과 연관된 치료 병변의 간질(interstitial) 열치료 분야에 관련된다. 더 구체적으로 본 발명은 열원을 사용한 암의 가열 및 파괴를 제어하는 시스템에 관련된다. 더욱 더 구체적으로 본 발명은 또한 치료된 암에 대항하는 항종양 면역 효과를 얻는 것, 즉 면역자극 레이저 열치료에 또한 관련된다.

배경 기술

- [0002] 종양이 열치료와 같은 열에 의해 파괴될 수 있는 것이 이 분야에 알려져 있다. 가장 흔한 열치료 기술 중 하나는 간질 레이저 온열요법(interstitial laser hyperthermia)으로서, 빛의 흡수에 의해 종양을 파괴한다. 초기의 실험 및 임상 연구는 Nd-YAG 레이저와 종양 가운데 삽입된 나단섬유(bare end fibres)를 사용하였다. 이들 대부분은 조직 효과의 정확한 제어를 결여하였다. 병변 크기를 개선하기 위한 방법으로는 다중-섬유 시스템, 확산기형(diffuser type) 섬유 및 맥관 유입 폐색(vascular inflow occlusion)을 포함한다. 그러나, 간질 레이저 온열요법의 표준 적용은 조직의 증발 및 탄화를 가져오며 조직 손상 및 병변 크기를 상대적으로 예측하기 힘들다.
- [0003] 쥐 및 사람으로부터의 연구는 암의 열치료가 항종양 면역 효과를 가져올 수 있는 것을 보여주었다. 죽어가는 암 세포가 응고되지 않은 종양 항원을 방출하면, 이들 항원은 숙주의 면역 시스템에 제시될 때 면역 반응을 생성할 수 있다. 따라서, 치료된 종양만이 파괴되는 것이 아니라 면역 효과가 림프절을 포함하여, 국소적으로 또는 원격지의, 남은 종양을 파괴할 것이다. 면역학적 효과는 선택적 조직 손상 및 상대적으로 작은 성장 요소의 방출에 기여한다. 낮은 치료 사망률은 화학요법이 국소적 치료 이전 또는 이와 함께 시작될 수 있으므로 더 효과적인 방법으로 화학요법을 이용할 가능성을 부여한다.
- [0004] 지금까지 이러한 효과를 완벽하게 제어 및/또는 최적화하는 실질적인 방법이 없었다. 따라서, 면역학적 효과를 얻기 위한 열 자극의 개선된 제어는 유익하며 환자의 안전을 증가시킬 수 있을 것이다. 또한, 개선된 제어는 열 원 주위 조직의 증발 및 탄화와 이와 연관된 부정적인 효과를 최소화할 수 있다.

발명의 내용

- [0005] 따라서, 본 개시의 실시예들은 첨부된 특허청구범위에 따라 면역학적 항종양 효과를 제공하는 종양의 열 치료를 제어하는 장치, 방법, 및 컴퓨터 판독가능 매체를 제공함으로써 바람직하게는 위에서 확인된 바와 같은 종래 기술의 결함, 불리함 또는 문제점의 하나 또는 그 이상을 단독으로 또는 임의의 조합으로 완화하거나, 경감하거나 제거하는 것을 추구한다.
- [0006] 여기에서 개시된 장치 및 방법은 면역학적 효과와 같은 항종양 효과를 얻거나 및/또는 종양 파괴를 제어하는 데 사용될 수 있다. 항종양 효과는 국소적인 종양 파괴에 따르는 원격 효과일 수 있다. 항종양 효과는 항원에 의해 기폭(trigger)되며 치료된 종양의 남은 임의의 부분을 파괴할 수 있지만 또한 환자의 치료되지 않은 다른 종양을 파괴할 수도 있다. 이에 따라 효과는 종양에 대한 "백신"처럼 보일 수 있다. 항원은 세포의 사망을 일으키는 치료의 결과이지만 종양 항원의 응고/변성(coagulation/denaturation)이 없다. 이들 항원은 치료 후 1 내지 5일에 걸쳐 발달될 수 있다.
- [0007] 본 발명의 일부 양상에 따르면, 적어도 종양 일부를 포함하는 소정 치료 병변의 열치료 장치가 개시된다. 장치는 광섬유 및 냉각 카테터를 포함하는 가열 프로브를 포함한다. 광섬유는 냉각 카테터 내로 삽입되고, 가열 프로브는 발광 영역을 갖는다. 가열 프로브는 상기 소정 치료 병변 내로 간질 삽입될 수 있고(interstitially insertable), 카테터 내를 순환하는 유체에 의하여 내부적으로 냉각될 수 있다. 장치는, 상기 소정 치료 병변의 가열을 위하여 광섬유에 연결될 수 있는 광원과 적어도 하나의 센서 영역을 가지는 적어도 제1 열 센서 부재를 더 포함한다. 제1 열 센서 부재는 제1 온도를 모니터링 또는 추정하기 위하여 상기 소정 치료 병변의 경계 또는 상기 소정 치료 병변의 경계로부터 이격하여 배치될 수 있다. 장치는 또한, 사전정의된 치료 병변과 주위 조직 사이의 경계에서의 제2 온도가 소정 온도가 되도록, 측정된 제1 온도에 기반하여 상기 광원의 전력 출력을 제어하는 제어 유닛을 포함한다.
- [0008] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 경계에서의 소정 온도는 50 내지 55℃의 범위 내이다. 이 온도는 항종양 효과를 개선하는 것으로 밝혀졌다.
- [0009] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제1 열 센서 부재는, 3 내지 6mm, 4 내지 5mm, 2 내지 5mm와 같이, 사전정의된 치료 병변의 경계 외부 2-7mm 거리에 배치될 수 있도록 구성된다. 제어 유닛은 제1 온도가 44 내지 48℃의 범위 내에 있도록 상기 전력 출력을 제어하도록 구성된다. 이 온도 범위는 종양 항원의 응고/변성을 회피하기 위하여 바람직하며, 따라서 항종양 효과가 얻어질 수 있다.
- [0010] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제2 열 센서 부재가 가열 프로브와 인접한 거리에 배치될 수 있으며, 제2 열 센서 부재는 제3 온도를 측정하도록 적응되고 제3 온도가 200℃ 이하이도록 전력 출력을 제어하기 위하여 제어 유닛이 사용된다.

- [0011] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제2 열 센서 부재는 가열 프로브로부터 5mm 이하 떨어진 거리에 배치될 수 있다.
- [0012] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제2 열 센서 부재는 가열 프로브 내에 배치된다.
- [0013] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제1 열 센서 부재는 제1 온도를 측정하기 위하여 치료 병변 내부 2-7mm 거리에 배치될 수 있도록 구성되고, 제어 유닛은 제1 온도에 기반하여 경계 외부 2-7mm 거리에서의 온도를 추정하도록 구성된다.
- [0014] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제어 유닛은 경계 외부의 추정 온도가 44 내지 48℃의 범위 내에 있도록 전력 출력을 제어하도록 구성된다.
- [0015] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제어 유닛은 경계 내부에 배치된 제1 열 센서에 의해 측정된 온도 및 온도 기울기에 기반한 계산에 의하여 경계 외부의 온도 및/또는 제2 온도를 추정하도록 구성된다.
- [0016] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제어 유닛은 상기 제3 온도의 사전정의된 최대 온도이면 경고를 제공하도록 적응된다.
- [0017] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제어 유닛은 사전정의된 시간 범위 밖에서 상기 제2 온도의 사전정의된 목표 온도 및/또는 사전정의된 목표 온도의 제1 온도 및/또는 상기 경계 외부의 추정 온도의 사전정의된 목표 온도가 도달되면 경고를 제공하도록 적응된다.
- [0018] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제어 유닛은 사전정의된 시간 범위 밖에서 사전정의된 최대 온도 및/또는 사전정의된 목표 온도에 도달하면 광원을 불활성화하도록 구성된다.
- [0019] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 사전정의된 시간 범위는 5 내지 15분 사이이다.
- [0020] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 적어도 하나의 가드 열 센서 부재가 위험 장기에 인접하여 배치될 수 있다.
- [0021] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 열 센서 부재와 가열 프로브를 배치하고 고정하기 위하여 템플릿이 사용된다.
- [0022] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 발광 영역은 방출되는 빛을 확산하도록 적응된다.
- [0023] 장치의 개시의 일부 실시예에서, 제1 및 제2 열 센서 부재의 적어도 하나의 센서 영역은 가열 프로브의 발광 영역의 깊이에 배치될 수 있다.
- [0024] 본 개시의 일부 다른 양상에 따르면, 여기에서 개시된 장치의 제어 유닛과 같은 컴퓨터에 의해 처리되는 컴퓨터 프로그램을 수록한 컴퓨터-판독가능 매체가 개시된다. 컴퓨터 프로그램은 가열 프로브에 인접한 제2 열 센서 부재에 의해 측정된 제3 온도 값 및/또는 사전정의된 치료 병변의 경계 내부 또는 외부에 배치된 제1 열 센서 부재로부터 제1 온도를 얻는 단계를 포함하는, 다수의 코드 세그먼트를 포함한다. 다른 코드 세그먼트는, 예열(warm-up) 시간 동안, 사전정의된 치료 병변 내로 간질 삽입되는 가열 프로브에 연결되는 광원의 전력 출력을 제어하는 단계를 포함한다. 다른 코드 세그먼트는, 치료 시간 동안, 제3 온도가 최대 온도를 넘지 않도록 및/또는 제1 온도가 목표 온도를 유지하도록 및/또는 사전정의된 치료 병변의 경계의 제2 온도가 목표 온도를 유지하도록 상기 전력 출력을 제어하는 단계를 위해 사용된다.
- [0025] 본 개시의 일부 실시예에서, 컴퓨터-판독가능 매체는 예열 시간 밖에서 최대 온도 및/또는 목표 온도에 이르면 경고 및/또는 전력 출력의 스위칭을 제공하는 단계를 위한 다른 코드 세그먼트를 포함한다.
- [0026] 본 개시의 일부 양상에 따르면, 가열 프로브에 인접한 제2 열 센서 부재에 의해 측정된 제3 온도 값 및/또는 사전정의된 치료 병변의 경계 내부 또는 외부에 위치한 제1 열 센서 부재로부터 제1 온도를 얻는 단계를 포함하는 조직 가열 과정을 제어하는 방법이 개시된다. 방법은, 예열 시간 동안, 사전정의된 치료 병변 내로 간질 삽입되는 가열 프로브에 연결되는 광원의 전력 출력을 제어하는 단계를 더 포함한다. 방법은 또한, 치료 시간 동안, 제3 온도가 최대 온도를 넘지 않도록 및/또는 제1 온도가 목표 온도를 유지하도록 및/또는 사전정의된 치료 병변의 경계의 제2 온도가 목표 온도를 유지하도록 전력 출력을 제어하는 단계를 포함한다.
- [0027] 본 개시의 일부 다른 양상에 따르면, 적어도 중앙 일부를 포함하는 정의된 치료 병변의 열치료에 의하여 항종양 면역학적 응답을 얻는 장치가 개시된다. 장치는 광섬유 및 냉각 카테터를 포함하는 가열 프로브를 포함한다. 광섬유는 냉각 카테터 내로 삽입된다. 또한, 가열 프로브는 광섬유로부터 조직으로 빛을 방출하는 영역과 같은 발광 영역을 갖는다. 가열 프로브는 치료 병변 내로 간질적으로 삽입될 수 있다. 가열 프로브는, 사용중일 때, 카테터 내를 순환하는 유체에 의하여 내부적으로 냉각될 수 있다.

