(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0170058
(43) 공개일자 2023년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 18/22 (2006.01) *A61B 18/00* (2022.01)
A61B 18/20 (2006.01) *A61B 18/24* (2006.01)
A61B 18/28 (2006.01) *A61K 41/00* (2020.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61N 5/06* (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 18/22 (2020.05)
A61B 18/24 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7038964
(22) 출원일자(국제) 2022년04월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/024291
(87) 국제공개번호 WO 2022/221208
국제공개일자 2022년10월20일
(30) 우선권주장
63/174,431 2021년04월13일 미국(US)

(71) 출원인
나노스펙트라 바이오사이언스 인크
미국, 텍사스주 77054 휴스턴 스위트 150 엘 리오 스트리트 8285
(72) 발명자
존 알렉산더 슈와르츠
미국 텍사스주 77054 휴스턴 스위트 150 엘 리오 스트리트 8285
글렌 패트릭 굿리치
미국 텍사스주 77054 휴스턴 스위트 150 엘 리오 스트리트 8285
앤드류 마크 머피
미국 오리건주 97703 밴드 엔더블유 모닝우드 웨이 2394
(74) 대리인
박종한

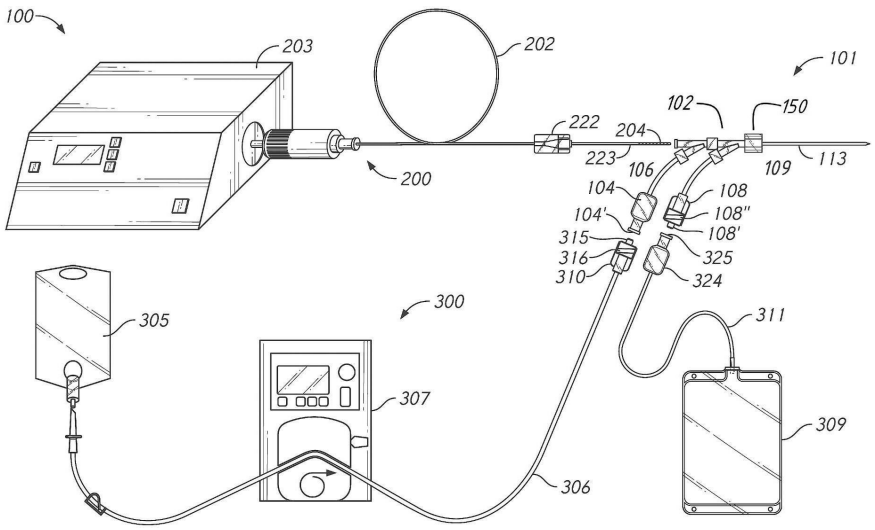
전체 청구항 수 : 총 81 항

(54) 발명의 명칭 **절제 치료용 장치 및 시스템**

(57) 요 약

조직 절제를 치료하기 위한 다양한 방법들, 시스템들, 및 장치들이 개시된다. 개시된 여러 실시예들은 종양을 치료하는 방법들, 조직과 종양에 전자기 방사를 조사하는데 사용되는 시스템들, 시스템의 구성요소들 및 장치들, 그리고 전자기 방사로 조직과 종양을 조사하는데 사용되는 시스템들을 제공하는 키트들에 관한 것이다. 여러 실시예들에서, 시스템은 나노 입자들에 의해 흡수될 수 있는 하위-절제 적외 방사를 제공한다. 여러 실시예들에서, 나노 입자들은 방사를 흡수하여 열 에너지로 변환시킨다. 여러 실시예들에서, 적외 방사 자체가 하위-절제적이지만, 나노 입자들에 의해 생성된 열 에너지는 열 응고, 고열, 및/또는 조직 절제를 일으키기에 충분할 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61B 18/28 (2013.01)
A61K 41/0052 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61N 5/0601 (2018.08)
A61N 5/062 (2013.01)
A61N 5/067 (2021.08)
A61B 2018/00011 (2013.01)
A61B 2018/2005 (2013.01)
A61B 2018/2253 (2020.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

본체;

프로브; 및

외장 커넥터를 포함하는 레이저 조사기 조립체로서,

상기 본체는:

제1 유체 챔버;

상기 제1 유체 챔버와 유체 연통하는 제1 허브;

도파관 구멍을 포함하는 제2 유체 챔버;

상기 제2 유체 챔버와 유체 연통하는 제2 허브; 및

상기 본체의 상기 제2 유체 챔버에 대한 접근을 제공하는 도파관 허브를 포함하고,

상기 제1 허브는 제1 유체 포트, 및 제1 냉각제 라인과 결합되도록 구성된 피팅을 포함하고,

상기 제2 허브는 제2 유체 포트, 및 제2 냉각제 라인과 결합되도록 구성된 피팅을 포함하고,

상기 도파관 허브는 도파관을 수용하고 상기 제2 유체 챔버 및 상기 제2 유체 챔버의 상기 도파관 구멍을 통해 안내하도록 구성되고,

상기 프로브는 상기 본체에서 말단 방향으로 연장되고, 긴 프로브 부재와 내부 관형 부재를 포함하고,

상기 긴 프로브 부재는 상기 긴 프로브 내에 관형 공동을 정의하는 유연한 외부 벽을 포함하고, 상기 외부 벽은 상기 제1 유체 챔버와 유체 연통하는 제1 루멘(lumen)을 정의하고, 상기 유연한 외부 벽은 상기 본체의 근위 부분으로부터 밀봉된 팁을 포함하는 원위 부분까지 연장되며,

상기 내부 관형 부재는 상기 본체로부터 원위쪽으로 그리고 상기 관형 공동 내에서 연장되고, 상기 내부 관형 부재는 제2 루멘을 정의하고 상기 긴 프로브 부재의 상기 원위 부분 내에 배치된 출구 구멍을 포함하며, 상기 내부 관형 부재는 상기 도파관이 상기 도파관 구멍을 통해 유도될 때 상기 도파관을 수용하도록 구성되며,

상기 외장 커넥터는 카테터 외장이 상기 프로브를 적어도 부분적으로 덮도록 상기 카테터 외장의 대응하는 커넥터에 결합되도록 구성되는

것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 외장 커넥터가 상기 카테터 외장의 상기 커넥터를 통해 상기 커넥터 외장에 결합될 때, 상기 카테터 외장은 상기 프로브를 안정화시키는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 외장 커넥터가 상기 카테터 외장의 상기 커넥터를 통해 상기 커넥터 외장에 결합될 때, 상기 카테터 외장은 상기 프로브의 꼬임 발생률을 낮추는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, 상기 외장 커넥터가 상기 카테터 외장의 상기 커넥터를 통해 상기 커넥터 외장에 결합될 때, 상기 레이저 조사기 조립체는 상기 프로브가 꼬이지 않고 상기 프로브가 수평인 위치에서 상기 프로브에 의해 유지되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 외장 커넥터는 상기 긴 프로브 부재의 적어도 일부 둘레에 원주 방향으로 배치되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 6

제1항 또는 제5항에 있어서, 상기 외장 커넥터는 상기 레이저 조사기 조립체의 상기 본체에 연결되고/되거나 일체형인 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 7

제1항 또는 제5항에 있어서, 상기 외장 커넥터는 상기 긴 프로브 부재에 연결되고/되거나 일체형인 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 8

제1항 또는 제7항에 있어서, 상기 프로브의 길이는 눈금이 매겨져 있는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 눈금은 상기 프로브의 상기 근위 부분에 제공되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 눈금은 상기 프로브의 상기 원위 부분에 제공되지 않는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로브의 상기 눈금은 상기 외장 커넥터 또는 근처의 위치에서 시작되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로브의 상기 눈금은 약 4㎜ 떨어져 있는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로브는 가시광선 파장, 적외선, 자외선, 또는 이들의 조합을 투과하는 물질인 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 밀봉된 팁은 돔형 팁인것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 돔형 팁은 가시광선 파장, 적외선, 자외선, 또는 이들의 조합을 투과하는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 레이저 조사기 조립체에 의해 수용될 때, 상기 도파관은 상기 제2 루멘 내에 위치되고 상기 삽입 프로브의 상기 돔형 단부를 통해 레이저 방사를 전달하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로브의 상기 제1 루멘은 상기 프로브의 상기 제2 루멘과 유체 연통하는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 챔버는 상기 프로브를 통해 상기 제2 유체 챔버와 유체 연통하는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로브는 상기 밀봉된 팁과 상기 내부 관형 부재의 상기 출구 구멍 사이에 위치한 풀링 섹션(pooling section)을 포함하며, 상기 풀링 섹션은 상기 프로브의 상기 제1 루멘과 상기 제2 루멘 사이에서 유체의 순환 및/또는 전달이 가능하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 20

본체;

외장 커넥터; 및

프로브를 포함하는 레이저 조사기 조립체로서,

상기 프로브는:

긴 프로브 부재 및 내부 관형 부재를 포함하고,

상기 긴 프로브 부재는 상기 본체로부터 원위 방향으로 연장되고 제1 루멘(lumen) 및 밀봉된 단부를 포함하고,

상기 내부 관형 부재는 원위 방향으로 연장되어 상기 삽입 프로브의 상기 제1 루멘 내에 위치하고 제2 루멘을 포함하며 상기 긴 프로브 내의 출구 구멍에서 끝나고,

상기 제1 루멘은 상기 제2 루멘과 유체 연통하고,

상기 외장 커넥터는 카테터 외장의 대응하는 커넥터와 결합하도록 구성되고, 상기 카테터 외장은 상기 카테터 외장의 상기 커넥터를 통해 상기 외장 커넥터에 연결될 때 상기 프로브를 적어도 부분적으로 덮도록 구성되는

것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 외장 커넥터가 상기 카테터 외장의 상기 커넥터를 통해 상기 커넥터 외장에 결합될 때, 상기 카테터 외장은 상기 프로브를 안정화시키는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 외장 커넥터가 상기 카테터 외장의 상기 커넥터를 통해 상기 커넥터 외장에 결합될 때, 상기 카테터 외장은 상기 프로브의 꼬임 발생률을 낮추는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로브의 길이는 눈금이 매겨져 있는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 눈금은 상기 프로브의 근위 부분에 제공되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 눈금은 상기 프로브의 원위 부분에 제공되지 않는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로브의 상기 밀봉된 단부는 레이저 광 전송이 가능하도록 구성된 돔형 표면인 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 레이저 조사기 조립체는 상기 제1 루멘과 유체 연통하는 제1 허브, 및 상기 제2 루멘과 유체 연통하는 제2 허브를 포함하고,

상기 제1 허브는 제1 유체 포트, 및 제1 냉각제 라인과 결합되도록 구성된 피팅을 포함하고,

상기 제2 허브는 제2 유체 포트, 및 제2 냉각제 라인과 결합되도록 구성된 피팅을 포함하는

것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 28

제1항 내지 제19항 및 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 유체 포트는 냉각제를 상기 제1 냉각제 라인에 분배하도록 구성된 냉각제 출구이고, 상기 제2 유체 포트는 상기 제2 냉각제 라인으로부터 냉각제를 받도록 구성된 냉각제 입구이며,

상기 레이저 조사기 조립체는 상기 냉각제 입구로부터 상기 제2 루멘을 통해 상기 제1 루멘으로 그리고 상기 냉각제 출구 밖으로 냉각제가 통과하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 유체 입구와 상기 유체 출구는 상기 레이저 조사기 장치를 통한 냉각제의 부적절한 경로를 방지하기 위해 서로 다른 커넥터들과 상호 작용하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 30

제1항 내지 제19항 및 제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 허브의 상기 피팅은 수형 또는 암형 커넥터이고, 상기 제2 허브의 상기 피팅은 수형 또는 암형 커넥터이며, 상기 제1 허브와 상기 제2 허브의 상기 커넥터의 암수는 서로 다른 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 외장 커넥터는 나사산이 있고 상기 카테터 외장의 상기 커넥터의 대응하는 나사산과 결합하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 외장 커넥터는 상기 카테터 외장의 상기 커넥터의 대응하는 루어 피팅(luer fitting)과 결합하도록 구성된 루어 피팅을 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 외장 커넥터는 상기 카테터 외장의 상기 커넥터의 대응하는 암형 루어 피팅과 결합하도록 구성된 수형 루어 피팅을 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 조사기 조립체.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 상기 레이저 조사기 조립체 및 상기 도파관을 포함하는 시스템.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 카테터 외장을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 36

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 상기 레이저 조사기 조립체 및 상기 카테터 외장을 포함하는 시스템.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 도파관을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카테터 외장은 그 길이의 적어도 일부를 따라 눈금이 매겨지는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 눈금은 상기 카테터 외장의 상기 커넥터에 가까운 위치에서 상기 카테터 외장에 제공되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카테터 외장이 상기 외장 커넥터 및 상기 카테터 외장의 상기 커넥터를 통해 상기 레이저 조사기 조립체에 연결될 때, 상기 프로브는 상기 카테터 외장으로부터 돌출되도록 상기 카테터 외장보다 더 긴 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 카테터 외장이 상기 외장 커넥터 및 상기 카테터 외장의 상기 커넥터를 통해 상기 레이저 조사기 조립체에 연결될 때 상기 내부 관형 부재의 상기 출구 구멍은 상기 카테터 외장에 의해 덮이지 않는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 42

제34항, 제35항, 및 제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도파관은 상기 도파관 허브의 대응하는 피팅과 결합하도록 구성된 피팅을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 43

제34항, 제35항, 및 제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도파관은 광섬유인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 광섬유는 상기 광섬유로부터 그리고 상기 레이저 조사기 조립체 밖으로 방사를 분배하도

록 구성된 확산 부분을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 카테터 외장이 상기 외장 커넥터 및 상기 카테터 외장의 상기 커넥터를 통해 상기 레이저 조사기 조립체에 연결될 때 상기 확산 팁은 상기 카테터 외장에 의해 덮이지 않는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 46

제34항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 냉각제 라인을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 47

제34항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 냉각제 라인을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 48

제34항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 냉각제 라인과 결합하도록 구성되고 상기 제2 냉각제 라인에 결합할 때 상기 레이저 조사기 조립체와 유체 연통하도록 구성된 냉각제 저장소를 더 포함하고, 상기 냉각제 저장소는 상기 레이저 조사기 조립체에 냉각제를 공급하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 49

제34항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 작동 시 상기 도파관을 냉각시키기 위해 상기 냉각제 저장소로부터 상기 제2 라인을 통해 상기 레이저 조사기 조립체로 냉각제를 전달하도록 구성된 펌프를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 50

제34항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 냉각제 라인과 결합하도록 구성되고 상기 제1 냉각제 라인에 결합할 때 상기 레이저 조사기 조립체와 유체 연통하도록 구성된 냉각제 회수 봉지를 더 포함하며, 상기 냉각제 회수 봉지는 상기 레이저 조사기 조립체로부터 냉각제를 수용하도록 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 51

제34항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도파관과 광학적으로 통신하도록 구성된 레이저 소스를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 52

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 상기 레이저 조사기 조립체를 포함하는 키트.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 카테터 외장을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 상기 도파관을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 냉각제 라인을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 냉각제 라인을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 57

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 냉각제 저장소를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 58

제52항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 냉각제 펌프를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 59

제52항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 냉각제 회수 봉지를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 60

제52항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 레이저 소스를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 61

제52항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 사용 설명서를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 사용 설명서는 레이저 조사기 시스템의 작동 방법에 대한 지침을 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 사용 설명서는 레이저 조사기 시스템의 작동 방법에 대한 지침을 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 64

환자의 종양을 치료하는 방법으로서,

적외선을 열 에너지로 변환시키기에 적합한 나노 입자들을 전신적으로 상기 환자에게 주사하는 단계;

상기 나노 입자들이 상기 종양에 우선적으로 축적되도록 하는 단계;

카테터 외장 안에 외장된 투관침을 포함하는 투관침 조립체를 제1 삽입 지점에서 상기 환자 안으로 삽입하는 단계;

상기 투관침 조립체가 상기 종양의 근위 면을 통과하고 상기 종양의 원위 측에서 끝나도록 상기 투관침 조립체를 상기 종양을 통과시켜 상기 종양 내에 제1 경로를 형성함으로써 상기 투관침 조립체를 상기 환자 안에 위치시키는 단계;

상기 카테터 외장을 상기 제1 경로에서 상기 환자 안에 남기면서 상기 투관침을 상기 투관침 조립체로부터 제거하는 단계;

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 상기 레이저 조사기 조립체의 상기 프로브를 상기 카테터 외장에 삽입하는 단계;

상기 종양의 상기 제1 경로 내의 제1 위치로 상기 프로브를 안내하는 단계, 이때 상기 제1 위치는 상기 종양의 원위측 또는 근처에 위치함;

상기 외장 커넥터를 사용하여 상기 카테터 외장을 상기 레이저 조사기 조립체에 연결하는 단계;

상기 프로브가 상기 제1 경로 내의 상기 제1 위치에 있을 때 상기 프로브 내의 도파관에 연결된 레이저 소스를 활성화하여 제1 기간 동안 상기 제1 위치에서 적외선 방사를 생성함으로써 상기 나노 입자들을 절제 온도로 가열하는 단계;

상기 레이저 조사기 조립체로부터 상기 카테터 외장을 분리하는 단계;

상기 종양의 상기 제1 경로 내의 제2 위치로 상기 프로브를 인출하는 단계, 이때 상기 제2 위치는 상기 제1 위치에 대하여 근위에 있음;

상기 카테터 외장을 인출하고 상기 외장 커넥터를 사용하여 상기 카테터 외장을 상기 레이저 조사기 조립체에 연결하는 단계; 및

상기 프로브가 상기 제2 위치에 있을 때 상기 레이저 소스를 활성화하여 제2 기간 동안 적외선 방사를 생성함으로써 상기 나노 입자들을 절제 온도로 가열하는 단계;

를 포함하는 방법.

청구항 65

제64항에 있어서,

상기 제1 경로로부터 상기 카테터 외장과 상기 프로브를 제거하고 상기 투관침 조립체를 사용하여 상기 종양을 통과하는 제2 경로를 생성하는 단계;

상기 제2 경로 내에서 상기 환자 안에 상기 카테터 외장을 남기고 상기 투관침 조립체로부터 상기 투관침을 제거하는 단계;

상기 레이저 조사기 조립체의 상기 프로브를 상기 카테터 외장에 삽입하는 단계;

상기 종양의 상기 제2 경로 내의 제1 위치로 상기 프로브를 안내하는 단계, 이때 상기 제1 위치는 상기 종양의 원위측 또는 그 부근에 위치함;

상기 외장 커넥터를 사용하여 상기 카테터 외장을 상기 레이저 조사기 조립체에 연결하는 단계;

상기 프로브가 상기 제2 경로 내의 상기 제1 위치에 있을 때 상기 레이저 소스를 활성화하여 제3 기간 동안 적외선 방사를 생성함으로써 상기 나노 입자들을 절제 온도로 가열하는 단계;

를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서, 상기 제1 경로의 상기 제1 위치와 상기 제2 위치는 약 8㎜ 떨어져 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 67

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 삽입 지점 및 상기 제2 삽입 지점으로부터 상기 종양의 상기 근위측에 측방향으로 배치된 추가 삽입 지점에서 상기 투관침 조립체를 상기 환자에게 삽입하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 68

제64항 또는 제67항에 있어서, 템플릿 그리드는 상기 투관침 조립체를 상기 제1 삽입 지점과 상기 제2 삽입 지점에 배치하기 위해 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 템플릿 그리드는 상기 투관침 조립체를 상기 추가 삽입 지점에 배치하기 위해 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 70

제64항 또는 제69항에 있어서, 상기 레이저는 조직의 광열 응고를 유도하기에 불충분한 방사를 방출하도록 활성화되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 71

제64항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 레이저 조사기는 상기 나노 입자들이 없을 때 하위절제 가능한 방사를 방출하도록 활성화되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 72

제64항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 레이저 조사기는 상기 확산기 팁의 약 3.5 W/cm 및 약 4.5 W/츠 사이의 방사를 방출하도록 활성화되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 73

종양을 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 상기 레이저 조사기 조립체를 획득하는 단계;

카테터 외장을 조직의 근위면을 통해 상기 조직의 원위측으로 통과시켜 제1 위치로 상기 종양을 포함하는 상기 조직에 상기 카테터 외장을 위치시키는 단계;

상기 레이저 조사기 조립체의 상기 프로브를 상기 카테터 외장에 삽입하는 단계;

상기 외장 커넥터를 사용하여 상기 카테터 외장을 상기 레이저 조사기 조립체에 연결하는 단계;

상기 프로브가 상기 제1 위치에 있는 동안 상기 레이저 조사기 조립체의 레이저 소스를 활성화하여 제1 기간 동안 적외선 방사를 상기 조직에 전달하는 단계;

를 포함하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서,

상기 카테터 외장에 연결되어 있는 동안 상기 프로브를 상기 조직 내의 제2 위치로 인출하는 단계, 이때 상기 제2 위치는 상기 제1 위치에 대하여 근위측에 위치함; 및

상기 삽입 프로브가 상기 제2 위치에 있을 때 상기 레이저 소스를 활성화하여 제2 기간 동안 하위-절제 적외선 방사를 상기 조직에 전달하는 단계;

를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서,

상기 카테터 외장은 눈금이 매겨져 있고, 상기 카테터 외장의 상기 눈금은 상기 제1 위치와 상기 제2 위치 사이의 거리를 측정하기 위해 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 76

제73항에 있어서,

상기 제1 위치에서 상기 레이저 소스를 활성화한 후 상기 레이저 조사기 조립체로부터 상기 카테터 외장을 분리하는 단계;

상기 제1 위치와 상기 제2 위치 사이의 거리를 측정하기 위해 상기 프로브의 눈금을 사용하여 상기 종양의 상기 제1 경로 내의 상기 제2 위치로 상기 프로브를 인출하는 단계;

상기 외장 커넥터를 사용하여 상기 카테터 외장을 상기 레이저 조사기 조립체에 다시 연결하는 단계; 및

상기 삽입 프로브가 상기 제2 위치에 있을 때 상기 레이저 소스를 활성화하여 제2 기간 동안 하위-절제 적외선 방사를 상기 조직에 전달하는 단계;

를 더 포함하고, 상기 제2 위치는 상기 제1 위치에 대하여 근접하게 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양은 전립선 종양인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 78

레이저 조사기 조립체의 본체를 획득하는 단계;

프로브를 상기 본체에 부착하는 단계;

상기 레이저 조사기 조립체에 외장 커넥터를 부착하는 단계;

를 포함하는 레이저 조사기 조립체 제조 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 외장 커넥터는 상기 본체에 부착되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 80

제78항에 있어서, 상기 외장 커넥터는 상기 프로브에 부착되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 81

제78항에 있어서, 상기 외장 커넥터는 상기 본체와 상기 프로브 사이에 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 특허 출원은 2021년 4월 13일자로 제출된 미국 가출원 제63/174431호의 우선권의 이익을 주장하며, 상기 가출원은 전문이 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 발명은 치료적 절제 치료를 위한 나노 입자들의 조사를 위한 방법들, 시스템들, 키트들, 및 장치들에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 열적 및 방사적 절제는 치료 방법을 위해 조직을 태우거나 제거하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 기술들은 암 조직들과 종양들을 제거하는 데 사용할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 명세서의 다른 부분에 기재됨

과제의 해결 수단

[0005] 본 명세서에 개시된 여러 실시예들은 조직의 치료 및/또는 절제 요법을 위한 방법들, 시스템들, 키트들, 및 장치들에 관한 것이다. 본 명세서에 개시된 여러 실시예들은 레이저 조사 조립체들에 관한 것이다. 레이저 조사기 조립체 또는 레이저 카테터는 레이저 도파관(예: 광섬유)을 수용하도록 구성된 장치이다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 활성화될 때 레이저 도파관을 냉각시키기 위해 냉각제를 수용하도록 구성된 냉각형 레이저 조사기 조립체이다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 본체와 프로브를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 외장 커넥터를 포함할 수 있다. 외장 커넥터를 사용하면 특정 이점들이 달성될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0006] 여러 실시예들에서, 본체는 제1 유체 챔버를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 본체는 제1 허브를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제1 허브는 제1 유체 챔버와 유체 연통할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제1 허브는 제1 유체 포트를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제1 허브는 제1 냉각제 라인과 결합하도록 구성된 피팅을 포함할 수 있다.

[0007] 여러 실시예들에서, 본체는 제2 유체 챔버를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제2 유체 챔버는 도파관 구멍을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 본체는 제2 허브를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제2 허브는 제2 유체 챔버와 유체 연통할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제2 허브는 제2 유체 포트를 포함할 수 있다. 여러 실

시예들에서, 제2 허브는 제2 냉각제 라인과 결합하도록 구성된 피팅을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 본체는 도파관 허브를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도파관 허브는 본체의 제2 유체 챔버에 대한 접근을 제공한다. 여러 실시예들에서, 도파관 허브는 도파관을 수용하고 이를 제2 유체 챔버 및 제2 유체 챔버의 도파관 구멍을 통해 안내하도록 구성될 수 있다.

[0008] 여러 실시예들에서, 프로브는 본체로부터 원위 방향으로 연장된다. 여러 실시예들에서, 프로브는 긴 프로브 부재를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 긴 프로브 부재는 유연한 외부 벽을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 유연한 외부 벽은 긴 프로브 내에 관형 공동을 정의한다. 여러 실시예들에서, 외부 벽은 제1 유체 챔버와 유체 연통할 수 있는 제1 루멘을 정의한다. 여러 실시예들에서, 유연한 외부 벽은 본체로부터 원위 방향으로 연장된다. 여러 실시예들에서, 긴 프로브 부재는 근위 부분과 원위 부분을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 근위 부분은 원위 부분보다 본체에 더 가까이 위치할 수 있다(예를 들어, 본체에 인접할 수 있거나 부착될 수 있음). 여러 실시예들에서, 원위 부분은 밀봉된 팁(예를 들어, 긴 프로브 부재가 밀봉된 팁에서 종결됨)을 포함한다.

[0009] 여러 실시예들에서, 프로브는 내부 관형 부재를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 내부 관형 부재는 본체로부터 원위 방향으로 그리고 긴 프로브 부재의 관형 공동 내에서 연장된다. 여러 실시예들에서, 내부 관형 부재는 프로브의 제2 루멘을 정의한다. 여러 실시예들에서, 내부 관형 부재는 출구 구멍을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 출구 구멍은 긴 프로브 부재의 원위 부분 내에 배치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 내부 관형 부재는 도파관이 도파관 구멍을 통해 유도될 때 도파관을 수용하도록 구성될 수 있다.

[0010] 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 피팅을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 카테터 외장의 대응하는 커넥터(예를 들어, 피팅)와 결합하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장은 카테터 외장의 커넥터를 통해 외장 커넥터에 연결될 때 프로브를 적어도 부분적으로 덮도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터가 카테터 외장의 커넥터를 통해 커넥터 외장에 연결될 때, 카테터 외장은 프로브를 안정화시킨다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터가 카테터 외장의 커넥터를 통해 커넥터 외장에 연결될 때, 카테터 외장은 프로브의 꼬임 발생률을 낮춘다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터가 카테터 외장의 커넥터를 통해 커넥터 외장에 연결될 때, 레이저 조사기 조립체는 프로브를 꼬이지 않고 프로브가 수평인 위치에서 프로브에 의해 유지될 수 있다.

[0011] 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 긴 프로브 부재의 적어도 일부 둘레에 원주 방향으로 배치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 레이저 조사기 조립체의 본체에 연결되고/되거나 일체형일 수 있다. 여러 실시예들에서, 외피 커넥터는 긴 프로브 부재에 연결되고/되거나 일체형일 수 있다.

[0012] 여러 실시예들에서, 프로브의 길이는 눈금이 매겨져 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 눈금은 프로브의 근위 부분에 제공될 수 있다. 여러 실시예들에서, 눈금은 선택적으로 프로브의 원위 부분에 제공되지 않는다. 여러 실시예들에서, 프로브의 눈금은 외장 커넥터 또는 그 근처의 위치에서 시작된다. 여러 실시예들에서, 프로브의 눈금은 약 4㎜ 떨어져 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 프로브는 가시광선 파장, 적외선, 자외선, 또는 이들의 조합을 투과할 수 있는 재료일 수 있다. 여러 실시예들에서, 밀봉된 팁은 돔형 팁일 수 있다. 여러 실시예들에서, 돔형 팁은 가시광선 파장, 적외선, 자외선, 또는 이들의 조합을 투과할 수 있다.

[0013] 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체에 의해 수용될 때, 도파관은 제2 루멘 내에 위치될 수 있고 삽입 프로브의 돔형 단부를 통해 레이저 방사를 전달하도록 구성될 수 있다.

[0014] 여러 실시예들에서, 프로브의 제1 루멘은 프로브의 제2 루멘과 유체 연통할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제1 챔버는 프로브를 통해 제2 유체 챔버와 유체 연통할 수 있다.

[0015] 여러 실시예들에서, 프로브는 밀봉된 팁과 내부 관형 부재의 출구 구멍 사이에 위치한 풀링 섹션을 포함할 수 있으며, 풀링 섹션은 프로브의 제1 루멘과 제2 루멘 사이에서 유체의 순환 및/또는 전달이 가능하도록 구성된다.