- [0028] 간질적으로(interstitially)의 용어는 부재 또는 프로브를 치료 병변, 종양 또는 건강한 조직과 같은 조직 내로 삽입하는 것으로 정의된다.
- [0029] 장치는 치료 병변의 가열을 위하여 광섬유에 연결될 수 있는 광원을 더 포함한다. 광원은 사용 중에 광섬유에 연결된다.
- [0030] 또한, 장치는 적어도 하나의 센서 영역을 가지는 적어도 제1 열 센서 부재를 포함한다. 제1 열 센서 부재는 가열 프로브와 인접한 거리에 배치될 수 있으며 제1 온도를 측정하도록 적응된다.
- [0031] 또한, 개시된 장치의 작동 중에, 장치는 제1 온도가 200℃ 이하이고 치료 병변과 주변 조직 사이의 경계에서의 제2 온도가 50 내지 55℃ 사이이도록 측정된 제1 온도에 기반하여 광원의 전력 출력을 제어하는 제어 유닛을 포함한다.
- [0032] 본 개시의 일부 실시예에서, 장치는 적어도 하나의 센서 영역을 갖는 제2 열 센서 부재를 포함한다. 제2 열 센서 부재는, 3 내지 6mm, 4 내지 5mm, 2 내지 5mm와 같이, 치료 병변의 외부 2-7mm 거리에 배치될 수 있으며, 작동 중에 배치되어, 44 내지 48℃ 사이의 주변 조직의 제3 온도를 모니터링한다. 모니터링된 온도는 치료 병변 외부에 이격하여 및/또는 치료 병변의 경계에서 온도를 안정하게 유지하기 위하여 프로브의 전력 출력을 제어하는 피드백에서 사용될 수 있다. 이들 온도는 종양 항원의 응고/변성을 피하기 위하여 바람직하며, 따라서 항종양 효과가 얻어질 수 있다.
- [0033] 본 개시의 일부 실시예에서, 제2 열 센서 부재는, 3 내지 6mm, 4 내지 5mm, 2 내지 5mm와 같이, 치료 병변의 내부 2-7mm 거리에 배치될 수 있다. 치료 병변 내부의 온도를 측정함으로써 치료 병변과 주변 조직 사이의 경계에서의 제2 온도가 계산에 의해 추정될 수 있다.
- [0034] 일부 실시예에서, 3 내지 6mm, 4 내지 5mm, 2 내지 5mm와 같이, 치료 병변의 외부 2-7mm 거리의 제3 온도 또한 치료 병변의 내부 2 내지 7mm의 이 온도를 측정함에 의하여 계산될 수 있다.
- [0035] 제2 및/또는 제3 온도의 추정은 시뮬레이션(예를 들면, Monte Carlo, 유한요소법 또는 광학 특성에 기반한 광선 추적), 온도 기울기의 추정 또는 이 분야의 기술자에게 쉽게 입수될 수 있는 다른 방법에 의해 수행될 수 있다.
- [0036] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 일부 실시예에서, 제2 열 센서 부재가 서로 떨어진 다수의 센서를 가질 수 있다. 센서들 사이의 거리를 알면, 측정된 온도는 열 기울기를 계산하는 데 사용될 수 있다.
- [0037] 다수의 센서를 갖는 제2 열 센서 부재를 이용하는 이 방법은 제3 온도를 추정하기 위해 제1 온도만을 사용하는 것으로 충분하도록 광학 특성이 잘 수립되어 있지 않지만 치료를 수행한 후에도 일부 생존 가능한 암 세포가 존재할 위험이 있어 치료 병변 외부에 제2 열 센서 부재를 배치하는 것은 불리한 일부 고형 종양에 대해 사용할 수 있다. 제2 열 센서 부재를 제거할 때 일부 생존 가능한 암 세포가 치료 후 온도 센서와 함께 빠져나올 수 있으며, 이를 소위 암 세포의 트랙 시딩(track seeding)이라고 한다. 제2 열 센서 부재를 치료 병변 내부에 배치함으로써 트랙 시딩의 위험이 상당히 낮추어질 수 있다.
- [0038] 추정된 온도는 치료 병변 외부에 이격하여 및/또는 치료 병변의 경계에서 온도를 안정하게 유지하기 위하여 프로브의 전력 출력을 제어하는 피드백에서 사용될 수 있다. 이들 온도는 종양 항원의 응고/변성을 피하기 위하여 바람직하며, 따라서 항종양 효과가 유리하게 얻어진다.
- [0039] 본 개시의 일부 실시예에서, 제1 열 센서 부재는 2mm, 3mm와 같이 가열 프로브로부터 5mm 이하의 거리에 배치될 수 있다. 이 거리에서 가장 높은 온도에 이를 수 있다. 따라서 이 온도를 측정하고 제어하여 최대 온도를 넘지 않도록 하는 것이 중요하다.
- [0040] 본 개시의 일부 실시예에서, 제1 열 센서 부재는 가열 프로브 내에 배치된다. 이는 제1 열 센서 부재를 배치할 때 종양의 추가적인 천자를 피하기 위하여 수행될 수 있다.
- [0041] 본 개시의 일부 실시예에서, 제2 온도 및/또는 제3 온도는 추정된 온도 기울기와 제1 온도에 기반한 계산에 의해 추정될 수 있다. 이는 유방암과 같이 광학 특성이 잘 수립된 일부 고형암에 대해 사용 가능할 수 있다. 하나의 대안은 제2 온도를 계산할 때 사용되는 기울기를 측정하기 위하여 하나 이상의 센서 요소를 갖는 제2 센서를 사용하는 것이다. 이들 계산은 장치의 제어 유닛에 의해 수행될 수 있다.
- [0042] 대안적으로 및/또는 부가적으로, 온도는 시뮬레이션(예를 들면, Monte Carlo, 유한요소법 또는 광학 특성에 기반한 광선 추적) 및 제1 온도를 사용하여 추정될 수 있다.

- [0043] 당업자는 본 개시를 읽은 후에 이에 따라 제어 유닛을 설정 또는 프로그램하는 일반적인 지식을 가질 것이다.
- [0044] 본 개시의 일부 실시예에서, 제어 유닛은 제1 온도의 사전정의된 최대 온도에 이르면 경고를 제공하도록 적응된다. 따라서 환자의 안전 및/또는 치료 유효성이 유리하게 최적화될 수 있다. 부가적으로 및/또는 대안적으로, 본 개시의 일부 실시예에서, 제어 유닛은 제 2 온도의 사전정의된 목표를 넘으면 경고를 제공하도록 적응된다. 이는 의사가 치료의 제어를 위한 파라미터를 조정하도록 허용할 것이다.
- [0045] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 본 개시의 일부 실시예에서, 제어 유닛은 제3 온도의 사전정의된 목표 온도를 넘으면 경고를 제공하도록 적응된다. 이는 의사가 치료의 제어를 위한 파라미터를 조정하도록 허용할 것이다.
- [0046] 예열 시간 동안, 사전정의된 정의된 시간 범위 밖에서 최대 온도 또는 임의의 목표 온도에 이르면, 제어 유닛은 또한 경고를 줄 수 있다. 이 경고는 조정되어야 하는 프로브에 가까운 너무 높은 흡수가 있거나 치료가 중단되어야 하는 것을 나타내기 위한 것이다. 예열 시간 내에 제2 온도가 얻어지지 않으면, 출력 전력이 너무 낮거나 가열 프로브가 종양의 경계에 더 가깝게 이동되어야 할 수 있다.
- [0047] 본 개시의 일부 실시예에서, 사전정의된 정의된 시간 범위의 예열 시간 밖에서 사전정의된 최대 온도 및/또는 사전정의된 목표 온도에 이르면 제어 유닛은 광원을 불활성화하도록 구성된다. 따라서 실시예는 환자를 탄화로 부터 또는 가열 프로브의 파손에 의해 일어나는 위험으로부터 자동으로 보호한다. 추가로, 사전정의된 최대 온도 및/또는 사전정의된 목표 온도에 이르면 광원을 불활성화함으로써 종양 항원의 응고/변성이 회피된다. 사전 정의된 시간 범위는 바람직하게는 5 내지 15분 사이일 수 있다.
- [0048] 또한, 치료 중에 온도가 너무 높으면 레이저가 자동으로 스위치 오프되거나(switched off) 차단될 수 있다. 온도가 적절한 수준으로 낮아질 때, 레이저는 다시 자동으로 스위치 온될(switched on) 수 있다.
- [0049] 본 개시의 일부 실시예에서, 적어도 가드 열 센서 부재가 위험 장기에 인접하여 배치될 수 있다. 가드 열 센서 부재에 의해 측정된 온도는 민감 영역 또는 위험 장치의 손상을 회피하는 데 사용될 수 있다.
- [0050] 본 개시의 일부 실시예에서, 장치는 열 센서 부재와 가열 프로브를 배치하고 고정하기 위한 템플릿을 포함한다.
- [0051] 본 개시의 일부 실시예에서, 발광 영역은 방출된 빛을 확산하도록 적응된다.
- [0052] 본 개시의 일부 실시예에서, 제1 및 제2 열 센서 부재의 적어도 하나의 센서 영역은 발광 영역의 깊이에 배치될 수 있다.
- [0053] 본 개시의 일부 다른 양상에 따르면, 여기에서 개시된 장치의 제어 유닛과 같은 컴퓨터에 의해 처리되는 컴퓨터 프로그램을 수록한 컴퓨터-판독가능 매체가 개시된다. 컴퓨터 프로그램은 다수의 코드 세그먼트를 포함한다.
- [0054] 가열 프로브에 인접한 제1 열 센서 부재에 의해 측정된 제1 온도 값 및/또는 치료 병변의 경계 내부 또는 외부의 제2 열 센서 부재로부터 온도를 얻는 단계를 위한 코드 세그먼트가 제공된다.
- [0055] 예열 시간 동안, 치료 병변 내로 간질 삽입되는 가열 프로브에 연결되는 광원의 전력 출력을 제어하는 단계를 위한 코드 세그먼트가 제공된다.
- [0056] 치료 시간 동안, 제1 온도가 최대 온도를 넘지 않고 및/또는 제2 온도가 목표 온도를 유지하고 및/또는 제3 온도가 목표 온도를 유지하도록 전력 출력을 제어하는 단계를 위한 코드 세그먼트가 제공된다.
- [0057] 개시된 컴퓨터-판독가능 매체의 일부 실시예에서, 예열 시간 외부 전 또는 후에 최대 온도 및/또는 목표 온도에 이르면 경고 및/또는 전력 출력의 스위칭 오프를 제공하는 단계를 위한 추가의 코드 세그먼트가 저장된다.
- [0058] 본 개시의 다른 양상에 따르면, 적어도 종양 일부를 포함하는 치료 병변의 열치료에 의하여 항종양 면역학적 응답을 얻는 방법이 개시된다. 방법은, 작동 중에, 제1 온도가 200℃ 이하이고, 치료 병변과 주변 조직 사이의 경계에서의 제 2 온도가 50 내지 55℃ 사이이도록 측정된 제1 온도에 기반하여 광원의 전력 출력을 제어하는 단계를 포함한다.
- [0059] 본 개시의 일부 실시예에서, 방법은 치료 병변 내에서 간질적으로 가열 프로브에 의해 종양 일부를 가열하는 단계를 포함한다.
- [0060] 본 개시의 일부 실시예에서, 방법은 가열 프로브에 인접하여 제1 온도를 측정하는 단계를 포함한다.
- [0061] 개시된 방법의 일부 실시예에서, 방법은 경계 외부 2-7mm 거리에서 제3 온도를 측정하는 단계를 포함한다. 제3 온도는 바람직하게는 44 내지 48℃ 사이이다.