[0016] 여러 실시예들은 본체, 외장 커넥터, 및 프로브를 포함하는 레이저 조사기 조립체에 관한 것이다. 여러 실시예들에서, 프로브는 본체로부터 원위 방향으로 연장되는 긴 프로브 부재를 포함할 수 있으며, 긴 프로브는 제1 루멘 및 밀봉된 단부를 포함한다. 여러 실시예들에서, 프로브는 원위 방향으로 연장되는 내부 관형 부재를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 내부 관형 부재는 삽입 프로브의 제1 루멘 내에 배치 및/또는 위치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 내부 관형 부재는 제2 루멘을 포함할 수 있고 긴 프로브 내의 출구 구멍에서 끝날 수 있다. 여러 실시예들에서, 제1 루멘은 제2 루멘과 유체 연통할 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 카테터 외

장의 대응하는 커넥터와 결합하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장은 카테터 외장의 커넥터를 통해 외장 커넥터에 연결될 때 프로브를 적어도 부분적으로 덮도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터가 카테터 외장의 커넥터를 통해 커넥터 외장에 연결될 수 있는 경우, 카테터 외장은 프로브를 안정화시킨다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터가 카테터 외장의 커넥터를 통해 커넥터 외장에 연결될 수 있는 경우, 카테터 외장은 프로브의 꼬임 발생률을 낮출 수 있다. 여러 실시예들에서, 프로브의 길이는 눈금이 매겨질 수 있다. 여러 실시예들에서, 눈금은 프로브의 근위 부분에 제공될 수 있다. 여러 실시예들에서, 눈금은 선택적으로 프로브의 원위 부분에 제공되지 않는다. 여러 실시예들에서, 프로브의 밀봉된 단부는 레이저 광 투과를 허용하도록 구성된 돔형 표면일 수 있다.

[0017] 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 제1 루멘과 유체 연통하는 제1 허브를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제1 허브는 제1 유체 포트 및 제1 냉각제 라인과 결합되도록 구성된 피팅을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 제2 루멘과 유체 연통하는 제2 허브를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제2 허브는 제2 유체 포트 및 제2 냉각제 라인과 결합되도록 구성된 피팅을 포함할 수 있다.

[0018] 전술하거나 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 실시예들 중 임의의 것은 다음 특징들 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0019] 여러 실시예들에서, 제1 유체 포트는 냉각제를 제1 냉각제 라인에 분배하도록 구성된 냉각제 출구일 수 있고, 제2 유체 포트는 제2 냉각제 라인으로부터 냉각제를 받도록 구성된 냉각제 입구일 수 있다.

[0020] 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 냉각제 입구로부터 제2 루멘을 통해 제1 루멘으로 그리고 냉각제 출구 밖으로 냉각제가 통과하도록 구성될 수 있다.

[0021] 여러 실시예들에서, 유체 입구와 유체 출구는 레이저 조사기 장치를 통한 냉각제의 부적절한 경로를 방지하기 위해 서로 다른 커넥터들과 상호작용하도록 구성될 수 있다.

[0022] 여러 실시예들에서, 제1 허브의 피팅은 수형 또는 암형 커넥터일 수 있고, 제2 허브의 피팅은 수형 또는 암형 커넥터일 수 있으며, 제1 허브와 제2 허브의 커넥터의 암수는 서로 다를 수 있다.

[0023] 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 나사산이 형성될 수 있고 카테터 외장의 커넥터의 대응 나사산과 결합하도록 구성될 수 있다.

[0024] 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 카테터 외장의 커넥터의 대응하는 루어 피팅과 결합하도록 구성된 루어 피팅을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 카테터 외장의 커넥터의 대응하는 암형 루어 피팅과 결합하도록 구성된 수형 루어 피팅을 포함할 수 있다.

[0025] 여러 실시예들은 전술하거나 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 레이저 조사기 조립체를 포함하는 시스템에 관한 것이다. 여러 실시예들에서, 시스템은 도파관, 카테터 외장, 또는 둘 모두를 더 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장은 그 길이의 적어도 일부를 따라 눈금이 매겨질 수 있다. 여러 실시예들에서, 눈금은 카테터 외장의 커넥터에 가까운 위치에서 카테터 외장에 제공될 수 있다.

[0026] 여러 실시예들에서, 프로브는 카테터 외장보다 더 길 수 있다. 여러 선택적인 실시예들에서, 카테터 외장이 외장 커넥터 및 카테터 외장의 커넥터를 통해 레이저 조사기 조립체에 연결될 수 있는 경우, 프로브는 카테터 외장으로부터 돌출될 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장이 외장 커넥터 및 카테터 외장의 커넥터를 통해 레이저 조사기 조립체에 연결될 때 내부 관형 부재의 출구 구멍은 선택적으로 카테터 외장에 의해 덮이지 않을 수 있다.

[0027] 여러 실시예들에서, 도파관은 도파관 허브의 대응하는 피팅과 결합하도록 구성된 커넥터 피팅을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도파관은 광섬유일 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유는 광섬유로부터 그리고 레이저 조사기 조립체 밖으로 방사를 분배하도록 구성된 확산 부분을 포함할 수 있다.

[0028] 여러 실시예들에서, 시스템은 제1 냉각제 라인을 더 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 시스템은 제2 냉각제 라인을 더 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 시스템은 제2 냉각제 라인과 결합하도록 구성되고 제2 냉각제 라인에 결합할 때 레이저 조사기 조립체와 유체 연통하도록 구성된 냉각제 저장소를 더 포함할 수 있으며, 냉각제 저장소는 레이저 조사기 조립체에 냉각제를 공급하도록 구성된다. 여러 실시예들에서, 시스템은 작동 시 도파관을 냉각시키기 위해 냉각제 저장소로부터 제2 라인을 통해 레이저 조사기 조립체로 냉각제를 전달하도록 구성된 펌프를 더 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 시스템은 제1 냉각제 라인과 결합하도록 구성되고 제1 냉각제 라인에 결합할 때 레이저 조사기 조립체와 유체 연통하도록 구성된 냉각제 회수 봉지를 더 포함할 수 있으

며, 냉각제 회수 봉지는 레이저 조사기 조립체로부터 냉각제를 수용하도록 구성될 수 있다.

[0029] 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 시스템은 광섬유와 광학적으로 통신하도록 구성된 레이저 소스를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 소스는 광섬유를 통해 레이저 조사기 조립체에 방사를 전달하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 소스는 활성화되면 광섬유와 밀봉된 단부를 통해 전자기 방사를 전송한다.

[0030] 여러 실시예들은 전술하거나 본 명세서의 다른 곳에 개시된 레이저 조사기 조립체를 포함하는 키트에 관한 것이다. 여러 실시예들은 전술하거나 본 명세서의 다른 곳에 개시된 시스템을 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0031] 여러 실시예들은 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 여러 실시예들에서, 방법은 나노 입자들을 환자에게 전신 주입하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 나노 입자들은 적외선을 열 에너지로 변환하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 나노 입자들이 종양에 우선적으로 축적되도록 하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 투관침과 카테터 외장을 포함하는 투관침 조립체를 환자의 제1 삽입 지점에 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침 조립체(투관침)는 카테터 외장 안에 외장될 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 투관침 조립체가 종양의 근위면을 통과하고 종양의 원위 측에서 종결되어 종양 내에 제1 경로를 형성하도록 투관침 조립체를 종양을 통과시켜 환자에게 투관침 조립체를 위치시키는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 제1 경로에서 환자 안에 카테터 외장을 남겨두고 투관침 조립체로부터 투관침을 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 레이저 조사기 조립체의 프로브를 카테터 외장에 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 종양의 제1 경로 내의 제1 위치로 프로브를 안내하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 제1 위치는 종양의 원위측 또는 그 근처에 위치할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 외장 커넥터를 사용하여 카테터 외장을 레이저 조사기 조립체에 연결하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 프로브가 제1 경로 내의 제1 위치에 있을 때 프로브 내의 도파관에 연결된 레이저 소스를 활성화하여 제1 기간 동안 제1 위치에서 적외선 방사를 생성함으로써 나노 입자들을 절제 온도로 가열하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 레이저 조사기 조립체로부터 카테터 외장을 분리하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 종양의 제1 경로 내의 제2 위치로 프로브를 인출하는 단계를 포함할 수 있으며, 이때 제2 위치는 제1 위치에 대하여 근위에 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 외장 커넥터를 사용하여 카테터 외장을 레이저 조사기 조립체에 연결하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 프로브가 제2 위치에 있을 때 레이저 소스를 활성화하여 제2 기간 동안 적외선 방사를 생성함으로써 나노 입자들을 절제 온도로 가열하는 단계를 포함할 수 있다.

[0032] 여러 실시예들에서, 방법은 제1 경로로부터 카테터 외장과 프로브를 제거하고 투관침 조립체를 사용하여 종양을 통과하는 제2 경로를 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 제2 경로 내에서 환자 안에 카테터 외장을 남겨 두고 투관침 조립체로부터 투관침을 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 레이저 조사기 조립체의 프로브를 카테터 외장에 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 종양의 제2 경로 내의 제1 위치로 프로브를 안내하는 단계를 포함할 수 있으며, 이때 제1 위치는 종양의 원위측 또는 그 근처에 위치할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 외장 커넥터를 사용하여 카테터 외장을 레이저 조사기 조립체에 연결하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 프로브가 제2 경로 내의 제1 위치에 있을 때 레이저 소스를 활성화하여 제3 기간 동안 적외선 방사를 생성함으로써 나노 입자들을 절제 온도로 가열하는 단계를 포함할 수 있다.

[0033] 여러 실시예들에서, 제1 경로의 제1 위치와 제2 위치는 약 8㎜ 떨어져 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 템플릿 그리드를 사용하여 투관침 조립체를 제1 삽입 지점과 제2 삽입 지점에 위치시킬 수 있다.

[0034] 여러 실시예들에서, 방법은 제1 삽입 지점과 제2 삽입 지점으로부터 종양의 근위 측에 측방향으로 배치될 수 있는 추가 삽입 지점에서 투관침 조립체를 환자에게 삽입하는 단계를 포함할 수 있다.

[0035] 여러 실시예들에서, 템플릿 그리드는 투관침 조립체를 추가 삽입 지점에 위치시키기 위해 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저는 조직의 광열 응고를 유도하기에 불충분할 수 있는 방사를 방출하도록 활성화될 수 있다.

[0036] 여러 실시예들에서, 방법은 레이저 조사기를 하위 절제 수준으로 활성화하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기는 활성화되어 나노 입자들 없이 하위 절제될 수 있는 방사를 방출할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기는 확산기 팁의 약 3.5W/cm 내지 약 4.5W/cm 사이의 방사를 방출하도록 활성화될 수 있다.

[0037] 여러 실시예들은 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 여러 실시예들에서, 방법은 본 명세서의 다른 곳에 개시

된 레이저 조사기 조립체를 얻는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 카테터 외장을 조직의 근위면을 통해 조직의 원위측으로 통과시켜 제1 위치로 종양을 포함하는 조직에 카테터 외장을 위치시키는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 레이저 조사기 조립체의 프로브를 카테터 외장에 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 외장 커넥터를 사용하여 카테터 외장을 레이저 조사기 조립체에 연결하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 제1 기간 동안 하위-절제 적외선 방사를 조직에 전달하기 위해 프로브가 제1 위치에 있는 동안 레이저 조사기 조립체의 레이저 소스를 활성화하는 단계를 포함할 수 있다.

[0038] 여러 실시예들에서, 방법은 카테터 외장에 연결된 상태에서 프로브를 조직 내의 제2 위치로 인출하는 단계를 포함할 수 있으며, 이때 제2 위치는 제1 위치에 대하여 근위측에 위치한다. 여러 실시예들에서, 방법은 삽입 프로브가 제2 위치에 있을 때 레이저 소스를 활성화하여 제2 기간 동안 하위-절제 적외선 방사를 조직에 전달하는 단계를 포함할 수 있다.

[0039] 여러 실시예들에서, 카테터 외장은 눈금이 매겨져 있을 수 있고 카테터 외장의 눈금은 제1 위치와 제2 위치 사이의 거리를 측정하기 위해 사용될 수 있다.

[0040] 여러 실시예들에서, 방법은 제1 위치에서 레이저 소스를 활성화한 후에 레이저 조사기 조립체로부터 카테터 외장을 분리하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 제1 위치와 제2 위치 사이의 거리를 측정하기 위해 프로브의 눈금을 사용하여 종양의 제1 경로 내의 제2 위치로 프로브를 인출하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 외장 커넥터를 사용하여 카테터 외장을 레이저 조사기 조립체에 다시 연결하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 삽입 프로브가 제2 위치에 있을 때 레이저 소스를 활성화하여 제2 기간 동안 하위-절제 적외선 방사를 조직에 전달하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제2 위치는 제1 위치에 대하여 근위측으로 위치할 수 있다.

[0041] 여러 실시예들에서, 종양은 전립선 종양일 수 있다.

[0042] 여러 실시예들은 레이저 조사기 조립체를 제조하는 방법에 관한 것이다. 여러 실시예들에서, 방법은 레이저 조사기 조립체의 본체를 얻는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 프로브를 본체에 부착하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 외장 커넥터를 레이저 조사기 조립체에 부착하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 본체에 부착될 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 프로브에 부착될 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터는 본체와 프로브 사이에 위치할 수 있다.

[0043] 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 레이저 조사기 조립체를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 레이저 조사기 조립체는 레이저 조사 시스템 외부에 독립형 구성요소로서 제공될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 외장 커넥터를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 투관침 조립체를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 카테터 외장을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 확산기 팁을 갖는 광섬유 및 광섬유 커넥터를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유 커넥터는 레이저 조사기 조립체와 맞물리도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유 커넥터가 레이저 조사기 조립체와 결합될 때, 광섬유의 확산기 팁은 레이저 조사기 조립체 내에 위치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 광섬유와 광학적으로 통신하도록 구성된 레이저 소스를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 소스는 광섬유를 통해 레이저 조사기 조립체에 방사선을 전달하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 소스는 활성화되면 광섬유와 밀봉된 단부를 통해 전자기 방사를 전송한다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 냉각제 저장소를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 저장소는 레이저 조사기 조립체와 유체 연통할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 냉각제 저장소로부터 레이저 조사기 조립체로 냉각제를 전달하도록 구성된 냉각제 입구 튜브를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 광섬유를 냉각시키기 위해 냉각제 저장소로부터 냉각제 입구 튜브를 통해 레이저 조사기 조립체로 냉각제를 전달하도록 구성된 펌프를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 레이저 조사기 조립체와 유체 연통하고 레이저 조사기 조립체로부터 냉각제를 수용하도록 구성된 냉각제 회수 봉지를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 레이저 조사기 조립체로부터 냉각제 회수 봉지로 냉각제를 전달하도록 구성된 냉각제 출구 튜브를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 레이저 소스를 활성화 및 비활성화하도록 구성된 작동기를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 작동기는 풋 페달일 수 있다. 여러 실시예들에서, 작동기는 또한 펌프를 제어한다. 여러 실시예들에서, 레이저와 펌프는 작동기에 의해 실질적으로 동시에 활성화될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저와 펌프는 작동기에 의해 실질적으로 동시에 비활성화될 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 튜브

는 타이곤(tygon) 재료일 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 유입 튜브의 길이는 약 4미터일 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 튜브는 낮은 속도로 냉각제 흐름이 가능하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 튜브는 약 8 ml/분의 속도로 냉각제 흐름이 가능하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 소스는 근적외선 파장일 수 있는 파장을 갖는 방사를 제공한다. 여러 실시예들에서, 레이저 소스는 약 805 nm 내지 약 810 nm 범위의 파장을 갖는 방사를 제공한다. 여러 실시예들에서, 광섬유는 광섬유로부터 그리고 레이저 조사기 조립체 밖으로 방사선을 분배하도록 구성된 확산 부분을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유의 확산 부분의 길이는 약 1.0cm 내지 약 1.8cm 범위이다. 여러 실시예들에서, 광섬유의 확산 부분은 약 50mm, 30mm, 18mm, 10mm, 이 값들 사이의 값들, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하의 길이일 수 있다.

발명의 효과

[0044] 본 명세서의 다른 부분에 기재됨

도면의 간단한 설명

[0045] 본 발명에 따른 레이저 조사 조립체들, 레이저 조사 시스템들, 및 그 구성요소들의 특징들은 특정 실시예들의 도면을 참조하여 아래에서 설명된다. 도시된 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 것이지만 이를 제한하려는 것은 아니다. 이들 도면에 도시된 각 구성요소의 비율과 상대적 치수 및 크기는 본 명세서의 기재를 일부 뒷받침하기 위한 것일 뿐, 그러한 비율, 치수 또는 크기가 각각의 청구항에 포함된 정도를 벗어나는 경우를 제외하고는 본 명세서의 범위를 제한해서는 안 된다.

도 1은 레이저 조사 시스템의 실시예를 도시한다.

도 2a는 외장 커넥터를 포함하는 레이저 카테터 조립체의 실시예를 도시한다.

도 2a-1, 2a-2, 및 2a-3은 도 2a에 도시된 레이저 카테터 조립체의 확대도이다.

도 2b는 외장 커넥터가 레이저 카테터 조립체의 본체와 일체형인 레이저 카테터 조립체의 다른 실시예에 대한 도면이다.

도 2c 내지 도 2e는 외장 커넥터들을 포함하는 추가적인 레이저 카테터 조립체들이다.

도 3a는 도 2a의 레이저 카테터 조립체에 삽입될 수 있는 광섬유의 실시예를 도시한다.

도 3b는 도 3a에 도시된 광섬유의 도면이다.

도 4는 냉각제 입구 도관의 실시예의 도면이다.

도 5a는 냉각제 회수 봉지의 실시예를 도시한다.

도 5b는 도 5a에 도시된 냉각제 회수 봉지를 도시한 도면이다.

도 6a 내지 도 6b-4는 투관침 슬리브 조립체의 도면들을 도시한다.

도 7a 내지 도 7k는 본 명세서에 설명된 레이저 카테터 조립체의 실시예를 사용하여 테스트 조직의 삽입 및 조사를 도시한다.

도 71은 도파관을 수용하는 프로브 팁의 실시예를 도시한다.

도 8a는 레이저 프로브 배치를 위한 육각형 그리드 템플릿의 실시예를 도시한다.

도 8b는 정사각형 그리드 템플릿의 실시예를 도시한다.

도 8c는 그리드 구멍 사이의 7㎜ 간격을 갖는 육각형 그리드 템플릿을 사용하는 레이저 노출 영역의 실시예를 도시한다.

도 8d는 그리드 구멍 사이의 3㎜ 간격을 갖는 정사각형 그리드 템플릿을 사용하는 레이저 노출 영역의 실시예를 도시한다.

도 8e는 분해된 3-부분 정사각형 그리드의 도면을 도시한다.

도 8f는 모놀리식 육각형 그리드의 실시예의 도면이다.

도 8g는 3-부분 정사각형 그리드의 실시예의 도면이다.

도 9a 내지 도 9g는 레이저 조사 시스템 키트의 실시예의 구성요소들을 도시한다.

도 10a 및 도 10b는 원추형 팁 및 투과 팁을 갖는 레이저 카테터 조립체를 갖는 레이저 카테터의 실험을 위한 실험 장치의 사진이다.

도 11a 및 도 11b는 원추형 팁(11A) 및 둥근 투과 팁(11B)을 갖는 레이저 카테터 조립체를 갖는 레이저 카테터의 가열을 도시하는 그래프이다.

도 12a 및 도 12b는 6.0W 조사 후 원추형 팁을 갖는 레이저 카테터의 말단부의 열화상을 도시한다.

도 12c 및 도 12d는 6.0W 조사 후에 돔형 팁을 갖는 레이저 카테터의 말단부의 열화상을 도시한다.

도 13은 18㎜ 확산기를 갖는 광섬유가 사용될 때 원추형 팁 레이저 카테터의 가열을 도시한다.

도 14a 내지 14i는 환자의 전립선의 9개의 전체 장착 섹션의 사진(눈금 막대 = 1㎝)이다.

도 15는 2명의 환자로부터의 건강한 조직 대 샘플 종양 조직에서의 나노 입자의 상대적 축적을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 본 명세서에 개시된 실시예들은 종양(예를 들어, 암 종양)을 치료하는 방법들, 조직 및 종양에 전자기 방사(electromagnetic radiation)를 조사하기(irradiating) 위해 사용되는 시스템들, 그러한 시스템의 구성요소들과 장치들, 그리고 조직 및 종양에 전자기 방사를 조사하는 데 사용되는 시스템들을 제공하기 위한 키트들에 관한 것이다. 여러 실시예들에서, 시스템은 적외선 방사를 (예를 들어, 환자의 조직에) 제공하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 적외선 방사는 비-절제(non-ablative) 방사(예를 들어, 그 자체로 조직을 절제하기에는 불충분한 강도의 방사 및/또는 하위-절제(sub-ablative) 방사)일 수 있다. 여러 실시예들에서, 비-절제 적외선 방사는 치료할 표적 조직 내부 또는 주위에 분산될 수 있는 나노 입자들에 의해 흡수될 수 있다. 여러 실시예들에서, 나노 입자들은 방사를 흡수하여 열 에너지로 변환한다. 여러 실시예들에서, 적외선 방사 자체는 하위-절제일 수 있지만, 나노 입자들에 의해 생성된 열 에너지는 열 응고, 고열, 및/또는 조직 절제를 일으키기에 충분할 수 있다. 종양을 치료하고 조직을 절제하기 위한 다양한 방법들, 장치들, 시스템들, 및 키트들은 하나 이상의 바람직한 개선을 달성하기 위해 사용될 수 있는 다양한 예들을 설명하기 위해 아래에서 설명된다. 이들 예들은 단지 예시적인 것이며 제시된 발명의 다양한 양태들 및 특징들을 어떤 식으로든 제한하고자 함이 아니다. 또한, 본 명세서에 사용된 문구들 및 용어들은 설명의 목적을 위한 것이며 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다. 본 명세서에 개시된 어떤 특징, 구조, 또는 단계는 필수적인 것이 아니다. 본 명세서에 개시된 어떤 시스템 또는 방법은 본 명세서에 설명된 하나 이상의 단계 또는 특징을 배제할 수 있다.

[0047] 치료 방법으로서의 광 응고는 조직 내로 특정 양의 에너지를 전달하기 위해 광섬유를 통해 전달되는 레이저 에너지의 능력을 이용할 수 있다. 레이저 침투형 열 요법(Laser Interstitial Thermal Therapy: LITT)은 조직에 열 응고를 직접 발생시키기에 충분한 광 출력을 전달하는 기술이다. 근본적으로, 광학적 에너지는 발생하는 열을 제거하는 신체의 능력보다 더 빠른 속도로 조직 내로 전달된다. 이러한 열은 고열과 조직 절제를 유발할 수 있다.

[0048] 그러나 LITT 및 그 밖의 광자 기반 요법들의 효과적인 치료 깊이는 조직에서의 광 산란 및 흡수(열 응고에 의한 영향 포함)에 의해 방해받을 수 있다. 이러한 산란 및 흡수는 광원에서 조직으로의 거리가 멀어질수록 광 강도가 기하급수적으로 감소하도록 만든다. 또 다른 제약은 1차원 소스(예: 레이저 광을 조직에 간헐적으로 전달하는 데 사용되는 광섬유 확산기)에 의해 전달될 때 광 강도 또는 방사(W/cm^2로 측정됨)가 반경 방향으로 하락 및/또는 감소한다는 것이다). 최종 결과는 광학적 방사 조도(optical irradiance)가 이를 전달하는 광학적 소스에 바로 인접해서는 더 높을 수 있고 광학적 소스(예: 확산기)의 바로 근처 바깥 영역에서는 훨씬 낮을 수 있다는 것이다. 광 요법의 광자 기반 과정은 또한 비특이적이다. 응고 영역의 형상은 에너지 소스의 형상의 함수일 수 있고, 응고 영역의 체적은 축적된(deposited) 전체 에너지에 의존할 수 있다. 예를 들어, 광자 기반 공정에 사용되는 현재의 레이저 카테터는 광섬유 확산기와 12-15W의 전력을 사용하여 확산기 주변의 타원형 응고 영역을 생성한다. 따라서, 표적 조직을 치료하기 위한 선택성이 낮을 수 있다.

[0049] 또한, 현재의 시스템들은 고출력 방사 조도를 필요로 하므로, 레이저 전달 카테터들(laser delivery catheter

s)을 파괴 및/또는 변형시킬 수 있는 높은 레이저 온도가 발생한다. 이는 또한 조직 숯(tissue char)을 발생시켜 방사가 조직에 침투할 수 있는 깊이를 차단한다. 활성 냉각은 레이저 전달 카테터 주위의 조직 탄화를 방지하기 위해 및/또는 기구 손상을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 냉각된 경우에도, 많은 카테터들은 열 에너지를 흡수하여 레이저 카테터들을 녹이게 하는 팁(tip)들을 가진다. 또한, 카테터 프로브(probe)들을 조직에 정확하게 배치하는 것이 어려울 수 있다. 따라서, 의사는 조직 내 레이저 카테터의 대략적인 위치를 파악해야 하므로, 일부 부위는 치료되지 않고 일부 부위는 과도하게 치료된다. 또한, 레이저 카테터들은 매우 약하고 꼬이거나 파손될 수 있으며, 이로 인해 치료가 중단될 수 있고 가열 및 탄화 문제가 악화될 수도 있다. 본 명세서에 개시된 여러 실시예들은 이러한 문제들 또는 그 밖의 문제들 중 하나 이상에 대한 해결책들을 제공한다.

[0050] 여러 실시예들에서, 광열 응고(photothermal coagulation)를 생성하기 위해 방사(radiation)를 전달하도록 구성된 방법들, 장치들, 시스템들, 및 키트들이 개시된다. 여러 실시예들에서, (예를 들어, 나노 입자 또는 다른 제제를 사용하여) 입자-지향 광열 응고(particle-directed photothermal coagulation)를 생성하기 위해 비-절제 방사(non-ablative radiation)를 전달하도록 구성된 방법들, 장치들, 시스템들, 및 키트들이 개시된다. 여러 실시예들에서, 개시된 기술들과 장치들은 조직의 표적화 및 조직의 효과적인 치료에 있어서 향상된 선택성을 가능하게 한다. 본 명세서에 개시된 여러 실시예들은 광열 응고, 고열(hyperthermia), 및/또는 조직 절제가 요구될 수 있는 부위에서 방사를 생성하는데 사용되는 시스템들 및 장치들에 관한 것이다.

[0051] 여러 실시예들에서, 방법들과 장치들은 종양 치료에 사용되는 광열 응고에 관한 것이다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체의 레이저 프로브는 관심 부위 내 또는 그 근처(예를 들어, 종양 내 또는 근처)에 위치(예를 들어, 삽입, 배치 등)될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체는 전자기 방사(예를 들어, 자외선, 가시광선, 근적외선, 원적외선, 마이크로파 등)를 조직에 전달하도록 활성화될 수 있다. 여러 실시예들에서, 상기 방사는 적외선 방사일 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체는 광열 응고(예를 들어, 절제 방사일 수 있는 방사), 고열, 및/또는 조직 절제를 유발하기에 충분한 강도의 방사를 전달할 수 있다.

[0052] 여러 실시예들에서, 방법들과 장치들은 종양 치료에 사용되는 입자-지향(예: 나노 입자들 사용) 광열 응고에 관한 것이다. 여러 실시예들에서, 방법들은 종양(또는 표적화될 수 있는 다른 조직)이 있는 환자에게 나노 입자들을 주입하는 것을 포함한다. 여러 실시예들에서, 나노 입자들은 정해진 기간 동안 종양에 축적될 수 있다. 여러 실시예들에서, 일단 나노 입자들이 관심 부위에 축적되면, 레이저 카테터 조립체의 레이저 프로브는 관심 부위 내 또는 그 근처(예를 들어, 종양 내 또는 근처)에 위치(예를 들어, 삽입, 배치 등)될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체는 전자기 방사(예를 들어, 자외선, 가시광선, 근적외선, 원적외선, 마이크로파 등)를 나노 입자들에 전달하도록 활성화될 수 있다. 여러 실시예들에서, 방사는 적외선 방사일 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체는 광열 응고(예를 들어, 비-절제 방사 및/또는 하위-절제 방사), 고열, 및/또는 그 자체로(예를 들어, 나노 입자들의 부재에서) 조직 절제를 유발하기에 충분하지 않은 강도의 방사를 전달할 수 있다. 여러 실시예들에서, 방사 강도는 나노 입자들에 의해 열 에너지로 변환될 수 있다. 여러 실시예들에서, 나노 입자들에 의해 변환된 열은 절제 가능한 고열(ablative hyperthermia), 조직 응고, 및/또는 조직 절제를 일으키기에 충분할 수 있다.