- [0062] 개시된 방법의 일부 실시예에서, 경계 내부 2-7mm 거리에서 온도를 측정하는 단계, 및 경계 외부 2-7mm 거리에서 44 내지 48℃ 사이의 주변 조직의 제3 온도가 유지되고 및/또는 측정된 온도에 기반하여 경계에서의 제2 온도를 추정하는 단계를 포함한다.
- [0063] 본 발명의 다른 구현에는 종속항에서 정의되며, 여기에서 본 발명의 부차적이고 뒤이은 양상에 대한 특징이 필요한 변경을 가하여 첫번째 양상에 대해 존재한다.
- [0064] 본 명세서에서 사용될 때 "포함하다/포함하는(comprises/comprising)"의 용어는 기술된 특징, 정수, 단계 또는 구성요소의 존재를 나타내기 위하여 사용된 것일 뿐 하나 또는 그 이상의 다른 특징, 정수, 단계, 구성요소 또는 그 그룹의 존재 또는 부가를 제외하고자 하는 것이 아님이 강조되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0065] 본 개시를 예시하는 이들 및 다른 양상, 특징 및 이점들은 첨부된 도면을 참조하여 이루어진 이하의 본 발명의 실시예의 상세한 설명으로부터 명백하며 명료하게 될 것이다.
- 도 1은 종양의 열치료에 의한 면역 응답을 얻기 위한 예시적인 장치에 대한 개략도이다.
- 도 2는 장치의 예시적인 셋업의 개략도이다.
- 도 3a, 3b, 3c 및 3d는 예시적인 치료 병변 및 가열 프로브와 열 센서 부재의 배치의 개략도이다.
- 도 4a 및 4b는 가열 프로브의 실시예 및 가열 프로브와 연관된 열 센서 부재의 배치의 개략도이다.
- 도 5는 가열 프로브와 연관된 다중-센서 열 센서 부재의 실시예의 개략도이다.
- 도 6은 가열 프로브 주위의 조직 내의 열 분포의 실시예의 개략도이다.
- 도 7은 종양의 열치료에 의한 면역 응답제어 방법을 예시하는 흐름도이다.
- 도 8은 종양의 열치료에 의한 면역 응답제어 방법을 예시하는 흐름도이다.
- 도 9는 레이저 출력 및 가열 프로브 오프 치료 병변 외부의 열 사이의 관계의 실시예를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0066] 첨부된 도면을 참조하여 본 개시의 특정한 실시예가 설명될 것이다. 그러나, 이 개시는 많은 다른 형태로 구현될 수 있으며 여기에 나타난 실시예에 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다. 오히려, 이들 실시예는 본 개시가 철저하고 완전해지도록 그리고 본 개시의 범위를 이 분야의 기술자에게 충분히 전달할 수 있도록 제공된 것이다. 첨부된 도면 내에서 예시된 실시예의 상세한 설명에서 사용된 용어는 본 개시를 제한하고자 의도하지 않는다. 도면에서, 유사한 번호는 유사한 구성요소를 나타낸다.
- [0067] 이하의 설명은 적어도 종양 일부를 포함하는 치료 병변의 열치료를 제어하기 위한 장치, 방법 및 컴퓨터 상에서 구현되는 컴퓨터 소프트웨어에 적용될 수 있는 실시예에 초점을 맞춘 것이다. 특히, 본 개시는 적어도 종양 일부의 열치료에 의한 항종양 면역학적 응답을 얻기 위한 장치, 방법 및 컴퓨터 상에서 구현되는 컴퓨터 소프트웨어에 관한 것이다. 그러나, 본 발명은 이러한 응용에 제한되지 않으며 종양의 열치료 처치의 다른 영역에 적용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0068] 도 1에 따른 실시예에서, 종양의 열치료에 의해 면역 응답을 얻는 예시적인 장치, 즉, 면역자극 레이저 열치료 장치에 대한 개략적인 도시가 제공된다.
- [0069] 도시된 장치(1)는 디스플레이와 같은 출력 유닛 및 키보드, 마우스 및/또는 터치스크린(도 1에는 도시되지 않음)과 같은 입력 유닛을 갖는 메인 유닛(50)을 포함한다. 메인 유닛(50)은 또한 레이저 발생기와 같은 열원의 전력 출력을 제어하고 조정하는 제어 유닛(51)을 더 갖는다. 제어 유닛은 펌프 유닛(52)과 레이저 광원과 같은 적어도 하나의 레이저 발생기(53)에 연결된다. 대안적으로, 또는 추가적으로, RF 및 마이크로파 원과 같은 다른 열원이 사용될 수도 있다.
- [0070] 펌프 유닛(52) 및 레이저 발생기(53)는 간질 삽입될 수 있는 가열 프로브(10)에 연결될 수 있다. 가열 프로브(10)는, 예를 들면, 냉각 카테터(도 1에는 도시되지 않음) 내로 삽입되는 광섬유를 포함한다. 냉각 카테터는 냉각액과 같은 유체가 냉각 카테터 채널의 내외로 순환할 수 있도록 허용하는 펌프 유닛(52)의 펌프에 연통되어, 가열 프로브(10)를 냉각한다.

- [0071] 내부 냉각 시스템의 목적은 가열 프로브의 표면에서 심한 열을 피하기 위하여 가열 프로브를 냉각하는 것이다. 프로브가 파손되도록 손상시킬 수 있는 탄 부분이 프로브 상에 생기는 것의 위험은 내부 냉각 시스템 덕분에 적어도 유리하게 줄어들거나 회피된다.
- [0072] 가열 프로브(10)의 선단 가까이에 치료 병변의 가열을 위하여 광섬유로부터의 빛을 방출하는 발광 영역이 있다. 병변의 가열을 위하여 가열 프로브(10)의 작동으로 그 방출 영역으로부터, 실시예에서는 특정 전력의 빛으로, 에너지가 방출된다. 프로브는 바람직하게는 치료 병변과 병치되거나 적어도 치료 병변에 위치된다. 치료 병변은 치료할 종양의 적어도 일부를 포함한다. 종양의 포함되는 일부는 종양을 둘러싸는 건강한 조직에 인접하는 경계를 갖는다. 추가로, 가열 프로브는 방출 영역으로부터 확산 광을 방출할 수 있다. 확산 광은 광섬유의 원단에 광 확산기를 설치함에 의하여 제공될 수 있다.
- [0073] 도시된 실시예에는 단지 하나의 가열 프로브(10)가 나타나 있지만, 치료될 종양의 크기 및 모양에 따라 하나 이상의 가열 프로브가 사용될 수 있다.
- [0074] 가열 프로브(10)에 부가하여, 장치(1)는 가열 프로브(10)의 방출 영역 근처의 온도를 측정하기 위하여 고온 프로브와 같은 제1 열 센서 부재(20)를 포함할 수 있다. 제1 열 센서 부재(20)는 제어 유닛(51)에 연결된다.
- [0075] 제1 열 센서 부재(20)를 가열 프로브(10) 외부에 배치하는 대신, 제1 열 센서 부재(20)가 가열 프로브(10)의 채널 내에 배치될 수 있다. 이에 따라 열 센서 부재(20)를 위한 별도의 천공(puncturing) 위치가 유리하게 회피될 수 있다.
- [0076] 제1 열 센서 부재(20)의 목적은 가열 프로브(10) 주위 종양 조직의 탄화(carbonization)의 위험을 방지 또는 최소화하는 것이다. "주위(around)" 용어는 "인접한(adjacent to)" 및/또는 "병치(in apposition with)"를 의미한다. 탄화는 종양의 치료에 부정적인 영향을 주거나 가열 프로브를 손상시킬 수 있어, 피해야만 한다. 또한, 조직의 탄화는 박테리아 감염 또는 조직 농양과 같은 부정적 효과의 위험을 증가시킬 수 있다. 또한, 고온은 또한 가열 프로브(10)의 재료를 손상시켜 가열 프로브(10)가 파손되도록 하여 냉각 시스템의 누설을 일으킬 수 있다. 가열 프로브의 파손은 또한 치료 부위에 잠재적 독성 효과를 갖는 이물질의 증착을 가져올 수 있다. 이들 영향은 적어도 제공되는 제1 열 센서 부재(20)에 의하여 효과적으로 회피된다.
- [0077] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 일부 조건 하에서는, 제1 열 센서 부재(20)에 의해 측정되는 온도가 치료 병변으로부터 일정 거리의 조직의 온도 또는 적어도 종양 일부와 주위의 건강한 조직 사이의 경계에서의 온도를 추정하는 데 사용될 수 있다. 이는 컴퓨터 시뮬레이션(즉, Monte Carlo, 유한요소법 또는 광학 특성 기반의 광선 추적) 수행에 의해 온도 기울기, 예를 들면, 밀리미터 당 온도 변화량을 얻는 것에 의해 이루어질 수 있다. 대안적으로 및/또는 부가적으로, 일부 실시예에서, 온도 기울기를 추정하기 위하여 기지의 거리 간격의 다수의 측정 지점을 갖는 제1 열 센서 부재(20)가 사용될 수도 있다.
- [0078] 제1 열 센서 부재(20)에 대해 부가적으로 및/또는 대안적으로, 일부 실시예에서, 마스터 프로브와 같은 제2 열 센서 부재(30)가 정의된 치료 병변의 경계 수 mm 외부 주위 조직에 배치될 수 있다. 따라서, 치료 병변에 의해 포함되는 종양 일부 외부의 주위 조직의 온도가 치료되는 암에 대한 효과적인 항종양 면역학적 효과를 얻기 위하여 제어될 수 있다.
- [0079] 제1 및/또는 제2 열 센서 부재에 대해 부가적으로 및/또는 대안적으로, 일부 실시예에서, 다른 열 센서 부재, 또는 다수의 이러한 열 센서 부재가 가드 열 센서 부재(40)로 사용될 수 있다. 가드 열 센서 부재(40)는 열로 인한 손상을 방지하기 위하여 장기의 민감한 영역의 근접 부위에 예방조치로서 배치될 수 있다. 민감 영역은 치료 병변의 내부나 병변 외부의 임의의 곳일 수 있다.
- [0080] 제1 열 센서 부재(20), 제2 열 센서 부재(30), 및 가드 열 센서 부재(40)의 온도 측정용 센서는, 예를 들면, 서미스터(thermistors), 열전쌍(thermocouples) 또는 섬유 브래그 격자(fiber bragg gratings, FBG)일 수 있다.
- [0081] 또는, 온도를 간접적으로 측정하기 위하여 천공 프로브를 사용하는 대신, 종양이 레이저원 기반 광섬유를 포함하는 것과 같은 간질 배치된 가열 프로브로 가열되는 동안 자기 공명 영상(Magnetic resonance imaging, MRI)이 온도를 측정하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0082] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 일부 실시예에서, 열 센서 부재(20, 30, 40) 중 임의의 것이 단일 측정 지점을 가질 수 있거나 다수의 지점에서 측정하기 위한 다중 센서일 수 있다.
- [0083] 도시된 열 센서 부재(20, 30, 40)와 같은 제공된 센서 부재로부터 측정된 온도는 예를 들면 피드백 시스템에 의하여 레이저원(laser source)의 전력을 조정함에 의하여 레이저 발생기(53)의 전력 출력을 조정하는 제어 유닛

(51)에 입력으로 사용된다.