[0053] 여러 실시예들에서, 개시된 방법들에 사용된 나노 입자들은 적외선을 흡수하여 열 에너지로 변환시키도록 설계될 수 있다. 여러 실시예들에서, 금 나노셸(예: AuroShells 등)은 하위-절제 적외선 방사를 절제 온도로 변환시키는 나노 입자들로서 사용될 수 있다. 예시를 위해 대표적인 나노 입자로서 금 나노셸(예: AuroShells 등)이 사용되지만, 적외선 광자를 흡수하고 이들 광자를 열 에너지로 변환시키는 임의의 나노 입자(또는 미립자)도 가능하다. 특정 이론에 구애됨이 없이, 나노셸에 의한 광자의 흡수는 광자를 효과적으로 소멸시키고 그 에너지를 열로 변환시켜 주변 조직으로 방출하는 것으로 여겨진다. 광자가 입자에 의해 산란되면(예를 들어, 흡수되지 않음), 산란된 광자는 다른 곳(예를 들어, 조직이나 다른 나노셸 등)에 흡수될 수 있다. 변환시키는 나노 입자들은 나노셸(Auroshells, 금-금 황화물 나노셸 및 기타 변형체와 같은 금-셸 실리카 코어 나노셸 포함), 고체 나노 구체(금, 은 등), 금속 나노 막대(금, 은 등), 나노 스타, 속이 빈(hollow) 나노 입자, 나노 케이지(nanocages), 타원형 나노 라이스(elliptical nanorice), 탄소 입자, 풀러린(fullerenes), 탄소 풀러린, 금속 나노 입자, 금속 콜로이드, 탄소 입자, 탄소 나노 튜브, 버키 볼(buckyballs), 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0054] 여러 실시예들에서, 본 명세서에 개시된 방법들은 치료를 위해 표적 조직에 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 표적 조직은 종양 조직일 수 있다. 여러 실시예들에서, 종양 표적은 암에 의해 유발되는 종양을 포함한다. 여러 실시예들에서, 종양은 결장 직장암, 뇌암, 폐암, 유방암, 두경부암, 췌장암, 난소암, 흑색종암,

전립선암, 및 다른 형태의 암들에 의해 유발되는 종양일 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서에 개시된 기술들은 조직 내의 종양을 치료하기에 적합하고 및/또는 근원적인 종양 조직을 파괴하면서 건강한 조직의 기능을 보존하기에 적합할 수 있다. 예를 들어, 여러 실시예들에서, 본 명세서에 개시된 기술들과 장치들은 종양 조직 또는 기능 장애 조직을 특이적으로 표적화하는데 사용될 수 있다. 건강한 특정 조직의 기능 상실은 환자의 삶의 질을 파괴할 수 있다. 예를 들어, 암 종양 조직을 목구멍에서 제거하는 외과 수술은 말을 할 수 없도록 만들 수 있다. 전립선에서 암 종양 조직을 제거하기 위한 외과적 수술은 성적 기능의 상실을 초래할 수 있다. 현재의 절제 방법들에서, 조직은 종양 내에서 가열 기구의 배치에 기초하여 가열된다. 가열 요소가 활성화되면, 건강한 조직을 포함하여, 가열 요소를 둘러싸고 있는 조직을 죽이게 된다. 여러 실시예들에서, 본 명세서에 개시된 치료들은 병이 없는 건강한 조직의 정상 기능을 촉진시키거나 실질적으로 보존하기 위해 그 조직의 구조 및/또는 기능을 부분적으로, 실질적으로, 및/또는 완전히 보존할 수 있다.

[0055] 여러 실시예들에서, 상기 방법들은 환자에게 온 몸에 나노 입자들을 주사(예: 주입)하는 것을 포함한다. 전신성 삽입(systemic introduction)은 나노 입자들을 순환계 안으로 및/또는 신체 내의 그러나 표적 부위로부터 떨어진 부위에 삽입하는 것을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 나노 입자들은 비경구 투여 경로(예를 들어, 정맥 내, 근육 내, 피하, 병소 내, 복강 내 등의 주사)를 통해 환자에게 유입될 수 있다. 이러한 부위들은 치료 부위에 인접하지 않은 환자의 신체 부위(예를 들어, 종양 부위 이외의 신체 부위)에 위치할 수 있다. 예를 들어, 나노 입자들은 그들의 크기 및 종양의 새면서(leaky) 혼돈되고(chaotic) 미성숙한 혈관계(vasculature)로부터의 수동적 유출로 인해 종양 내에서 우선적으로 축적된다. 이는 "향상된 투자율 및 유지력(enhanced permeability and retention(EPR))" 효과로 불리는 현상이다. 여러 실시예들에서, 이러한 수동적 축적은 방사 변환기의 표적화된 침착(targeted deposition)을 가능하게 하고 종양-특이적인 광열 응고 요법을 제공한다.

[0056] 여러 실시예들에서, 신체에 유입된 후, 나노 입자들은 종양에서 수동적으로 축적될 수 있다. 여러 실시예들에서, 이러한 수동적 축적은 정해진 시간의 경과에 의해 달성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 나노 입자들은 주입 및/또는 주사 후 약 12시간 이상 및/또는 약 36시간 이하의 범위의 시간 동안 종양 내에 축적될 수 있다. 여러 실시예들에서, 나노 입자들은 적어도 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 또는 그 밖의 시간 동안 종양 부위에 축적될 수 있다.

[0057] 여러 실시예들에서, 나노 입자들은 종양 신생 혈관(tumor neovasculature)의 혈관 주위 공간에 축적되고 레이저 에너지의 초점으로 작용한다. 여러 실시예들에서, 관심 부위 축적 후, 레이저 및/또는 전자기 에너지는 나노 입자들을 가열하는데 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 이러한 레이저 에너지(예를 들어, 전자기 에너지)는 열응고, 고열, 및/또는 표적 조직의 절제를 유발하기에 충분한 온도로 나노 입자들을 가열한다.

[0058] 여러 실시예들에서, 도 1에 도시된 바와 같은 레이저 조사 시스템(100, laser illuminating system)을 이용하여 치료를 위한 표적 부위에서 레이저 에너지가 생성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 1에 도시된 바와 같이, 레이저 조사 시스템(100)은 레이저 카테터 조립체(101, laser catheter assembly)(예를 들어, 레이저 조사기)를 포함할 수 있다. 도 1에는 도시되지 않았지만, 시스템은 카테터 외장(426)(도 6a 내지 6a-4에 도시된 바와 같은)를 더 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 1에는 도시되지 않았지만, 시스템은 투관침(425, trocar)(도 6a 내지 6a-4에 도시된 바와 같은)을 포함할 수 있다. 도 1에 도시되지는 않았지만, 시스템은 투관침(425) 및 카테터 외장(426)을 포함할 수 있는 투관침 조립체(400)(도 6a 내지 6a-4에 도시된 바와 같은)를 더 포함할 수 있다.

[0059] 여러 실시예들에서, 도 1에 도시된 바와 같이, 레이저 조사 시스템은 조사 시스템(200) 및 냉각 시스템(300) 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 조사 시스템(200)은 광섬유(202) 및 레이저 소스(203)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유(202)는 광통신으로 레이저 소스(203)에 연결되고/되거나 레이저 소스(203)로부터의 레이저 에너지를 수신하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 레이저 소스, 광섬유, 및/또는 레이저 카테터는 광통신 상태에 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각 시스템은 냉각제 저장소(305), 냉각제 펌프(307), 및/또는 냉각제 회수 봉지(309) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 냉각제 저장소, 레이저 카테터 조립체, 및/또는 냉각제 회수 봉지는 서로 유체 연통 상태에 있도록 구성될 수 있다.

[0060] 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 레이저 카테터 조립체(101)를 포함하지만, 조사 시스템(200) 및/또는 냉각제 전달 시스템(300) 및 전술한 것의 개별 구성요소들과 같은 하나 이상의 다른 특징들을 결여한다.

[0061] 여러 실시예들에서, 도 1에 도시된 바와 같이, 레이저 조사기(101)는 본체(102), 레이저 조사 시스템의 다양한 특징부들(예를 들어, 냉각 유체 도관, 광섬유 커넥터 등)과 결합되도록 구성된 허브들(106, 109, 120a), 프로브

(113)(예를 들어, 환자의 신체 및/또는 조직에 삽입되도록 구성된 삽입 프로브), 및 외장 커넥터(150)를 포함한다.

[0062] 도 1에 도시되고 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101)는 하나 이상의 허브들(106, 109, 120a)을 포함할 수 있다. 도 2에 도시된 바와 같이, 이러한 허브들(106, 109, 120a)은 레이저 조사 조립체(101)의 본체(102) 상에 및/또는 그 일부에 위치할 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 허브들은 다양한 커넥터들과 결합되도록 구성된 연결 구조들을 포함할 수 있다.

[0063] 여러 실시예들에서, 도 1에 도시된 바와 같이, 레이저 카테터 조립체(101)의 본체(102)는 허브(106)를 통해 냉각제를 수용하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 허브(106)는 냉각제 입구 커넥터를 포함할 수 있거나(도시되지 않음) 또는 허브(106)는 입구 커넥터(104)를 갖는 냉각제 입구 커넥터 조립체와 결합되도록 구성될 수 있다(도 2a에 도시된 바와 같이). 도 2b에 도시된 바와 같이, 냉각제 입구 커넥터(104)는 카테터 도관 커넥터(104a) 및 허브(106)의 허브 정합 커넥터(106a)를 갖는 카테터 도관(132)을 통해 본체와 유체 연통할 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 커넥터 조립체는 냉각제 입구 커넥터(104), 카테터 도관(132), 및 카테터 도관 커넥터(104a)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 도관 커넥터(104a) 및 허브 정합 커넥터(106a)는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이 다양한 연결 구조들을 포함할 수 있다.

[0064] 일부 실시예들에서, 허브(106)는 냉각제 입구 도관(306)의 대응하는 입구 도관 커넥터(310)와 직접 결합하도록 구성된 연결 구조들 및/또는 커넥터를 포함할 수 있다(도시되지 않음). 예를 들어, 여러 실시예들에서, 레이저 조사 조립체에는 중간 카테터 입구 도관(132) 및 별도의 냉각제 입구 커넥터(104)가 없을 수 있다.

[0065] 여러 실시예들에서, 허브(106)는 레이저 조사기(101)의 본체(102)에 대한 접근 지점을 제공하는 포트를 포함할 수 있다. 예를 들어, 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템(100)은 냉각제 저장소(305)(예를 들어, 봉지, 병 등)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체(101)에 연결될 때, 냉각제 저장소(305)는 냉각제 입구 도관(306)을 통해 냉각제 입구 커넥터(104)와 유체 연통할 수 있다. 여러 실시예들에서, 작동 시, 냉각제는 냉각제 저장소(305)로부터 냉각제 펌프(307)의 작동에 의해 냉각제 입구 커넥터(104) 및 허브(106)를 통해 레이저 카테터 조립체(101)로 전달될 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 도관(306)은 냉각제 입구 커넥터(104)와 상호작용하도록 구성될 수 있는 입구 도관 커넥터(310)를 갖는다.

[0066] 여러 실시예들에서, 도 1에 도시된 바와 같이, 레이저 카테터 조립체(101)의 본체(102)는 배출 허브(109)를 통해 냉각제를 배출하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 허브(109)(예를 들어, 배출 허브)는 냉각제 출구를 포함할 수 있거나(도시되지 않음) 또는 냉각제 출구 커넥터(108)를 갖는 냉각제 출구 조립체와 결합되도록 구성될 수 있다(도 2b에 도시된 바와 같이). 도 2b에 도시된 바와 같이, 냉각제 출구 커넥터(108)는 카테터 도관 커넥터(108a) 및 허브(109)의 허브 정합 커넥터(109a)를 갖는 카테터 도관(127)을 통해 본체(102)와 유체 연통할 수 있다. 커넥터 조립체는 냉각제 출구 커넥터(108), 카테터 도관(127), 및 카테터 도관 커넥터(108a)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 도관 커넥터(108a) 및 허브 정합 커넥터(109a)는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이 다양한 연결 구조들을 포함할 수 있다.

[0067] 일부 실시예들에서, 허브(109)는 냉각제 출구 도관(311)의 대응하는 출구 도관 커넥터(324)와 직접 결합하도록 구성된 연결 구조들 및/또는 커넥터를 포함할 수 있다(도시되지 않음). 예를 들어, 여러 실시예들에서, 레이저 조사 조립체에는 중간 카테터 출구 도관(127) 및 별도의 냉각제 출구 커넥터(108)가 없을 수 있다.

[0068] 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템(100)은 냉각제 회수 봉지(309)(예를 들어, 봉지, 병 등)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 회수 봉지(309)는 냉각제 출구 도관(311)을 통해 냉각제 출구 커넥터(108)와 유체 연통할 수 있다. 여러 실시예들에서, 작동 시, 냉각제는 레이저 카테터 조립체(101)로부터 냉각제 출구 커넥터(108)를 통해 냉각제 회수 봉지(309)로 전달될 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 출구 도관(311)은 냉각제 출구 커넥터(108)와 상호작용하도록 구성될 수 있는 출구 도관 커넥터(312)를 갖는다.

[0069] 여러 실시예들에서, 도 2a에 도시된 바와 같이, 레이저 카테터 조립체(101)의 입구 및 출구 커넥터들은 상이한 암수관계를 가질 수 있다. 여러 실시예들에서, 이러한 구성은 냉각제 공급 및 회수 부착물들에 대한 레이저 카테터 조립체(101)의 입구 및 출구 커넥터들의 부정확한 연결 및/또는 불일치를 방지할 수 있다(예를 들어, 후방 연결 방지). 예를 들어, 도 1에 도시된 바와 같이, 냉각제 입구 커넥터(104)는 암형 수용부(104')를 갖는 암형(female) 커넥터일 수 있고 냉각제 공급 입구(310)는 수형 돌출부(315) 및 선택적으로 슈라우드(316, shroud)를 갖는 수형(male) 연결을 가질 수 있는 반면, 냉각제 출구 커넥터(108)는 수형 돌출부(108') 및 선택적으로 슈라

우드(108")(예를 들어, 후드, 나사식 슈라우드 등)를 갖는 수형 커넥터일 수 있고 냉각제 출구 도관 커넥터(324)는 암형 수용부(325)를 갖는 암형 연결을 가질 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 커넥터(104)는 수형 커넥터일 수 있는 반면에 냉각제 출구 커넥터(108)는 암형 커넥터(도시되지 않음)일 수 있다. 여러 실시예들에서, 상이한 암수관계를 가지는 것 대신에 또는 더하여, 입구 커넥터(104) 및 출구 커넥터(108)는 입구 도관 커넥터(310) 및 출구 도관 커넥터(324)(도시되지 않음)의 색상과 매칭되도록 색으로 구분될 수 있다. 예를 들어, 여러 실시예들에서, 입구 커넥터(104) 및 입구 도관 커넥터(310)는 하나의 색상(예를 들어, 적색, 주황색, 황색, 녹색, 청록색, 청색, 남색, 보라색, 자주색, 자홍색, 분홍색, 갈색, 백색, 회색, 흑색)일 수 있고, 출구 커넥터(108) 및 출구 도관 커넥터(324)는 다른 색상(예를 들어, 적색, 주황색, 황색, 녹색, 청록색, 청색, 남색, 보라색, 자주색, 자홍색, 분홍색, 갈색, 백색, 회색, 흑색)일 수 있다. 여러 실시예들에서, 수형 커넥터 및 암형 커넥터는 루어(luer) 커넥터(여러 실시예들에서 ISO 594-호환 루어 테이퍼(luer taper)를 포함할 수 있음)일 수 있다. 여러 실시예들에서, 입구 및 출구 커넥터들은 선택적으로 상이한 암수관계가 아닐 수 있다.

[0070] 여러 실시예들에서, 레이저 조사 조립체는 대응하는 커넥터(예를 들어, 그의 짝)와 결합하도록 구성된 외장 커넥터(150)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터(150)의 짝은 카테터 외장(440)의 커넥터일 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터(150)는 연결 구조들을 포함할 수 있고 카테터 외장(440)의 커넥터는 대응하는 연결 구조들을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터(150)가 카테터 외장(440)의 커넥터에 결합될 때, 카테터 외장(426)은 프로브(113)를 적어도 부분적으로 덮도록 구성될 수 있다. 도 2a 내지 도 2e에 도시된 바와 같이, 외장 피팅(150, sheath fitting)(예를 들어, 외장 커넥터)은 적어도 부분적으로 긴(elongate) 프로브 부재의 적어도 일부 둘레에 원주 방향으로 배치될 수 있다. 도시되지 않은 다른 실시예들에서, 외장 피팅은 선택적으로 프로브 주위에 원주 방향으로 배치되지 않는다. 예를 들어, 외장 커넥터는 카테터 외장(도시되지 않음)의 톱니 또는 립(lip)과 맞물리는 힌지일 수 있다. 일부 실시예들에서, 외장 피팅은 레이저 조사 조립체의 본체에 연결되고/되거나 일체형일 수 있다. 예를 들어, 외장 커넥터는 레이저 조사기의 본체에 용접되거나 몰딩될 수 있다. 다른 실시예들에서, 외장 커넥터는 긴 프로브 부재에 연결되고/되거나 일체형일 수 있다. 예를 들어, 외장 커넥터는 레이저 조사기의 프로브에 용접되거나 몰딩될 수 있다.

[0071] 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 외장 커넥터(150) 및/또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 커넥터(예: 유체 입구 및 출구 커넥터, 도파관/광섬유 커넥터, 투관침 커넥터, 카테터 외장의 커넥터, 이들에 대응하는 정합 커넥터 등)는 하나 이상의 연결 구조들을 포함할 수 있다. 이러한 연결 구조들은 하나 이상의 능선, 나사산, 걸쇠, 아암, 걸쇠, 돌출부, 오목부, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 연결 구조들은 테이퍼(예를 들어, 정합하는 커넥터의 대응하는 테이퍼와 결합되도록 구성됨)를 포함할 수 있다.

[0072] 여러 실시예들에서, 제1 커넥터(예를 들어, 외장 커넥터(150))의 연결 구조들은 대응하는 커넥터(예를 들어, 카테터 외장(440)의 커넥터)를 결합하도록 안내, 부착, 및/또는 유지하는 것을 돕도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 제1 커넥터(예를 들어, 외장 커넥터(150))는 마찰을 통해(예를 들어, 마찰 끼워 맞춤을 제공) 대응하는 커넥터(예를 들어, 카테터 외장(440)의 커넥터)와 맞물린다. 여러 실시예들에서, 연결 구조는 나사산을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 나사산의 적어도 일부는 특대형일 수 있다. 여러 실시예들에서, 나사산은 분리 방지 특징부(예를 들어, 잠금 특징부, 미늘(barb), 커넥터들이 서로 비틀어질수록 넓어지는 나사산 등)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 커넥터가 그 짝과 결합된 후 커넥터를 분리하기 위해, 분리 방지 특징부는 그의 유지를 극복하기 위한 초기 힘을 필요로 하고 그 이후에는 더 작은 힘을 필요로 한다.

[0073] 여러 실시예들에서, 정합된 쌍의 커넥터들(예를 들어, 외장 커넥터(150) 및 카테터 외장(440)의 커넥터와 같은 커넥터 짝)은 수형 및 암형 루어(luer) 커넥터들일 수 있다(예를 들어, 각각 루어 커넥터들의 수형 및 암형 요소들일 수 있는 연결 구조들을 포함할 수 있음). 여러 실시예들에서, 커넥터들은 ISO 594 규격의 루어 테이퍼를 포함할 수 있다. 예를 들어, 카테터 외장(440)의 커넥터는 암형 수용부를 갖는 암형 커넥터일 수 있고 외장 커넥터(150)는 수형 돌출부(프로브(113)의 일부 또는 프로브(113)로부터 직접 전이를 제공할 수 있음)를 갖는 수형 커넥터를 가질 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 2a에 도시된 바와 같이, 외장 커넥터는 슈라우드(151)(예를 들어, 후드, 나사형 슈라우드 등)를 선택적으로 포함할 수 있고 카테터 외장(440)의 커넥터는 암형 수용부(441)와 암형 연결을 가질 수 있다.

[0074] 도 2a 및 2b에 도시된 바와 같이, 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101)는 삽입 프로브(113)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 2a에 도시된 바와 같이, 레이저 카테터 조립체(101)는 출구 암 유닛(125, outlet arm unit), 출구 암(126), 입구 암 유닛(130, inlet arm unit), 및 입구 암(131) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)는 근위 삽입 프로브 커넥터 실(135, proximal introducer

probe connector seal)(예를 들어, 실(seal), 슬리브(sleeve) 등)로부터 삽입 프로브(113)의 밀봉 단부(115)로 연장되는 길쭉한 튜브(예를 들어, 긴 프로브 부재)이다.

[0075] 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)는 외부 관형 부분(114, outer tubular section)(예를 들어, 삽입 프로브 내의 관형 공동(tubular cavity)을 정의하는 외부 벽)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 2a 및 2b에 도시된 바와 같이, 외부 관형 부분(114)은 연속적인 소재(예를 들어, 단일 소재로 성형된 단일 부품, 단일 구조 등)일 수 있다. 여러 실시예들에서, 외부 관형 부분(114)은 전자기 방사의 특정 파장, 예를 들어, 자외선, 가시광선, 근적외선, 원적외선, 및/또는 마이크로파 방사 중 하나 이상에 대하여 투명하거나 실질적으로 투명할 수 있다.

[0076] 여러 실시예들에서, 외부 관형 부분(114)은 밀봉 단부(115)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 밀봉 단부(115)는 투명하고, 광학적 및/또는 적외선 투과성이 있을 수 있고, 및/또는 실질적으로 광학적 및/또는 적외선 투과성이 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 밀봉 단부(115)는 전자기 방사의 특정 파장, 예컨대 자외선, 가시광선, 근적외선, 원적외선, 및/또는 마이크로파 방사 중 하나 이상에 대해 투명하거나 실질적으로 투명할 수 있다. 여러 실시예들에서, 밀봉 단부(115)는 투과형(transmissive)일 수 있다. 여러 실시예들에서, 밀봉 단부(115)는 레이저 소스(203)로부터의 전자기 방사가 그를 통해(예를 들어, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같은 확산기 팁(204)을 통해) 전달되도록 한다. 여러 실시예들에서, 도 2a-2에 도시된 바와 같이, 밀봉 단부(115)는 삽입 프로브(113)와 일직선에 있는 광섬유(202)로부터의 광을 밀봉 단부(115)로부터 바깥쪽으로 확장되는 원추형 분포(140) 또는 반구형 분포(141)로 분배하도록 형성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 광의 분포(원추형 또는 반구형)는, 분포 내에서, 소정 거리에서의 방사의 양이 실질적으로 또는 대략적으로 동일 강도가 되도록(예를 들어, 점들(140A 및 140B) 및/또는 점들(141C 및 141D)에서) 확산될 수 있다. 여러 실시예들에서, 단부(115)는 방사 및/또는 광을 실질적으로 흡수하지 않고 통과시키도록 구성될 수 있다.

[0077] 여러 실시예들에서, 광섬유 팁(204)은 팁을 통한 방사의 통과를 억제하도록 및/또는 방사를 실질적으로 차단하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 확산기 팁(223)은 방사 소스를 통해 수신된 방사의 대부분 및/또는 실질적으로 전부 및/또는 모두를 측방향으로(예를 들어, 확산기 팁으로부터 옆으로) 그리고 광섬유(202)의 경로를 따르지 않게(예를 들어, 광섬유 팁(204)을 통해) 방출하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 방사를 측방향으로(예를 들어, 옆으로) 방출하는 확산 팁은 확산 팁(223)에 인접한 조직의 치료를 가능하게 하는 이점이 있다. 여러 실시예들에서, 이러한 구성은 광섬유 팁(204)의 바로 앞에 있는 조직의 가열 및/또는 방사 조도의 양을 방지하고/거나 감소시킨다.

[0078] 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 언급된 바와 같이, 확산기 팁(223)(예를 들어, 도파관의)은 전자기 방사를 삽입 프로브로부터 측방향으로 분산하도록 구성될 수 있다(예를 들어, 도파관이 광섬유 커넥터(222)를 통해 레이저 조사 조립체와 맞물릴 때). 여러 실시예들에서, 확산기로부터의 전자기 방사의 강도는 확산기 팁(223)으로부터 동일한 거리들에서 대략적으로 또는 실질적으로 동일할 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)로부터 방출된 광은 분산되고/되거나 포커싱되지 않을 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)로부터 방출된 광은 실질적으로 고르게 분산될 수 있다. 여러 실시예들에서, 광은 확산기의 표면을 따라 확산기로부터 분산되기 때문에, 방출된 방사는 그림자(예를 들어, 방사가 레이저 카테터의 구성요소에 의해 차단되는 장소) 및/또는 초점들을 유발하지 않는다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체 및/또는 확산기 팁은 포커싱 렌즈가 없고 거울을 포함하지 않는다.

[0079] 여러 실시예들에서, 밀봉 단부는 돔 형태(예를 들어, 반구형, 돔형 등의 반구형 등)일 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 바와 같이, 밀봉 단부는 투과형(transmissive)일 수 있다. 여러 실시예들에서, 투과형이란 확산기 팁(223)으로부터의 전자기 방사의 전부, 실질적으로 전부, 또는 일부가 통과할 수있게 하는 것을 의미한다. 여러 실시예들에서, 외측 관형 부분(114)은 밀봉 단부(115)와 연속될 수 있다(예를 들어, 밀봉 단부 및 외측 관형 부분은 단일 재료, 단일 구조 등으로 성형된 단일 부품일 수 있다). 여러 실시예들에서, 투과형 밀봉 단부(115)는 프로브의 팁 내의 열 축적을 감소시키는 이점을 갖는다. 이 기능은 프로브의 용융을 방지하고 프로브의 방향을 따라 레이저가 조직 내로 분배되도록 한다. 여러 실시예들에서, 밀봉 단부는 선택적으로 원추형이 아닐 수 있으며 및/또는 그라운드(ground) 재료(예를 들어, 산란 재료, 불투명 또는 실질적으로 불투명한 재료 등)가 아닐 수 있다. 여러 실시예들에서, 둥근 형상 및/또는 원추 구성은 방사가 삽입 프로브를 통과하지 못하도록 하는 것으로 밝혀졌다. 여러 실시예들에서, 그라운드 및/또는 원추형 구성은 프로브의 휘어짐 및/또는 탄화 및/또는 프로브 주위의 조직의 연소를 초래할 수 있는 고온 점(hot spot) 및 가열을 야기하는 방사를 집중시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0080] 여러 실시예들에서, 돔형 팁은 고주파(RF)를 이용하여 준비될 수 있다. 여러 실시예들에서, 돔형 팁은 나일론 압출물로부터 형성될 수 있고, 이는 맨드릴(mandrel) 위에 배치된 다음 스테인리스 스틸 다이(die)에 삽입될 수 있다. 여러 실시예들에서, 다이는 RF 에너지로 가열되지만, 압출물의 팁이 맨드릴의 말단 상에서 리플로우/재성형되도록 하는 공압 작동식 그리퍼(gripper)를 사용하여 압출물이 캐비티(cavity)로 동시에 밀려 들어갈 수 있다. RF 기계는 압출물에 고유한 온도, 압력 및 시간으로 설정되므로 매우 반복적인 팁을 생성할 수 있다. 여러 실시예들에서, 팁은 선택적으로 반구형 형상이 아닐 수 있고, 열 또는 방사 집중의 실질적인 축적 없이 방사의 통과를 허용하는 다른 형상(예를 들어, 둥근 입방체 단부 형상, 입방체 단부 형상, 둥근 원통 단부 형상, 실린더 말단 형상 등)일 수 있다.

[0081] 여러 실시예들에서, 도 2a1에 도시된 바와 같이, 외부 관형 부분(114)은 루멘(116, lumen)(예컨대, 제1 루멘)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 내부 튜브(117)(예를 들어 내부 관형 부재)는 제1 루멘(116) 내에 존재한다. 여러 실시예들에서, 내부 튜브(117)는 제2 루멘(118)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 2a 및 도 2b에 도시된 바와 같이, 레이저 카테터 조립체(101)는 냉각제 입구 커넥터(104), 카테터 입구 도관(132), 입구 암 유닛(131)을 통해, 그리고 유체 챔버(103b)를 제공하는 입구 암 유닉(130)의 몸체 안으로 냉각제를 수용하도록 구성될 수 있다. 그리고 냉각제는 내부 튜브(117)를 통해 개방 풀(119)로, 제1 루멘(116)을 통해 다른 유체 챔버(103a)로, 출구 암 유닛(125)을 통해, 출구 암(126)을 통해 카테터 출구 도관(127)으로 이동할 수 있고, 냉각제 출구 커넥터(108)를 통해 배출된다. 즉, 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 커넥터(104), 카테더 입구 도관(132), 입구 암 유닛(131), 입구 암 유닛(130), 내부 튜브(117), 개방 풀(119), 제1 루멘(116), 출구 암 유닛(125), 출구 암(126), 카테터 출구 도관(127), 및/또는 냉각제 출구 커넥터(108)는 유체 연통 상태에 있을 수 있다. 도시되지 않은 다른 실시들예에서, 레이저 조사 조립체에는 카테터 입구 도관, 입구 암 유닛, 출구 암, 및 카테터 출구 도관 중 하나 이상이 결여된다. 예를 들어, 허브들(106, 109)은 레이저 조사 조립체(101)(도시되지 않음)의 본체(102)에 직접 배치될 수 있다.

[0082] 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)는 근위 단부(proximal end)로부터 원위 단부(distal end)까지 연장되고, 외측 관형 부분(114)의 밀봉된 돔형 단부(115)는 원위 단부에 위치된다. 여러 실시예들에서, 내부 튜브(117)는 밀봉된 돔형 단부(115)로부터 일정 거리 떨어져 종단하고, 삽입 프로브(113)의 말단부에 개방 풀(119)을 남긴다. 여러 실시예들에서, 광섬유가 삽입 프로브(113) 안에 위치될 수 있을 때, 확산기 팁 (223)의 말단부는 내부 튜브 (117)의 말단부에서 또는 그 근처에서 끝난다. 여러 실시예들에서, 확산기 팁(223)의 일부는 개방 풀(119) 내의 내부 튜브(117)로부터 돌출한다. 여러 실시예들에서, 이 돌출부는 더 집중된 양의 전자기 방사가 삽입 프로브(113)의 밀봉 단부(115)를 관통할 수 있게 한다. 여러 실시예들에서, 개방 풀은 냉각제가 광섬유 팁(204)에 의해 실질적인 제한 없이 흐를 수 있는 영역을 제공한다(루멘 내의 냉각제 유동을 차단 및/또는 제한함).

[0083] 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101)는 도파관 허브(120a)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도파관 허브(120a)는 구멍(120)(예를 들어, 단부 구멍)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도파관 허브(120a)는 도파관 커넥터(222)와 결합되도록 구성된 연결 특징부(120b)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101)는 말단 구멍(120)을 통해 삽입 프로브(113) 내로 광섬유(202)를 수용하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 내부 튜브(117)는 제2 루멘(118) 내에 광섬유(202)를 수용하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유 커넥터(222)는 말단 구멍(120) 상의 외관과 결합하여 유체 기밀 밀봉을 제공한다(예를 들어, 도파관 허브는 하나 이상의 연결 구조들을 가진 커넥터를 포함할 수 있음). 여러 실시예들에서, 이러한 결합은 삽입 프로브(113) 내의 위치에 확산기 팁(223)을 고정한다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101)는 하나의 광섬유(202)와 삽입 프로브(113)만을 수용하고 내부 튜브(117)는 하나의 광섬유 팁(204) 및/또는 확산기 팁(223)만을 수용하는 크기로 구성될 수 있다.