- [0084] 임의의 측정 지점에서의 온도가 소정 온도 값을 넘으면, 제어 유닛(51)은 레이저 발생기(53)의 전력 출력을 감소시킬 수 있다. 또는, 제어 유닛(51)은 레이저 발생기(53)를 불활성화할 수 있다.
- [0085] 임의의 측정 지점에서의 온도가 소정 온도 값 이하가 되면, 제어 유닛(51)은 레이저 발생기(53)의 전력 출력을 증가시킬 수 있다. 또는, 제어 유닛(51)은 레이저 발생기(53)가 이전에 불활성화되었다면 이를 활성화할 수 있다.
- [0086] 소정 온도는 단일의 최대 또는 목표 값일 수 있다. 또는, 소정 온도는 위 또는 아래 문턱 온도를 갖는 범위일 수 있다.
- [0087] 출력 전력의 조정은 제어 유닛(51)에 의해 자동으로 수행될 수 있다. 이는, 예를 들면, 제어 유닛(51)의 소프트웨어 내에 구현된 제어 알고리즘에 의해 수행될 수 있다. 대안적으로 및/또는 부가적으로, 제어 유닛(51)은 레이저 발생기(53)의 전력 출력을 수동으로 설정 및/또는 조정하도록 의사에게 알리는 것과 같은 알람을 제공할 수 있다.
- [0088] 제1 열 센서 부재(20)에 의해 측정되는, 가열 프로브(10), 즉 고온 프로브에 인접하여 설정되는 최대 온도는 두 가지 주요한 특성에 의존한다. 첫째는 가열 프로브(10)의 재료 특성이다. 소정 최대 온도는 가열 프로브의 파손을 방지하도록 설정되어야 한다. 주요한 쟁점은, 냉각 프로브의 재질에 따라, 프로브가 가열 프로브(10)의 파손을 일으키는 열에 의해 녹거나 약해질 수 있다는 점이다. 다른 문제는 가열 프로브 내를 순환하는 유체가 증발하여 팽창할 수 있다는 점이다. 이에 따라 내부 압력이 프로브의 파손을 일으킬 수 있다. 예를 들면, 냉각 카테터 내에서 어떤 플라스틱이 사용되면, 온도는 160℃와 같이, 170℃를 넘지 않아야 한다. 반면, 일부 유리 재질은 훨씬 더 높은 온도에 노출되어도 견딜 수 있다. 냉각 카테터 내의 유체에 대하여, 최대 온도는 채널의 크기, 펌프 속도, 냉각액의 열 상수, 최대 전력 출력 및 레이저에 의해 사용되는 파장의 흡수계수와 같은 요소들에 의존한다. 최대 출력은 레이저 발생기뿐 아니라 방출 영역의 크기에 의해서도 제한된다. 가열 프로브의 방출 영역은 바람직하게는 길이가 5 내지 30mm 사이이다.
- [0089] 열을 생성하기 위하여 조사되는 조직에 적합하게 흡수되지만 한다면 파장은 임의의 파장일 수 있다. 바람직하게는, 파장은 가열 프로브 가까이에서는 높은 침투, 즉 낮은 흡수를 가져야 한다. 에너지의 너무 높은 흡수는 가열 프로브 주위에서 전달되는 열과 온도를 매우 빠르게 증가시킬 수 있으며, 따라서 치료 병변에 의해 포함되는 적어도 종양 일부의 경계에서 충분한 에너지를 전달하지 않을 수 있다. 충분한 에너지가 제공되지 않으면, 발생한 열은 면역 응답을 제공하지 않을 수 있다. 예를 들면 적합한 흡수를 갖는 파장은 700 내지 1300nm, 900 내지 1100nm, 1064 nm 와 같이 가시광 또는 근적외선 파장 영역에서 발견될 수 있다. 또한, 당업자에게 공지된 바와 같이, 빛의 산란이 조직 내에서 에너지가 전달되는 방법에 있어서 역할을 할 수 있다.
- [0090] 두번째로, 가열 프로브(10)에 인접한 최대 온도는 환자에 대한 위험을 낮추면서 동시에 최적 항종양 면역학적 응답과 같이 최적의 치료를 제공하는 값으로 설정되어야 한다. 최대 온도는 열 치료 동안 프로브 주위의 조직의 탄화를 일으키지 않는 값으로 설정되어야 한다. 또한, 전체 치료 시간에 따라, 탄화의 위험을 최소화하기 위해서 다른 온도가 요구될 수도 있다. 가열 프로브(10)에 인접한 최대 온도에 영향을 주는 다른 요소는 종양의 형태, 종양 또는 정의된 치료 병변의 크기, 및/또는 조직의 광학 특성이 될 수 있다.
- [0091] 의학적인 관점에서, 조직 내의 최대 온도를 제한하는 것이 유리하다. 최대 온도는 냉각된 가열 프로브(10)의 방출 영역으로부터 약 2 내지 5mm 떨어져서 도달될 수 있다. 이에 따라 제1 열 센서 부재(20)의 적어도 하나의 센서가 가열 프로브의 방출 영역의 중앙 측면으로 또는 방출 영역에 가까운, 예를 들면, 선단(316)에 가까운 다른 위치에 이 거리 범위 내에 바람직하게 배치된다.
- [0092] 바람직하게는, 제1 열 센서 부재(20)에 의해 측정되는 가열 프로브(10)에 인접한 최대 온도는, 예를 들면, 박테리아 염증 또는 조직 내 농양을 일으킬 수 있는, 탄화의 위험을 최소화하기 위하여 200℃ 이하로 유지되어야 한다. 동시에 종양 일부의 경계에서 목표 온도에 도달할 수 있도록 가열 프로브(10)에 인접하여 최대 온도는 충분히 높아야 한다. 부가적으로 및/또는 대안적으로 최대 온도는 치료 병변의 설정된 경계로부터 정의된 거리에서 목표 온도가 얻어질 수 있도록 충분히 높아야 한다. 이 목표 온도는 제2 열 센서 부재(30)에 의해 측정될 수 있다.
- [0093] 바람직하게는, 목표 온도는 50 내지 55℃ 사이이며 항종양 면역학적 응답을 얻기 위하여 치료 병변에 의해 포함되는 적어도 종양 일부의 경계에서 제공되어야 한다. 너무 낮은 온도는 긴 치료 시간을 필요로 한다. 더 긴 치료 시간은 치료될 환자가 위험 및 합병증에 노출되도록 할 수 있다. 대부분의 종양 유형에 대하여 최대 온도는

경계에서 바람직한 온도를 제공할 수 있도록 하기 위하여 바람직하게는 60℃ 이상이다. 바람직하게는 가열 프로브(10)에 인접한 최대 온도는, 탄화를 최소화하고, 이에 따라 치료 후 환자의 회복을 개선하고 염증 및 조직 농양과 같은 부정적 효과의 위험을 줄이기 위하여 170℃, 160℃, 150℃와 같이 200℃ 이하이어야 한다. 또한, 150℃를 넘지 않는 것은 또한 가열 프로브(10) 내에 재료의 약화 또는 냉각액의 증발로 인한 파손의 위험 없이 대부분의 재료가 사용되는 것을 허용한다. 가열 프로브의 파손은 또한 치료 부위에 이물질의 증착을 가져올 수 있다. 또한, 일부 재료는 고온에서 잠재적으로 독성 효과를 가질 수 있다.

[0094] 대안적으로 및/또는 부가적으로, 가열 프로브에 인접한 최대 온도는 근치 또는 비근치 치료를 원하는지에 따라 더 높은 또는 더 낮은 온도로 설정될 수 있다. 근치 치료는 종양의 파괴를 위하여 더 높은 온도를 요구할 수 있는 한편 비근치 치료는 종양이나 주위 민감 영역의 파괴를 피하기 위하여 더 낮은 온도를 요구할 수 있다.

[0095] 적어도 종양 일부의 경계 또는 치료 병변의 경계로부터 일정 거리에서 온도를 모니터링하는 것은 제2 열 센서 부재(30)에 의해 수행될 수 있다. 제2 열 센서 부재(30)-예를 들면 마스터 프로브-는 치료 병변의 설정된 경계 외부 2 내지 5mm와 같은, 2-7mm에 배치될 수 있다. 거리의 선택은 종양 및 주위 조직의 특성에 의존한다. 제2 열 센서 부재(30)에서의 목표 온도는 국소적 근치 및 항종양 면역학적 응답을 얻기 위하여 44 내지 48℃의 범위일 수 있다. 항종양 면역학적 응답을 얻기 위한 이 위치에서의 바람직한 온도는 약 46℃이다.

[0096] 항종양 면역학적 응답을 얻으면서 환자의 위험을 최소로 유지하기 위하여, 20 내지 60분 사이인 치료 시간 동안 목표 온도는 안정적으로 유지되어야 한다. 바람직하게는 치료 시간은 약 30분이어야 한다. 치료 시간을 시작하기 전에, 목표 온도에 도달하여야 한다. 이 예열 단계 동안, 적어도 종양 일부의 경계 또는 제2 열 센서 부재(30)에서 적절한 온도가 얻어질 때까지 레이저 출력이 조정된다. 목표까지의 시간은 상술한 것과 동일한 파라미터, 예를 들면, 최대 전력 출력 및 다른 조직과 다른 환자 사이의 광학 계수에 따라 5 내지 10분 사이와 같이 5 내지 15분 사이가 걸릴 수 있다.

[0097] 제1 열 센서 부재(20)에서 사전정의된 최대 온도에 도달하고 너무 빨리 초과하면, 이는 가열 프로브(10) 근처의 출혈을 나타내는 것일 수 있다. 가열 프로브(10) 가까이의 출혈은 최대 온도의 조정을 요구하거나 또는 치료가 중단되어야 할 수 있다. 예열 시간 내에 제2 열 센서 부재(30)에서 목표 온도에 이르지 못하면 제1 열 센서 부재(20)에서의 최대 온도가 증가되어야 할 수 있다. 또는, 예를 들면, 치료 병변의 크기가 너무 크게 설정된 경우에는 치료가 중단되어야 할 수 있다.

[0098] 일부 실시예에서, 가열 프로브(10) 근처의 제1 온도가 너무 빠르게 증가하는 것 때문에 치료가 중단되거나 주변 조직 내의 제2 온도에 도달하지 않을 때, 가열 프로브(10)와 제1 열 센서(20)는 재배치되고 예열이 반복될 수 있다.

[0099] 추가로, 일부 실시예에서 치료 병변 내부 또는 외부의 적어도 하나의 민감 영역을 보호하기 위하여 적어도 하나의 가드 열 센서 부재(40)가 사용될 때, 측정된 온도는 또한 제어 유닛(51)으로의 피드백에 사용될 수 있다. 따라서 출력 전력이 민감 영역에 손상을 일으킬 수 있는 온도를 넘지 않도록 조정되어야 할 수 있다. 피부 표면 가까이의 종양을 치료할 때, 가드 열 센서는 피부를 열 손상으로부터 보호하기 위하여 피부 표면에 배치될 수 있다.

[0100] 도 2a는 열치료에 의하여 항종양 면역학적 응답을 얻기 위한 장치(100) 셋업의 실시예를 도시하고 있다. 메인 유닛(150)은 디스플레이(160), 키보드 또는 마우스와 같은 입력 유닛(165)을 포함한다. 대안적으로 및/또는 부가적으로, 터치스크린과 같이 디스플레이(160)가 또한 입력 유닛일 수 있다. 메인 유닛(150)은 도시되지 않은 제어 유닛, 펌프 유닛(152), 및 도시되지 않은 광 발생기를 더 포함한다. 메인 유닛(150)으로 광섬유(111)를 통해 가열 프로브(110)가 연결된다. 광섬유(111)는 메인 유닛(150) 내의 광 발생기에 연결될 수 있다. 또한, 가열 프로브(110)는 두 개의 튜브(112)로 펌프 유닛(152)에 연결되어 가열 프로브(110) 내의 냉각액을 펌핑 및 순환할 수 있다. 가열 프로브(110)는 예를 들면 신체 장기(170) 내에 위치한 종양(180) 내로 간질 삽입될 수 있다. 도시된 실시예에서, 치료 병변은 종양과 같은 크기이다.

[0101] 가열 프로브(110)에 인접하여 제1 열 센서 부재(120)가 배치된다. 측정된 제1 온도는 조직의 탄화와 가열 프로브(110)의 파손을 모두 막기 위하여 제어 유닛(51)에서 레이저의 출력을 조정하기 위한 피드백으로 사용될 수 있다. 부가적으로 및/또는 대안적으로 측정된 제1 온도는 제어 유닛(51)에서 가열 프로브(110) 내를 순환하는 냉각액의 냉각을 조정하기 위한 피드백으로 사용될 수 있다.

[0102] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 일부 실시예에서, 치료 병변의 경계 외부의 주위 조직 내의 제2 온도를 측정하기 위하여 제2 열 센서 부재(130)가 사용될 수 있다. 측정된 제2 온도는 제어 유닛(51)에서 레이저의 출력을 조

정하기 위한 피드백으로 사용될 수 있다. 부가적으로 및/또는 대안적으로, 측정된 제2 온도는 제어 유닛(51)에서 가열 프로브(110) 내를 순환하는 냉각액의 냉각을 조정하기 위한 피드백으로 사용될 수 있다. 측정된 제2 온도는 치료 동안 적절한 온도를 유지하고 따라서 치료된 종양에 대한 면역 응답을 얻기 위하여 레이저의 출력을 조정하기 위한 피드백으로 사용될 수 있다.

[0103] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 일부 장기에는 열에 노출되지 않아야 하거나 근접 조직이 가열되지 않아야 하는 민감 영역(190)이 있을 수 있다. 이러한 민감 영역(190)을 보호하기 위하여, 가드 센서 부재(140)가 민감 영역(190) 가까이 배치될 수 있다. 가드 센서 부재(140)에서 측정된 온도는 제어 유닛에서 레이저의 출력을 조정하기 위한 피드백으로 사용될 수 있으며, 따라서 민감 영역(190)의 온도를 낮춘다.

[0104] 의사가 가열 프로브(110) 및 제1 및/또는 제2 열 센서 부재(120, 130)를 배치하는 것을 돕기 위하여 템플릿이 사용될 수 있다. 템플릿은 예를 들면 초음파와 같은 영상 안내를 이용하여 종양을 조사한 후에 제공될 수 있다.

[0105] 도 3a 내지 3c는 치료 병변을 설정하여 선량 측정(dosimetry)을 계획하는 다른 실시예들을 도시하고 있다. 선량 측정 계획은 종양 크기, 형태 또는 주변의 민감 장기에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 항종양 면역학적 응답이 얻어질 수 있도록 전체 종양을 동시에 파괴하는 근치 치료를 위한 선량 측정이 계획될 수 있다. 대안적으로, 치료는 종양 일부의 조직 파괴에 추가하여 항종양 면역학적 응답이 얻어질 수 있는 비근치적인 것일 수 있다. 대안적으로, 비근치 치료는 조직 파괴가 없거나 최소한으로 하면서 단지 항종양 면역학적 응답만을 가져오는 것일 수 있다.

[0106] 도 3a는 전체 종양이 사전정의된 치료 병변에 포함될 수 있으며 치료될 수 있도록 허용하는 크기의 종양(280)의 단면도를 나타낸다. 전체 종양을 치료할 수 있도록 하기 위하여, 종양의 직경은 직경 3cm와 같이, 바람직하게는 직경 6cm 이하이다. 이에 따라 치료 병변(285)은 도 3a에 도시된 바와 같이 종양의 크기와 대략 일치할 수 있다. 종양(280) 경계에 대한 치료 병변(285)의 근사는 도 3a에 도시된 바와 같이 영상화된 종양(280)의 단면의 크기에 원형 또는 타원형을 맞추어 수행될 수 있다. 이 도시에서, 이러한 맞추어진 형태는 종양의 전체 경계를 근사할 수 있으며, 따라서 전체 종양이 치료 병변에 의해 포함된다. 또는, 종양(280)이 구 또는 3축 타원체와 같이 3D 체적으로 근사될 수 있다. 다른 대안으로는 예를 들면 다항식(polynomials) 또는 스플라인(splines)을 이용하여 종양의 경계를 맞출 수도 있다.

[0107] 근사된 치료 병변(285) 내부에 가열 프로브(210)가 간질 삽입된다. 추가로, 제1 열 센서 부재(220)가 가열 프로브에 인접하여 간질 삽입될 수 있다. 일부 실시예에서, 각각 연관되어 인접하게 배치된 열 센서 부재를 갖는 부가적인 가열 프로브가 종양의 다른 위치에 배치될 수 있다. 또는 더 큰 종양을 열 치료하기 위하여 하나 이상의 가열 프로브가 사용될 수도 있다.

[0108] 제1 열 센서 부재(220)에 부가적으로 및/또는 대안적으로 제2 열 센서 부재(230)가 치료 병변(285)의 경계 외부 2 내지 7 mm 사이 거리의 조직 내에 삽입될 수 있다.

[0109] 또는, 일부 실시예에서, 정의된 치료 병변(285)이 설정된 종양(280)의 경계와 동일한 경계를 가질 때, 제2 열 센서 부재(230)가 종양(280)의 경계 외부 2 내지 7 mm 사이 거리의 조직 및 주변 조직 내에 삽입될 수 있다.

[0110] 도 3b는 종양이 너무 크거나 종양(280)에 너무 가까운 민감 영역(290) 때문에 전체 종양의 치료가 적합하지 않은 종양(280)을 도시하는 단면도이다. 이러한 경우에는, 사전정의된 치료 병변이 종양(280)의 일부(283)만을 포함할 수 있다. 이 경우 면역학적 응답이 얻어질 수 있는 경계(284)가 설정되어야 한다. 이는 도 3b에 도시된 바와 같이, 영상화된 종양(280)의 단면에 적합한 크기의 원형 또는 타원형을 맞추어 수행될 수 있다. 도시된 바와 같이, 치료 병변의 경계(284)의 일부는 종양의 경계(282)의 일부와 중첩된다. 면역학적 응답을 제공하기 위한 조건을 최적화하기 위하여 치료 병변의 경계(284)에 의해 근사되는 종양의 경계(282)가 최대한 커야 한다. 이는 항원의 기폭(triggering)에 의해 얻어지는 항종양 면역학적 응답 효과가 치료 병변에 의해 포함되는 종양 일부(283)와 주변 조직 사이의 종양 경계(282)의 계면에서 얻어지기 때문이다.

[0111] 또는, 치료 병변이 구 또는 3축 타원체와 같이 3D 체적으로 근사될 수 있다. 다른 대안으로는 예를 들면 다항식 또는 스플라인을 이용하여 치료 병변의 경계(284)를 종양 경계(282)에 근사할 수도 있다.

[0112] 민감 영역(290)이 종양(280)에 너무 가깝기 때문에 전체 종양의 치료가 적합하지 않을 수 있다. 치료 병변은 도 3b에 도시된 바와 같이 민감 영역(290)으로부터 충분히 멀리 떨어지도록 선택될 수 있다.

[0113] 근사된 치료 병변 내부에 가열 프로브(210)가 간질 삽입된다. 추가로, 제1 열 센서 부재(220)가 가열 프로브에 인접하여 간질 삽입될 수 있다. 또는, 일부 실시예에서, 각각 연관되어 인접하게 배치된 제1 열 센서 부재를 갖

는 추가적인 가열 프로브가 사용될 수 있다.

- [0114] 제1 열 센서 부재(220)에 추가적으로 및/또는 대안적으로 제2 열 센서 부재(230)가 치료 병변의 경계(284) 외부 2 내지 7 mm 사이의 거리에 삽입될 수 있다.
- [0115] 또는, 일부 실시예에서, 정의된 치료 병변이 설정된 종양 부분(283)의 경계(282)와 동일한 경계(284)를 가질 때, 제2 열 센서 부재(230)가 종양 부분(283)의 경계(282) 외부 2 내지 7 mm 사이의 거리의 조직 내에 삽입될 수 있다.
- [0116] 다른 대안은 더 큰 종양 부분을 포함하기 위하여 하나 이상의 치료 병변을 정의하는 것이다. 각각의 정의된 치료 병변은 자신의 가열 프로브와, 그에 연관된 인접한 제1 열 센서 부재 및 제2 열 센서 부재를 갖는다.
- [0117] 도 3c는 불규칙한 형태의 종양(280)을 도시한다. 이 실시예에서 사전정의된 치료 병변(287)은 근처 치료를 위한 것과 같이 전체 종양을 포함하도록 정의된다. 면역학적 응답을 제공하기 위한 조건을 최적화하기 위하여 가능한 많은 종양 경계가 치료 병변의 경계와 중첩하거나 인접하도록 종양의 설정된 경계가 치료 병변의 경계에 의해 근사된다.
- [0118] 근사된 치료 병변 내부에 가열 프로브(210)가 간질 삽입된다. 추가로, 제1 열 센서 부재(220)가 가열 프로브에 인접하여 간질 삽입될 수 있다. 또는, 일부 실시예에서, 각각 연관되어 인접하게 배치된 제1 열 센서 부재를 갖는 추가적인 가열 프로브가 사용될 수 있다.
- [0119] 제1 열 센서 부재(220)에 추가적으로 및/또는 대안적으로 제2 열 센서 부재(230)가 치료 병변(287)의 경계 외부 2 내지 7 mm 사이의 거리에 삽입될 수 있다.
- [0120] 또는, 일부 실시예에서, 정의된 치료 병변(287)이 설정된 종양(280) 일부의 경계와 동일한 경계를 가질 때, 제2 열 센서 부재(230)가 종양(280)의 경계 외부 2 내지 7 mm 사이의 거리의 조직 내에 삽입될 수 있다.
- [0121] 다른 대안은 더 큰 종양 부분을 포함하기 위하여 하나 이상의 치료 병변을 정의하는 것이다. 각각의 정의된 치료 병변은 자신의 가열 프로브와, 그에 연관된 인접한 제1 열 센서 부재 및 제2 열 센서 부재를 갖는다.
- [0122] 도 3a 내지 3c에 도시된 배치에 추가하여, 하나 이상의 제2 열 센서 부재(230)가 치료 병변의 경계 및/또는 종양의 경계 외부 2 내지 7 mm 사이의 거리의 다른 위치에 삽입될 수 있다.
- [0123] 추가로, 민감 영역(290)이 종양 또는 치료 병변 가까이에 존재하는 실시예에서, 가드 열 센서 부재(240)가 민감 영역(290) 가까이에 배치될 수 있다.
- [0124] 도 3d에 사전정의된 치료 병변에 관련된 치료 체적(286)의 실시예가 도시된다. 치료 체적(286)은 제2 열 센서 부재(230), 즉 마스터 프로브의 위치(231)로부터 가열 프로브(210)의 방출 영역(213)까지의 거리(232)와 방출 영역의 길이에 의해 결정될 수 있다.
- [0125] 일부 실시예에서, 가열 프로브(210)에 인접한 제1 열 센서 부재, 즉 고온 프로브만이 사용된다. 치료 체적(286)은 온도가 44-48℃의 범위, 바람직하게는 46℃인 치료 병변 외부의 위치를 계산함에 의하여 추정될 수 있다. 이는 조직의 기지의 광학 특성과 제1 열 센서 부재에서 측정된 온도를 결합하여 사용한 시뮬레이션이나 계산을 이용하여 수행될 수 있다. 시뮬레이션이나 계산은, 예를 들면, Monte Carlo, 유한요소법 또는 광선추적(ray tracing) 기반일 수 있다. 제1 열 센서 부재가 서로 떨어진 다수의 센서를 갖추고 있으면, 측정된 온도는 열 기울기를 계산하는 데 사용되어 온도가 44-48℃의 범위 내, 바람직하게는 46℃인 치료 병변 외부의 위치를 추정할 수 있다.
- [0126] 도 3a 내지 3d에 도시된 실시예에 추가적으로 및/또는 대안적으로, 제2 열 센서 부재(230)가 치료 병변의 내부 2-7 mm에 배치될 수 있다. 치료 병변 내부의 온도를 측정함으로써, 치료 병변과 주위 조직 사이의 경계에서의 제2 온도가 계산에 의해 추정될 수 있다. 대안적으로 및/또는 추가적으로, 일부 실시예에서, 치료 병변 내부 2 내지 7 mm의 이 온도를 측정함으로써 치료 병변 외부 2-7 mm의 제3 온도가 또한 계산될 수 있다.
- [0127] 제2 및/또는 제3 온도의 추정은 시뮬레이션(예를 들면, Monte Carlo, 광선추적 또는 유한요소법), 온도 기울기의 추정 또는 이 분야의 기술자에게 쉽게 입수될 수 있는 다른 방법에 의해 수행될 수 있다.
- [0128] 추가적으로 및/또는 대안적으로, 일부 실시예에서, 제2 열 센서 부재가 서로 떨어진 다수의 센서를 갖추고 있으면, 측정된 온도는 열 기울기를 계산하는 데 사용될 수 있다.
- [0129] 제2 열 센서 부재를 배치하는 이 방법은 제3 온도를 추정하기 위해 제1 온도만을 사용하는 것으로 충분하도록