[0084] 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 언급된 바와 같이, 제2 루멘(118)은 냉각제 입구 커넥터(104)와 유체 연통 상태에 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 언급된 바와 같이, 제1 루멘(116)은 냉각제 출구 커넥터(108)와 유체 연통 상태에 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유(202)가 제2 루멘(118) 내에 위치될 때, 레이저 카테터 조립체는 냉각제 입구 커넥터(104)로부터 제2 루멘(118)을 통해 제1 루멘(116) 안으로 그리고 냉각제 출구 커넥터(312) 밖으로 냉각제가 통과하도록 구성될 수 있다.

[0085] 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101)의 루멘과 삽입 프로브(113)는 나일론, PA12 나일론, 또는 이와 유사한 재료로 형성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 폴리카보네이트와 같은 재료와는 대조적으로, PA12 나일론은 조직을 통한 삽입 프로브(113)의 통과를 원활하게 한다.

[0086] 여러 실시예들에서, 도 2a에 도시된 바와 같이, 삽입 프로브(113)는 인쇄된 "해시(hash)" 마크들(121)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)는 눈금들이 매겨질 수 있다(예를 들어, 번호, 문자 등으로). 여러 실시예들에서, 해시 마크들 및/또는 눈금들은 프로브가 조직 내로 침투한 깊이(및/또는 프로브가 조직으로부터 인출된 거리)를 명확하게 표시할 수 있다. 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 여러 실시예들에서, 해시 마크들(예를 들어, 눈금들)은 프로브의 근위 부분에 위치할 수 있다. 여러 실시예들에서, 해시 마크들은 선택적으로 프로브의 원위 부분에 위치하지 않을 수 있다. 예를 들어, 여러 실시예들에서, 이는 대략 프로브 아래로 1/5, 프로브 아래로 1/4, 프로브 아래로 1/3, 프로브 아래로 1/2, 또는 이들 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하로 연장될 수 있다. 여러 실시예들에서, 해시 마크들은 약 4㎜, 약 8㎜, 약 12㎜, 이들 값들 사이의 값들, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하로 떨어져 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 간격을 두고 교대로 있는 해시 마크들과 점들은 본 명세서의 다른 곳에서 논의된 바와 같이 다양한 광 확산기들(예를 들어, 1 cm 확산기들, 1.8 cm 확산기들 등)을 사용한 다양한 치료들을 위해 조직을 통해 레이저 카테터 조립체(101)의 인출을 가능하게 한다. 여러 실시예들에서, 이러한 눈금들 및/또는 해시 마크들은 사용자가 직접 프로브 깊이를 볼 수 있도록 한다. 여러 실시예들에서, 이러한 눈금들 및/또는 해시 마크들은 효과적인 및/또는 통제되는 조직의 절제가 가능하도록 프로브 위치를 정밀하게 제어할 수 있도록 한다. 일부 실시예들에서, 프로브의 전체 또는 실질적으로 전체 길이가 눈금화될 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브의 길이는 약 50㎝, 30㎝, 20㎝, 10㎝, 이들 값들 사이의 값들, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다.

[0087] 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 광섬유(202)는 확산기 팁을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 확산기 팁(223)은 방사(예를 들어, 레이저 광, 광자, 방사)가 상이한 방향들로 광학 팁을 빠져 나오게 하는(예: 산란, 확산 등) 방사 산란 특징(예를 들어, 토포그래피(topography), 범프, 거칠기, 딤플 등)을 갖는 광섬유(202)의 일부일 수 있다. 여러 실시예들에서, 이러한 특징들은 확산기를 따라 구배(gradient)를 가지도록 제공될 수 있고, 레이저 소스(203)에 가까울수록 밀도가 낮고 멀수록 밀도가 높을 수 있다. 여러 실시예들에서, 밀도 구배는 전체 확산기 팁을 따라 방사의 실질적으로 균일한 분포를 조장한다. 여러 실시예들에서, 광섬유(202)의 확산부(223)는 상이한 길이일 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유의 확산부는 약 50㎜, 30㎜, 18㎜, 10㎜, 이들 값들 사이의 값들, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하의 길이를 가질 수 있다. 여러 실시예들에서, 긴 확산기는 높은 레이저 출력을 사용하고 이를 긴 확산기를 따라 분배함으로써 동일한 양의 시간에서 큰 종양 부피의 치료를 가능하게 한다. 여러 실시예들에서, 작은 확산 팁을 사용하는 것은 적은 레이저 전력을 사용하도록 하고 큰 특이성을 갖는 작은 크기 종양의 치료를 가능하게 한다. 여러 실시예들에서, 단일 치료는 신체의 특정 부위 및 특정 종양 치수에 대한 맞춤 치료를 위해 다양한 크기의 확산기를 사용할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 3b에 도시된 바와 같이, 광섬유는 탄력이 있고/있거나 유연하며, 꼬임이나 균열 없이 삽입 프로브 내에서 이동하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유는 레이저 소스가 작동 중에 방해받지 않도록 배치될 수 있도록 충분한 길이를 가질 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유의 길이는 1m, 2m, 3m, 5m, 또는 이들 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다.

[0088] 개시된 레이저 카테터 조립체의 설계 특징들을 이용하여 달성된 하나 이상의 개선을 설명하기 위해, 다음의 예시적인 설명이 제공된다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브를 따라 위치한 해시 마크들은 사용자가 레이저 카테터 확산기 팁의 위치 및 표적이 되는 종양에 대한 치료 범위를 결정할 수 있도록 한다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브의 초기 위치 설정(예를 들어, z축을 따라 신체에 삽입될 깊이 및 x축과 y축을 따른 측방향 위치 설정)은 컴퓨터 단층 촬영(computer tomography)을 사용하여 결정될 수 있다. 초기 위치에 도달하면, 해시 마크들을 이용하여 치료 위치를 정확하게 파악할 수 있다. 프로브는 프로브 상의 눈금들에 의해 결정된 설정 간격으로 한 위치에서 다른 위치로 인출될 수 있다. 레이저 카테터 조립체에 인쇄하면 레이저 카테터 조립체가 조직 안으로 얼마나 들어갔는지 또는 프로브가 시작 위치로부터 얼마나 인출되었는지 사용자가 알 수 있는 "깊이 게이지"가 제공된다. 여러 실시예들에서, 예를 들어, 해시 마크들 간의 8㎜ 간격과 해시 마크들 중간의 "점들" 간의 8㎜ 간격은 정확한 "후퇴(pullback)"를 가능하게 하는 4㎜ 간격의 "자(ruler)"를 제공한다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 바와 같이, 그리드(grid)는 조직 내에서 레이저 카테터 조립체의 확산기 팁의 측방향으로의 적절한 위치 설정을 돕기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서의 다른 곳에서 개시된 바와 같이, 여러 실시예들에서, 10㎜ 그리드에 대한 8㎜ 후퇴가 사용될 수 있다. 이러한 표시들은 레이저 카테터가 표적 종양 또는 조직에 얼마나 깊게 위치하는지를 사용자가 알 수 있는 직접적 방식을 제공하며 카테터 트랙을 따라 연속적인 절제 영역을 생성하기 위해 카테터를 점진적으로 뒤로 당기는 직접적 수단을 제공할 수 있다.

[0089] 여러 실시예들에서, 도 3a 및 도 3b에 도시된 바와 같이, 광섬유는 광섬유 커넥터(122)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유 커넥터(또는 도파관 커넥터)는 레이저 조사 조립체의 도파관 허브(120a)의 대응 구조들과

결합되도록 구성된 하나 이상의 연결 구조들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 도파관 커넥터(122)는 여러 실시예들에서 ISO 594 규격의 루어 테이퍼를 포함할 수 있는 루어 커넥터를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유 커넥터는 광섬유 팁(204)의 원위 단부로부터 고정된 거리에 접합될 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 광섬유 커넥터(122)는 레이저 카테터 조립체(101)의 단부 구멍(120)과 결합되도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유 커넥터(122)의 고정된 위치 설정은 레이저 카테터 조립체(101) 내의 확산기 팁의 적절한 인출을 보장할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101) 내에 광섬유(202)를 고정하는 것은 팁의 용융을 방지하고 확산기 주변의 적절한 냉각제 흐름을 보장할 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유를 고정하는 것은 확산기 팁이 레이저 카테터 조립체(101) 밖으로 미끄러지는 것을 방지하는 것을 도울 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101) 내에 광섬유(202)를 고정시키는 것은 레이저가 확산기 팁 밖으로 적절히 확산되는 것을 보장할 수 있다(예를 들어, 확산기의 일부가 내부 튜브(117)에서 나오지 못하도록 방지하거나, 확산기가 냉각제의 유동을 차단하고 및/또는 방출된 광의 불균일한 분포를 야기할 수 있는 프로브(113) 팁에 대하여 끝나지 않도록 방지함으로써). 여러 실시예들에서, 광섬유를 고정하는 것은 삽입 프로브(113)의 팁의 전방에 있는 조직(확산기 팁에 측방향으로 인접한 조직에 더하여)에 대한 치료가 가능하도록 팁으로부터 충분한 광 확산을 제공할 수 있다.

[0090] 여러 실시예들에서, 광섬유는 약 2m, 3.5m, 5m, 또는 이들 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하의 총 길이를 갖는다. 여러 실시예들에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 전체 레이저 조사 시스템이 수술실에서(예를 들어, 무균 환경에서) 전체적으로 수용될 수 있는 크기임을 감안하며, 광섬유의 길이는 수술실 내에서의 어수선함을 감소시킨다.

[0091] 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템(100)의 냉각제 공급 시스템은 냉각제 저장소(305), 냉각제 입구 도관(306), 및 냉각제 펌프(307)를 포함한다. 여러 실시예들에서, 냉각제 공급 시스템은 레이저 카테터 조립체(101)로 냉각제(예를 들어, 식염수, 물 등)를 공급한다. 여러 실시예들에서, 냉각제는 레이저 카테터 조립체(101)에 인접한 광 응고의 초기 발생을 방지하는 것을 돕는다. 초기 발생하는 광 응고는 레이저 방사의 조직 내로의 광 침투를 제한하고 및/또는 광학적으로 여기된 나노 입자들의 종양 특이성을 무력하게 한다.

[0092] 도 4는 냉각제 입구 도관(306)의 실시예를 도시한다. 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 도관(306)의 길이는 약 3m, 약 4m, 약 5m, 약 10m, 이들 값들 사이의 값들, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 도관(306)의 길이는 작동 설정에서의 혼란을 감소시킨다. 여러 실시예들에서, 냉각제 입구 도관(306)은 그 길이를 따라 임의의 위치에서 냉각 펌프 내로 클램핑될 수 있는 유연성 타이곤 튜빙(Tygon tubing)(폴리비닐 클로라이드 튜빙 또는 이와 유사한 것, 예를 들어, 유연성 튜빙)으로 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 튜빙은 직경이 약 1/8 인치일 수 있다. 여러 실시예들에서, 튜빙의 직경은 약 1/12 인치, 1/8 인치, 1/4 인치, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다. 여러 실시예들에서, 이러한 직경은 작은 펌프 헤드 간격, 냉각제 유속의 큰 제어, 및/또는 튜빙 세트들 사이의 유속의 큰 일관성을 가능하게 한다. 여러 실시예들에서, 이러한 특징은 복귀 라인에서 외부 흐름 제한기 및 계측기가 필요 없도록 한다. 여러 실시예들에서, 이러한 특징은 본 명세서에 기재된 특정 방법들 동안 사용되는 낮은 유량(예를 들어, 약 8 mL/분 또는 그 이하)의 냉각제 흐름을 제어하는 정밀성을 향상시킨다. 여러 실시예들에서, 달성될 수 있는 mL/분 단위의 유속은 2, 4, 8, 10, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다. 도 5a 및 5b는 냉각제 회수 봉지의 실시예를 도시한다. 도 5b에 도시된 바와 같이, 냉각제 회수 봉지는 레이저 카테터 조립체에 부착되도록 구성된 유연한 길이의 튜빙을 포함할 수 있다.

[0093] 여러 실시예들에서, 본 명세서에 개시된 냉각제 공급 세트의 설계는 냉각제를 공급하는 저장소에 비해 냉각제 펌프를 위치시킬 수 없다는 문제점을 유리하게 제거하거나 감소시킨다. 여러 실시예들에서, 냉각제 공급 시스템은 연속적인 길이의 튜빙으로 제조될 수 있으며, 이에 따라 부품 수 및 복잡성이 감소된다. 여러 실시예들에서, 본 명세서에 개시된 내부 직경의 폴리비닐 클로라이드 튜빙의 사용은 바람직하게는 낮은 유량(예를 들어, 8 mL/분)의 냉각제 흐름을 제어 할 수 있게 한다.

[0094] 여러 실시예들에서, 냉각제 펌프(307)는 소정의 유속을 만들기 위해 초기에 소정의 속도로 조정될 수 있는 유속 조절기를 갖는다. 여러 실시예들에서, 펌프는 연동 펌프(예: Langer BT100-1L)일 수 있다. 여러 실시예들에서, 펌프는 mL/분 단위로 약 0.002, 0.01, 0.1, 1, 20, 50, 100, 500, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하의 유속을 전달한다. 여러 실시예들에서, 냉각제 펌프(307)는 조용한 작동 특징을 가지며, 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하의 데시벨 수준으로 작동한다. 여러 실시예들에서, 이러한 펌프의 조용한 특징은 개시된 시스템이 환자와 함께 수술실에 배치될 수 있기

때문에 유익하다.

[0095] 여러 실시예들에서, 펌프(307)는 작동 장치(예를 들어, 풋 스위치, 페달, 패널, 버튼)에 연결될 수 있다. 여러 실시예들에서, 작동 장치는 사용자(예를 들어, 펌프를 작동시키는 의사 또는 기술자)에 의해 켜지거나 꺼질 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 소스는 펌프를 제어하는 작동 장치와 동일하거나 상이한 작동 장치(예를 들어, 풋 스위치, 페달, 패널, 버튼)에 연결될 수 있다. 여러 실시예들에서, 펌프와 레이저 소스의 작동 장치가 동일한 경우, 작동 장치는 사용자가 레이저 카테터를 통해 냉각제의 흐름을 제어하고 레이저 소스에 의한 레이저 방출을 제어하는 것을 개별적으로 또는 동시에 수행하도록 하는 하나 이상의 토글 스위치(예: 버튼 또는 패널)를 가질 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 소스 및 펌프가 동시에 활성화되는 경우, 작동 장치는 레이저 소스 및 펌프를 동시에 켜거나 끄기 위한 단일 스위치를 가질 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 소스 및 펌프가 개별적으로 활성화되는 경우, 작동 장치는 한번에 하나의 장치를 작동시키기 위해 상이한 스위치들을 가질 수 있다.