광학 특성이 잘 수립되어 있지 않지만 치료를 수행한 후에도 일부 생존 가능한 암 세포가 존재할 위험이 있어 치료 병변 외부에 제2 열 센서 부재를 배치하는 것은 불리한 일부 고형 종양에 대해 사용할 수 있다. 제2 열 센서 부재를 제거할 때 일부 생존 가능한 암 세포가 치료 후 온도 센서와 함께 빠져나올 수 있으며, 이를 소위 암 세포의 트랙 시딩(track seeding)이라고 한다. 제2 열 센서 부재를 치료 병변 내부에 배치함으로써 트랙 시딩의 위험이 상당히 낮추어질 수 있다.

- [0130] 도 4a는 가열 프로브(310)의 원단(distal end)을 도시한다. 가열 프로브(310)의 원단은 외부 펌프에 의해 냉각 액이 순환하는 내부 파이프(314) 및 외부 파이프(315)를 포함하는 냉각 카테터 내 중심에 배치된 광섬유(312)를 포함한다. 섬유 선단은 적어도 하나의 발광 영역(313)을 갖는다. 발광 영역의 길이는 5 내지 30mm 사이일 수 있다. 추가로, 방출되는 광의 더 균일한 분포를 제공하기 위하여, 광섬유(312)는 확산기(317)를 포함할 수 있다.
- [0131] 또한, 가열 프로브(310)의 원단은 카테터 선단(316)을 더 포함할 수 있다.
- [0132] 도 4b는 치료 병변의 종양(380) 내의 가열 프로브(310), 제1 열 센서 부재(320) 및 제2 열 센서 부재(330)의 원단의 배치의 실시예를 도시한다. 제1 열 센서 부재(320)는 가열 프로브(310)로부터 거리(321)만큼 떨어져서 배치된다. 거리(321)는 2 내지 5mm 범위 내이다. 추가로, 일부 실시예에서, 제2 열 센서 부재(320)의 센서들(322) 중 적어도 하나가 가열 프로브(310)의 발광 영역(313)의 가운데에 배치된다.
- [0133] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 일부 실시예에서, 제2 열 센서 부재(330)가 사용될 때, 제2 열 센서 부재(330)는 여기에서는 종양(380)의 경계로 도시된 치료 병변의 추정된 경계의 외부 약 2 내지 7mm, 바람직하게는 2 내지 5mm 사이의 거리(331)에 배치되어야 한다.
- [0134] 도 5에서 제1 열 센서 부재(720)가 다중-센서 프로브인 실시예가 도시되어 있다. 제1 열 센서 부재는 센서 부재의 간질 삽입된 부분의 길이를 따라 다른 위치에 4개의 센서(722a-722d)를 갖는 실시예로 도시되어 있다. 제1 열 센서 부재(720)는 종양(780) 내의 가열 프로브(710)에 인접하여 배치된다. 실시예에서, 국소적인 출혈 및/또는 혈적(accumulation of blood)(790)이 프로브 선단(716) 가까이 도시되어 있다. 대부분의 경우에서, 혈액은 종양보다 더 높은 흡수를 갖는다. 따라서, 온도가 프로브를 손상시키거나 부정적 효과를 일으킬 수 있는 온도로 빠르게 증가할 수 있다. 가장 먼 센서 요소(722d)를 이용하여 선단(716) 가까이의 온도를 모니터링함으로써, 만일 예를 들어 혈액이 존재하면, 과도한 가열을 피할 수 있도록 레이저의 출력이 조정될 수 있다. 센서 요소는 이 위치에서 200℃ 이하, 170℃ 이하, 150℃ 이하와 같이, 연관된 최대 온도를 가질 수 있다. 가열 프로브(710)의 방출 영역(713) 중앙 측면의 센서 요소(722b)가 일부 실시예에서 140℃ 이하, 130℃ 이하, 120℃ 이하와 같이 다른 연관된 최대 온도를 가질 수 있다.
- [0135] 출혈 또는 혈적의 존재를 나타낼 수 있는 열의 비정상적 증가를 탐지할 때 센서 요소(722b)의 최대 온도를 새로운 값으로 조정하는 것은 가열 프로브 및 조직이 과도한 열에 노출되는 위험을 줄일 수 있다. 이는 하나 이상의 열 센서 요소로부터의 피드백을 이용하여 레이저의 전력 출력을 제어하는 것에 의해 얻어질 수 있다.
- [0136] 제1 열 센서(720)와 같은 다중-센서 프로브를 이용함으로써, 그렇지 않으면 중단되어야 하는 조건 동안에도 치료가 수행될 수 있다.
- [0137] 도 6에서는 방출 영역(413)을 갖는 내부 냉각 가열 프로브(410) 주위의 열 프로파일(500)의 실시예를 도시하고 있다. 최대 온도(506)는 대략 가열 프로브(410)의 외부 2 내지 5mm 사이의 거리(505)에서 측정된다. 이에 따라 인접한 제1 열 센서 부재의 최적 배치는 대략 최대 온도 피크(506)의 근처(proximal)이다. 가열 프로브의 특성 및 종양의 광학 특성에 따라 다른 형태의 열 프로파일(500)이 얻어질 수 있다.
- [0138] 도 7은 적어도 종양의 영역 일부를 포함하는 치료 병변의 열치료에 의한 면역 응답제어 방법(1000)을 예시하는 흐름도이다. 방법(1000)의 단계들은 수동으로 수행되거나 컴퓨터 프로그램의 코드 세그먼트로 구현되어 컴퓨터 또는 여기에서 개시된 장치의 제어 유닛과 같은 프로세서 상에서 수행될 수 있다.
- [0139] 예시적인 방법의 단계는 가열 프로브에 인접한 제1 열 센서 부재에 의해 측정된 제1 온도 값 및/또는 치료 병변 경계의 내부 또는 외부의 제2 열 센서 부재로부터의 온도를 얻는 단계(1001)를 포함한다.
- [0140] 또한, 방법(1000)은, 예열 시간 동안, 치료 병변 내에 간질 삽입된 가열 프로브에 연결된 광원의 전력 출력을 제어하는 단계(1002)를 포함한다. 광원은 상술한 실시예의 것일 수 있다.
- [0141] 조직은 예열 시간 동안 예열될 수 있다. 이 시간 동안 가열 프로브에 연결된 열원, 예를 들면 레이저 발생기는 목표 온도에 이를 때까지 수동 또는 자동으로 제어될 수 있다. 목표 온도는 치료 병변 경계 또는 치료 병변의 경계 외부의 거리, 즉 주변 조직에서의 온도일 수 있다. 이 목표 온도는 가열 프로브에 인접한 온도 측정에 기

반하여 조직에 제공되는 축적된 에너지를 기반으로 계산된 값일 수 있다.

- [0142] 치료 병변의 예열 시간 동안, 가열 프로브에 인접하여 측정된 온도가 소정 최대 온도를 넘지 않도록 주의하여야 한다. 이 최대 온도는 탄화의 위험을 낮추고 프로브가 열로 인해 파손되지 않도록 보호하는 값으로 설정될 수 있다.
- [0143] 예열을 수행하는 한 가지 방법은 치료 병변의 경계 외부 지점 또는 경계에서 목표 온도에 이를 때까지 전력 출력을 연속적으로 또는 단계적으로 증가시키는 것이다. 동시에 가열 프로브에 인접한 온도는 최대 온도를 넘지 않아야 한다. 이 피드백은 자동 또는 수동으로 수행될 수 있다.
- [0144] 또는, 예열을 수행하는 다른 방법은 치료 병변의 경계 외부 지점 또는 경계에서 목표 온도에 이를 때까지 고출력으로부터 전력 출력을 연속적으로 또는 단계적으로 감소시키는 것이다. 동시에 가열 프로브에 인접한 온도는 최대 온도를 넘지 않아야 한다. 이 피드백은 자동 또는 수동으로 수행될 수 있다.
- [0145] 예열 시간에 이어, 또는 치료 병변이 존재할 때, 방법은, 치료 시간 동안, 제1 온도가 최대 온도를 넘지 않도록 및/또는 제2 온도가 목표 온도에서 유지되도록 및/또는 제3 온도가 목표 온도에서 유지되도록 전력 출력을 제어하는 단계(1003)를 포함한다.
- [0146] 가열 프로브에 인접한 온도를 모니터링함으로써, 프로브를 손상 또는 파손시킬 수 있는 최대 온도를 넘는 온도가 방지될 수 있다. 또한 치료되는 환자의 치유를 장기화하거나 부정적 영향을 줄 수 있는 탄화를 방지할 수 있다.
- [0147] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 치료 병변의 경계 또는 종양 또는 치료 병변의 경계 외부 이격된 위치에서 온도를 모니터링하는 것은 면역 응답을 얻는 것의 성공을 증가시킬 수 있다. 이러한 모니터링된 온도가 장치의 피드백의 일부이기 때문이다. 이는 또한 면역 응답을 얻기 위하여 종양의 경계에서 요구되는 온도의 안정성에도 영향을 줄 수 있다.
- [0148] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 경계 및/또는 경계 외부의 거리에서의 온도는 치료 병변 내부의 측정된 온도에 기반하여 추정될 수 있다. 이러한 치료 병변 내부의 측정된 온도는 가열 프로브에 인접하여 배치된 열 센서 부재나 또한 치료 병변 내부에 배치된 제2 열 센서 부재로부터의 온도일 수 있다.
- [0149] 치료 시간 동안 가열 프로브 가까이의 온도가 최대 값을 넘지 않도록 측정된 온도의 변화를 모니터링하는 것은 중요하다. 이는 탄화의 시작 또는 광학 특성의 비정상적 변화를 나타내는 것을 수 있다. 그러므로 이에 따라 레이저의 전력 출력이 조정되어야 할 수도 있다. 부가적으로 및/또는 대안적으로, 때로는 제1 열 센서의 최대 온도가 치료 동안 조정되어야 할 수도 있다.
- [0150] 추가로, 종양에 대한 최적화된 면역 응답의 가능성을 증가시키기 위하여 치료 병변의 경계 또는 치료 병변의 경계 외부의 온도가 적절한 수준으로 유지되는 것이 중요하다. 추가로, 일부 실시예에서, 치료 병변의 경계가 치료 병변에 의해 포함되는 종양 일부의 추정된 경계로 정의된다.
- [0151] 추가로, 일부 실시예에서, 방법은 예열 시간 외에서 최대 온도 및/또는 목표 온도에 이르면 경고하거나 및/또는 전력 출력을 스위칭하는 단계를 포함한다.
- [0152] 설정된 최대 온도를 넘는 것과 같이 가열 프로브 가까이의 온도가 너무 빠르게 증가하면, 이는 가열 프로브 및/또는 제1 열 센서 부재 주위의 국소적 출혈 또는 혈적을 나타내는 것일 수 있다. 출혈은 높은 흡수로 인한 문제를 일으킬 수 있으며 가열 프로브의 손상 위험이나 환자에 대한 부정적 영향의 위험 때문에 치료가 중단되어야 할 수도 있다.
- [0153] 추가로, 예측된 시간 동안 치료 병변의 경계 또는 치료 병변의 경계로부터의 거리에서 외부의 목표 온도에 이르지 않으면, 이는 출력이 너무 낮거나 및/또는 가열 프로브 가까이의 목표 온도가 너무 낮게 설정되어 있는 것을 나타낼 수 있다. 이는 환자의 광학 특성의 차이에 기인할 수 있다. 가열 프로브 옆의 목표 온도가 증가하여야 하거나 및/또는 레이저의 전력 출력이 조정되어야 할 수 있다.
- [0154] 대안으로는 가열 프로브를 치료 병변의 경계에 더 가까이 재배치할 수 있다.
- [0155] 또한, 종양 경계 또는 외부에서의 온도가 목표 온도 아래로 떨어지는 경우, 제어 유닛은 경고를 주거나 및/또는 치료 타이머를 일시적으로 멈출 수 있다. 타이머는 적절한 온도가 얻어지면 수동 및/또는 자동으로 다시 시작될 수 있다. 이에 따라 치료 시간은 유효 시간 동안 이어질 수 있다.

- [0156] 도 8은 적어도 종양의 영역 일부를 포함하는 치료 병변의 열치료에 의한 항종양 면역학적 응답을 얻는 방법(2000)에 대한 흐름도이다. 먼저 종양의 크기와 형태를 설정하기 위하여 종양 및 주위 조직이 조사된다. 이는 초음파, MRI 또는 다른 적합한 영상화 양태를 이용하여 수행될 수 있다.
- [0157] 방법은 측정된 온도에 기반하여 광원에 인접한 제1 온도가 작동 중에 200℃ 이하가 되고 치료 병변과 주변 조직 사이의 경계에서의 제2 온도가 50 내지 55℃가 되도록 광원의 전력 출력을 제어하는 단계(2001)를 포함한다.
- [0158] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 방법은 치료 병변에 의해 포함되는 종양의 일부를 가열하기 위하여 가열 프로브를 치료 병변 내에 간질적으로 배치하는 단계(2002)를 포함할 수 있다.
- [0159] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 방법은 제1 온도를 측정하기 위하여 가열 프로브에 인접하여 제1 열 센서 부재를 배치하는 단계를 포함할 수 있다. 부가적으로 및/또는 대안적으로, 단계(2002)는 주변 조직의 제3 온도를 44 내지 48℃로 모니터링하기 위하여 경계 외부 2-7mm 거리에 제2 열 센서 부재를 배치하는 단계를 포함할 수 있다. 부가적으로 및/또는 대안적으로, 단계(2002)는 온도를 측정하기 위하여 경계 내부 2-7mm 거리에 제2 열 센서 부재를 배치하는 단계를 더 포함할 수 있다. 제2 프로브가 치료 병변에 의해 포함되는 종양 부분 내와 같이 치료 병변 내부에 배치되면, 경계 외부 2-7mm 거리에서 44 내지 48℃ 사이의 주변 조직의 제3 온도 및/또는 경계에서 50 내지 55℃의 제2 온도를 추정하는 데 제3 온도가 사용된다.
- [0160] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 방법은, 예열 시간 동안, 가열 프로브에 연결된 광원의 전력 출력을 제어하는 제어 단계(2003)를 포함할 수 있다. 추가로 제어 단계는, 치료 시간 동안, 제1 온도가 최대 온도를 넘지 않고 및/또는 제2 온도가 목표 온도를 유지하도록 전력 출력을 제어하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0161] 추가로, 적어도 하나의 제2 센서 부재가 사용되면, 제어 단계는, 예열 시간 동안, 가열 프로브에 연결된 광원의 전력 출력을 제어하는 단계(2003)를 포함할 수 있다. 이 단계는 또한, 치료 시간 동안, 제1 온도가 최대 온도를 넘지 않도록 및/또는 제2 온도가 목표 온도를 유지하도록 및/또는 제3 온도가 목표 온도를 유지하도록 전력 출력을 제어하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0162] 부가적으로 및/또는 대안적으로, 방법은 예열 시간 이전 또는 이후에 최대 온도 및/또는 목표 온도에 도달하면 경고 및/또는 전력 출력의 스위칭을 제공하는 단계(2004)를 포함할 수 있다.
- [0163] 예열 시간 및 치료 시간 동안, 가열은 연속 광원 또는 펄스 광원을 이용하여 수행될 수 있다. 또는, 예열 동안 연속광 및 치료 시간 동안 펄스광과 같이, 연속광 및 펄스광 양자가 모두 사용될 수 있다.
- [0164] 추가로, 일부 실시예에서, 치료 시간 동안 종양의 경계 또는 경계 외부에서 모니터링되거나 추정된 온도가 목표 온도 아래로 떨어지면, 제어 유닛은 경고를 주거나 및/또는 자동으로 치료 타이머를 일시적으로 멈출 수 있다. 타이머는 적절한 온도가 얻어지면 수동 및/또는 자동으로 다시 시작될 수 있다. 이에 따라 치료 시간은 유효 시간 동안 이어질 수 있다.
- [0165] 추가로, 방법은 장치와 관련하여 위에서 개시된 대로 민감 영역에 인접하여 배치된 가드 열 센서 부재를 이용하여 온도를 측정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0166] **실시예**
- [0167] 가열 프로브의 냉각 카테터가 손상 없이 전체 치료 구간에서 요구되는 레이저 레벨을 다룰 수 있음을 입증하기 위하여 실험적인 실시예가 시험관 내에서(*in vitro*) 수행되었다. 또한, 카테터 가까이의 온도를 탐지하고 이 온도에 따라 전력을 조정하는 피드백 시스템이 카테터 파손 또는 치료 환자에 대한 부정적 효과를 일으킬 수 있는 탄화를 방지하기 위하여 사용될 수 있음이 입증되었다.
- [0168] 테스트는 수조 내에서 37℃로 가열된 다져진 소 근육으로 수행되었다. 가열 프로브, 가열 프로브로부터 2mm에 배치된 제1 열 센서 부재 및 가열 프로브로부터 20mm에 배치된 제2 열 센서 부재가 다져진 근육 내에 삽입되었다. 가열 프로브의 냉각 카테터는 상온의 물로 채워지고 20ml/분의 유속으로 펌핑되었다. 실제로 밀기 위하여, 전력 효과는 시작으로부터 이미 거의 최대로 설정되고 이어서 낮추어졌다. 테스트 조건은 극한으로 간주되고 시스템에 스트레스를 주기 위하여 적용되었다.
- [0169] 제2 열 센서 부재에서 46℃의 목표 온도에 이를 때 레이저 열 치료가 30분 동안 전달되도록 피드백 제어가 구현되었다. 제2 열 센서 부재에서의 온도가 46℃를 넘을 때, 레이저가 꺼지고(turned off), 46℃ 이하로 떨어지면, 레이저가 켜졌다(turned on)(온/오프 조절). 또한, 제1 열 센서 부재에서의 온도가 150℃가 넘을 때, 모니터링

되는 온도가 150℃ 이하로 떨어질 때까지 레이저 방출 전력이 1W 단위로 낮추어진다. 조절은, 필요하면, 예열 시간 동안 및 치료 시간 동안 양자에서 수행되었다.

[0170] 치료 세션은 5분의 냉각 시간에 의해 종결되었다.

[0171] 도 9는 수행된 하나의 테스트의 결과의 그래프(600)를 나타낸다. 실선(601)은 전력 출력을 나타내고, 위쪽 점선(602)은 제1 열 센서 부재의 측정 온도를 나타내며, 아래쪽 점선(603)은 제2 열 센서 부재의 측정 온도를 나타낸다. 제2 열 센서 부재의 측정 온도가 시각 t1에서 46℃의 목표 온도에 이를 때 예열 시간이 종료되고 치료 시간이 시작된다. t0와 t1 사이에서 제1 열 센서 부재의 온도가 150℃를 넘을 때마다 출력이 낮게 조정되었다. 그래프(600)에서 명백히 볼 수 있는 것과 같이, 전력 출력이 낮게 조정되면, 온도는 초기에 감소하고 이어서 증가하기 시작한다. 시각 t1 이후에, 치료 구간이 시작될 때, 레이저의 전력 출력이 제2 열 센서 부재, 즉 마스터 프로브에서 46℃의 안정적인 온도를 유지하도록 조절된다. 치료 구간 동안에서도 출력은 조정되어야 할 수 있다. 예를 들면, 전력 출력의 증가인 피크(604)는 즉각적으로 가열 프로브 인접 온도의 증가, 피크(605)를 가져온다.

[0172] 고기의 샘플과 카테터(catheter) 선단 위의 조사는 제1 열 센서 부재의 위치에서 최대 온도를 얻기 위하여 출력을 조정함에 의하여 가열 프로브의 손상이 회피될 수 있음을 보여준다.

[0173] 150℃의 최대 온도에 이르기 위해 필요한 시간은, 주로 그 혈액 함량에 기인한 조직의 광학 특성에 현저하게 의존하는 것을 보여주는 유사한 테스트로부터 나온다. 실제로, 150℃의 온도는 더 어두운 샘플이 사용되었을 때 예열 동안 단지 수 초 후에 도달되었다. 열 확산은 더 밝은 샘플을 취급할 때 얻어진 것에 비해 다른 반응을 갖는 것으로 보이며, 그 경향은 제2 열 센서 부재, 즉 마스터 프로브에 의해 탐지된 온도의 더 느린 응답을 갖는 것이다. 그러므로, 이 온도는 치료 시간의 시작에서 46℃를 몇 도 넘도록 증가하는 경향이 있다. 한 가지 설명은 확산된 가열 프로브 근처에서 더 강한 흡수가 예열 시간 이후에 치료된 종양의 경계로 확산되는 에너지의 오버슈트(overshoot)을 일으킨다는 것이다. 혈액 관류가 이 현상에 현저히 영향을 줄 수 있으므로 이 양상은 생체 내(in vivo)에서 조사될 필요가 있다.

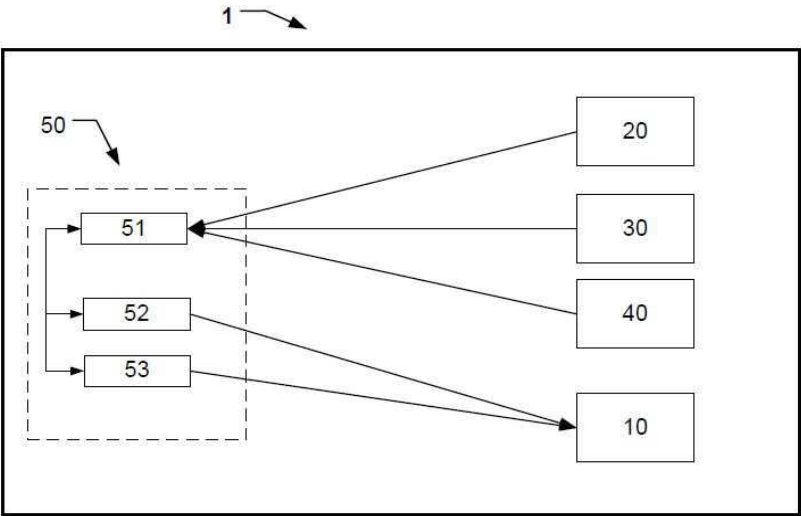
[0174] 병변의 착색으로부터 냉각 시스템으로 인하여 확산된 섬유 선단의 중심축으로부터 약 2mm의 거리에서 최대 온도에 도달한 것을 관찰할 수 있다. 이는 제1 열 센서 부재, 즉 고온 프로브를 가열 프로브의 중심축으로부터 2mm의 거리에 배치하는 것이, 조직이 대략 동종이라고 감안하면, 조직 내에서 가장 높은 온도를 탐지하는 데 정확하다는 것을 나타낸다.

[0175] 위에서 특정한 구현예를 참조하여 본 발명이 자세히 설명되었다. 그러나, 상술한 것 외에 다른 구현예가 본 발명의 범위 내에서 동일하게 가능하다. 방법을 하드웨어 또는 소프트웨어에 의해 수행하는, 상술한 것 외의 다른 방법의 단계가 본 발명의 범위 내에서 제공될 수 있다. 본 발명의 다른 특징 및 단계가 설명된 것 외의 다른 조합 내에서 결합될 수 있다. 본 발명의 범위는 단지 첨부된 특허청구범위에 의해서만 제한된다.

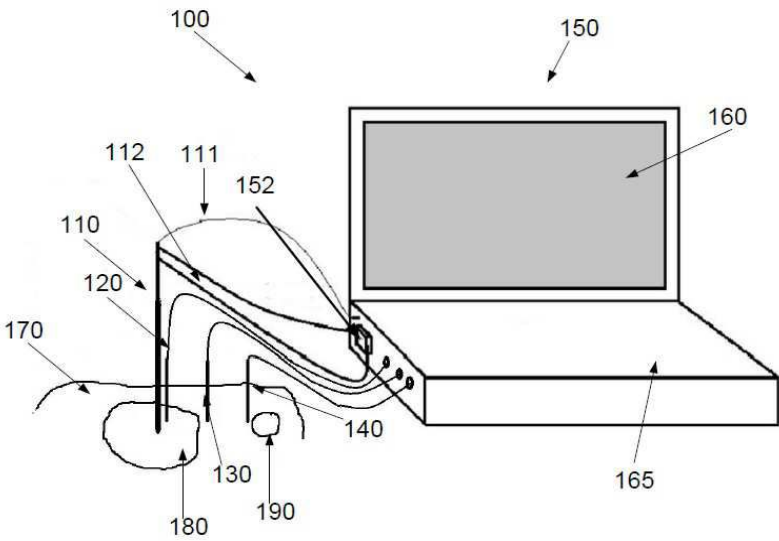
[0176] 여기에서 명세서 및 청구범위에서 사용된 부정관사 "하나(a)" 및 "하나(an)"는 명백히 반대로 지시되지 않은 한 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 여기에서 명세서 및 청구범위에서 사용된 "및/또는" 구절은 결합된 요소의 "그 중 하나 또는 모두"를 의미하는 것으로, 즉 요소들이 일부 경우에는 결합하여 존재하고 다른 경우에는 분리하여 존재하는 것으로 이해되어야 한다.

도면

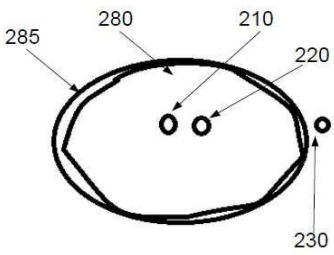
도면1



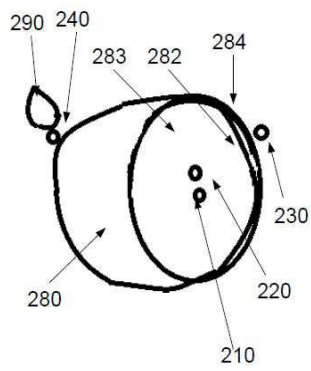
도면2



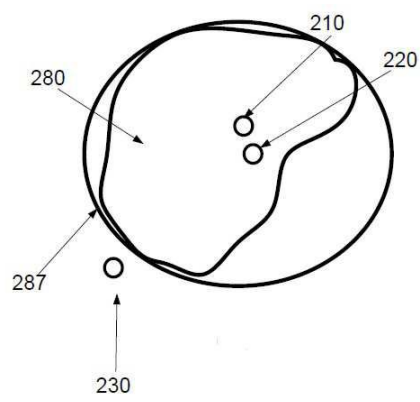
도면3a



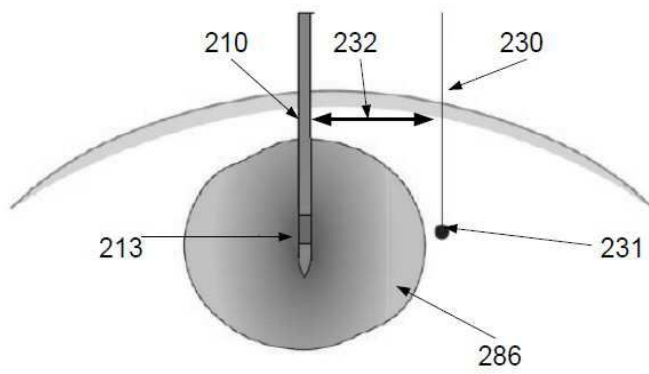
도면3b



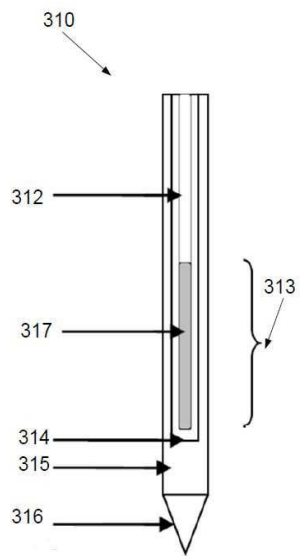
도면3c



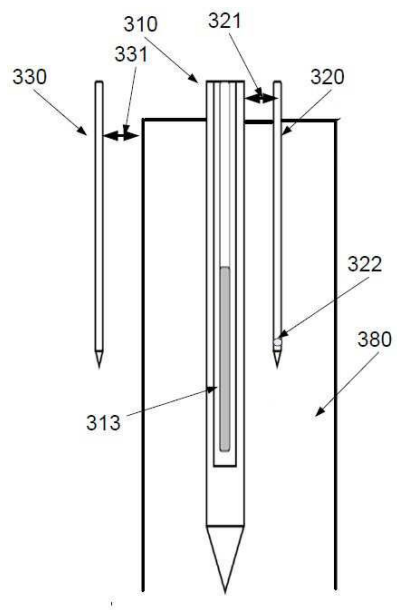
도면3d



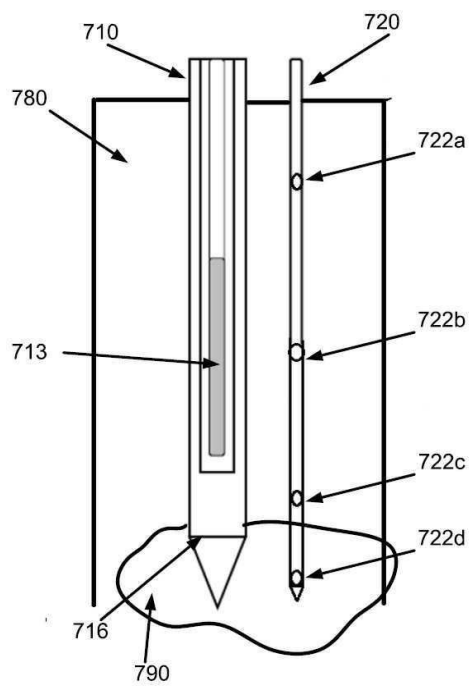
도면4a



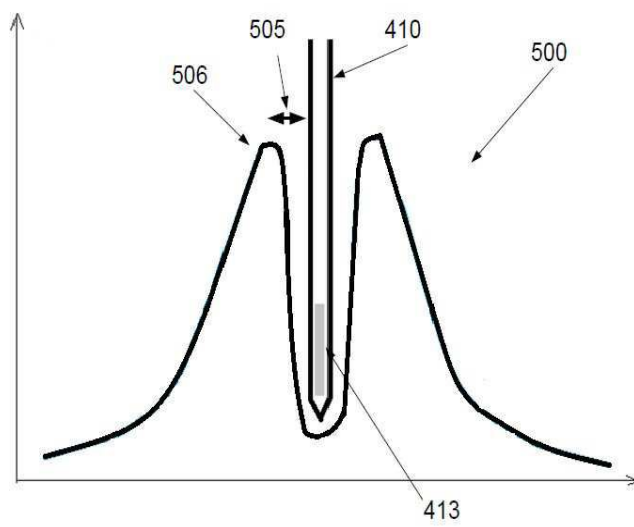
도면4b



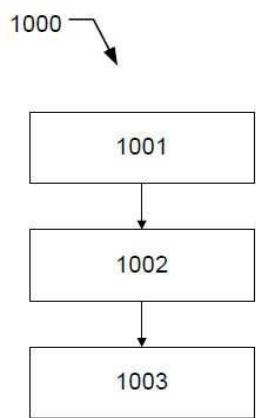
도면5



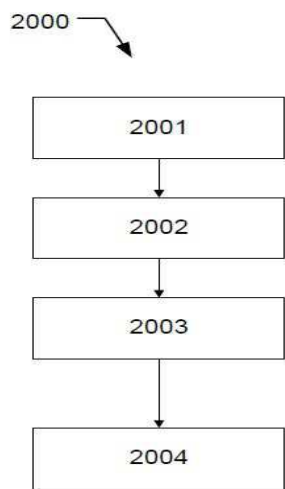
도면6



도면7



도면8



도면9