[0096] 여러 실시예들에서, 작동 장치가 연결되면 레이저가 활성일 때 냉각제 흐름을 허용하고 비활성일 때 냉각제 흐름을 중단시킬 수 있다. 여러 실시예들에서, 소모된 냉각제의 부피(예를 들어, 냉각제 봉지의 교체 수 등)를 감소시키는 것에 더하여, 이러한 특징은 레이저 치료들 사이에서 조직의 예비 냉각을 방지할 수 있다. 여러 실시예들에서, 펌프는 레이저가 작동 중일 때 디폴트 유량을 갖도록 프로그램 가능하다. 여러 실시예들에서, 펌프의 디폴트 유속의 제어는 실시간 온도 모니터링을 사용하지 않고 명목상의 하위-절제 레이저 선량을 사용할 수 있는 개시된 방법들에 유익하다. 여러 실시예들에서, mL/분 단위의 디폴트 유속은 약 0.002, 0.01, 0.1, 1, 5, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다. 사전 설정된 유속은 사용자가 사전 결정된 속도로 열을 제거할 수 있도록 한다. 여러 실시예들에서, 레이저가 꺼져 있을 때 냉각제 흐름의 자동 정지는 조직을 냉각시키는 것을 방지하는데 도움을 준다. 레이저 치료들 사이에서 레이저 카테터 조립체를 통해 흐르는 냉각제는(예: 레이저가 꺼져 있을 때) 주변 조직(예: 약 30-37℃)을 냉각제의 온도(예: 약 21-23℃)로 냉각시킨다. 여러 실시예들에서, 이는 조직 절제를 유발하기 위해 극복되어야 하는 추가적인 온도 구배로 인해 과소-치료(under-treatment)를 일으키는 효과를 갖는다. 여러 실시예들에서, 개시된 특징들의 조합은 냉각이 엄격하게 조절되도록 한다. 여러 실시예들에서, 이러한 온도 제어는 시한 치료(timed treatment)가 끝날 때까지 레이저 카테터에 인접한 조직 응고를 지연시킬 수 있다. 여러 실시예들에서, 응고에 의해 발생하는 광학 산란의 증가가 조직 내로의 광학 침투를 효과적으로 감쇄시키기 때문에, 광 응고의 지연은 나노 입자들이 광학적 광자에 의해서만 활성화되도록 하여 레이저 카테터로부터 먼 거리에서 종양 조직을 치료하는 것을 도울 수 있다.

[0097] 여러 실시예들에서, 냉각제 회수 봉지(309)는 레이저 카테터 조립체(101)를 한번 통과한 후의 냉각제를 수집한다. 여러 실시예들에서, 냉각제 회수 봉지(309)는 냉각제 출구 도관(311) 및 출구 도관 커넥터(324)를 통해 레이저 카테터 조립체(101)에 연결된다(도 5a 및 도 5b 참조). 여러 실시예들에서, 냉각제 회수 봉지(309)의 용적은 약 1.5 리터, 2.0 리터, 또는 3 리터 이상이다. 여러 실시예들에서, 이러한 용적은 치료 기간 동안 수집을 가능하게 한다. 여러 실시예들에서, 치료 기간은 풋 스위치로 활성화된 펌프를 사용한 8 mL/분에서의 약 62개 표준 3분 치료들에 해당할 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 회수 봉지(309)는 통합된 1.5 미터 튜빙 세트를 가지며, 이는 침대 옆에 배치되도록 한다.

[0098] 여러 실시예들에서, 투관침 조립체(400)가 제공될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사 시스템은 레이저 조사 조립체(101)와 함께 투관침 조립체(400)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101)의 프로브(113)는 투관침(425, trocar)와 그 주위에 외장된 슬리브 카테터(426)(예를 들어, 카테터 외장(catheter sheath))를 포함하는 투관침 조립체(400)를 사용하여 종양 또는 종양 조직을 포함하는 장기에 삽입될 수 있다. 도 2b에 도시된 바와 같이, 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)는 탄력성 및/또는 유연성을 가질 수 있다(예를 들어, 25cm 길이의 프로브는 꼬임 없이 원으로 루프를 이룰 수 있다). 여러 실시예들에서, 팁은 조직에서 장애물을 돌아가도록 굴곡지게 할 수 있는 재료로 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 개시된 바와 같이, 프로브의 유연성 재료는 조직에 대하여 접착성을 가지지 않고/않거나 비-점착성 및/또는 실질적으로 비-점착성일 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)는 약 300㎜, 240㎜, 200㎜, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하의 길이(예: 근위로부터 원위 단부까지)를 갖는다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브는 약 2㎜, 1㎜, 0.5㎜, 또는 이러한 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하의 폭을 갖는다.

[0099] 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)의 삽입을 용이하게 하기 위해, 삽입 프로브(113)는 도 6a 내지 도 6a-2에 도시된 바와 같이 투관침 슬리브 조립체(427)를 사용하여 조직 내로 삽입될 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 6a에 도시된 바와 같이, 투관침 슬리브 조립체(427)는 투관침(425) 및 슬리브 카테터(426, 예를 들어 프로브

외장)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침(425)는 투관침 루멘(428)을 포함할 수 있다. 도 6a-1은 루멘(428)이 노출된 투관침 조립체(400)의 이분된(bisected) 단면을 도시한다. 도 6a-4는 카테터 슬리브 조립체(427)의 단부를 도시한다. 도 6b 및 도 6b-1은 슬리브가 없는 투관침(425)를 도시하며, 도 6b1은 이분된 단면을 도시한다. 여러 실시예들에서, 투관침(425)는 도시된 바와 같이 투관침 핸들(429)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침 핸들(429)은 인체공학적일 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침 핸들(429)은 배치 중에 투관침(425)의 조작을 용이하게 하는 하나 이상의 핑거 홀더(431)를 갖는다. 여러 실시예들에서, 투관침 핸들(429)은 환자의 조직을 통해 투관침을 배치하고/하거나 치료 부위에서 환자 안으로 투관침 조립체(400)를 위치할 수 있도록 한다.

[0100] 여러 실시예들에서, 투관침(425)는 3면 캐뉼러(cannula) 및/또는 바늘(430)을 포함한다. 도 6a-3은 외장(426, sheath)이 있는 카테터 팁(430)의 확대도이다. 도 6b-2는 외장(426)이 없는 카테터 팁(430)의 확대도이다. 도 6b-3은 투관침 팁(430)의 정면도이다. 여러 실시예들에서, 투관침이 환자의 조직을 통해 밀릴 때 3면 투관침 팁(430)은 조직 당김을 방지한다. 여러 실시예들에서, 경사진 바늘은 조직을 통과할 때 경사면의 옆으로 당길 수 있다. 다른 실시예들에서, 경 사진 바늘은 투관침으로서 사용된다(도시되지 않음). 도 6b-4는 투관침(429)의 단부를 도시한다.

[0101] 여러 실시예들에서, 투관침 슬리브 조립체(400)가 치료 부위에 삽입된 후, 투관침(425)은 환자의 신체에서 제거될 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침(425)을 제거할 때, 카테터 외장 조립체(427)는 환자 내부에 남겨질 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장(426)은 레이저 카테터 조립체(101) 삽입 프로브(113)를 치료 부위에 위치시키기 위해 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 6a-1에 도시된 바와 같이, 프로브 슬리브(426)는 커넥터(440)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 슬리브 커넥터(440)(예를 들어, 카테터 외장의 커넥터)는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이 하나 이상의 연결 구조들을 포함할 수 있다. 도 6a-1에 도시된 예에서, 연결 구조는 대응하는 외장 커넥터(150)의 슈라우드(151, shroud)를 나사산할 수 있는 리지(440a, ridge)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 여러 실시예들에서, 도 6a-1에 도시된 바와 같이, 외장 커넥터(150)는 슈라우드(151)(예를 들어, 후드, 나사형 슈라우드 등)를 선택적으로 포함할 수 있고 카테터 외장(440)의 커넥터는 암형 수용 부분(441)과의 암형 연결을 가질 수 있다. 여러 실시예들에서, 연결 구조는 나사산, 걸쇠, 암, 걸쇠, 돌출부, 오목한 부분, 테이퍼, 또는 이들 중 임의의 조합들을 포함한다.

[0102] 개시된 장치들 및 구성요소들의 하나 이상의 이점들은 본 명세서에 개시된 시스템을 활용하는 방법을 수행할 때 명백해진다. 방법의 일 실시예가 도 7a 내지 도 7k에 도시되어 있다. 여러 실시예들에서, 방법은 투관침(426) 및 투관침(426) 주위에 외장된 카테터 외장 조립체(427)를 포함하는 투관침 조립체(400)를 삽입 지점(예를 들어, 제1 삽입 지점)에서 환자 내로 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 삽입은 표적 조직(예를 들어, 종양 등)을 나타내는 시험 표본(700)을 사용하여 도 7a 내지 도 7k에 도면에 도시되어 있다. 이 경우, 시험 표본은 생닭가슴살이다. 시험 표본은 종양 또는 종양을 포함하는 기관의 모델로 사용된다.

[0103] 도 7a는 시험 표본과 보호 커버(433) 내의 투관침 슬리브 조립체(427)를 도시한다. 여러 실시예들에서, 투관침 슬리브 조립체는 투관침을 포함할 수 있다. 도 7b는 보호 커버(433)로부터 제거된 투관침 슬리브 조립체(427)를 도시한다. 도 7c에 도시된 바와 같이, 여러 실시예들에서, 투관침 슬리브 조립체(427)는 표적 조직(예를 들어 시험 표본(700))의 근위 측(701, proximal side)(근위는 사용자 및/또는 삽입 지점의 위치를 ??기준으로 한다) 안으로 삽입될 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 7d에 도시된 바와 같이, 투관침 슬리브 조립체(427)는 표적 조직의 신체를 통해 표적 조직(700)의 원위 측(702, distal side) 또는 실질적으로 원위 측에 삽입될 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침 슬리브 조립체는 표적 조직의 근위측과 원위측의 중간 위치에 배치될 수 있다. 도 7d에서, 투관침(425)은 표적 조직의 원위측(702)에서 볼 수 있다. 도 7e에 도시된 바와 같이, 여러 실시예들에서, 투관침 카테터 조립체가 표적 조직(702)의 원위측에 도달하면, 투관침(425)은 카테터 내장(426)를 제자리에 남겨두고 제거될 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침 슬리브 조립체(400)(또는 투관침, 투관침 팁 및/또는 카테터 외장(426))의 적절한 위치 설정은 MRI, 초음파, 또는 그 밖의 실시간 영상화 방법(예를 들어, 컴퓨터 단층촬영)을 사용하여 달성될 수 있다.

[0104] 여러 실시예들에서, 도 7f에 도시된 바와 같이, 레이저 카테터 조립체(101)는 카테터 외장에 삽입되도록 준비될 수 있다. 도시된 바와 같이, 레이저 카테터(101)의 삽입 프로브(113)는 레이저가 활성화될 수 있을 때 확산기 팁 주위에 존재하는 조사 반경(111)을 갖는다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)를 카테터 외장(426)에 삽입하기 전에, 광섬유(202)는 레이저 카테터 조립체(101) 내부에 위치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유(202)는 광섬유 커넥터(222)와 단부 구멍(220)의 결합을 통해 레이저 카테터 조립체(101)에 고정될 수 있다. 도 7l에 도시된 바와 같이, 광섬유(202)는 프로브(113) 내에 위치될 수 있다. 일부 실시예들에서, 광섬유 및 그 확

산 팁(204)은 삽입 프로브(113)의 돔형 단부(115)를 통해 레이저 방사를 전송할 수 있다.

[0105] 여러 실시예들에서, 도 7g에 도시된 바와 같이, 레이저 카테터 조립체(101)의 삽입 프로브(113)는 카테터 외장(426) 내로 삽입될 수 있다. 이는 카테터의 활성 팁을 표적 조직(700)의 원위측(702)으로 안내한다. 여러 실시예들에서, 도 7e에 도시된 바와 같이, 카테터 외장 조립체(427)는 삽입 포트(432) 및 외장(426)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 포트(432) 및 외장(426)은 삽입 프로브(113)와 같은 기구의 삽입을 용이하게 한다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기의 프로브(113)는 삽입 포트(432)를 통해 외장 조립체(427)의 외장(426)에 삽입될 수 있다. 도 7g에 도시된 바와 같이, 조직 내 프로브(113)의 위치는 카테터 외장의 커넥터(440) 및 프로브(113) 근위부의 눈금을 사용하여 결정될 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장 커넥터의 위치는 프로브가 표적 조직(700)의 적절한 깊이에 도달했을 때 사용자에게 표시된다. 여러 실시예들에서, 프로브(113)의 눈금을 사용하는 것에 더하여, 표적 조직 내에서 프로브(113)의 초기 위치 지정은 사용자가 느끼는 저항에 의해 그리고 투관침에 의해 관통되지 않은 조직으로 인해 결정될 수 있다.

[0106] 적절한 및/또는 원하는 깊이에 도달하면, 도 7h에 도시된 바와 같이, 카테터 외장 조립체(727)는 프로브(113)를 따라 뒤로 미끄러질 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113)가 표적 조직의 적절한 및/또는 원하는 위치에 도달한 후(도 7g에 도시됨), 외장 조립체(427)는 표적 조직(700)의 근위측을 향해 후퇴되어 삽입 프로브(113) 내의 확산기 팁(223)을 노출시켜 표적 조직의 조사를 시작할 수 있다(도 7h에 도시됨). 도 7h에 도시된 바와 같이, 외장 조립체(427)가 후퇴된 상태에서, 레이저 조사기 조립체(101)의 외장 커넥터(150)는 카테터 외장 조립체(427)를 레이저 조사기 조립체(101)에 고정하기 위해 카테터 외장의 커넥터(440)와 결합하는 데 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장(440)의 커넥터의 연결 구조들 및 예를 들어 외장 커넥터(150)의 슈라우드(151)의 연결 구조들은 카테터 외장(426)과 레이저 조사기 조립체의 프로브(113) 사이의 연결을 제공하기 위해 함께 조여질 수 있다.

[0107] 도 7g에 도시된 바와 같이, 카테터 외장(426)이 투명하지 않은 경우(예를 들어 광학적으로 투명하지 않거나 팁에서 방출된 방사에 대하여 투명하지 않은 경우), 방사는 확산기 팁에 의해 부분적으로 차단될 수 있다. 도 7h에 도시된 바와 같이, (조직 내에서) 프로브의 팁을 드러내기 위해 조직으로부터 카테터 외장(426)을 빼내면(예를 들어, 근위 쪽으로 당김), 방사는 조사 영역(710)을 제공하는 팁에서 조직으로 방출될 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 7h에 도시된 바와 같이, 카테터 외장(426)의 커넥터(440)와 레이저 조사기 조립체(101)의 외장 커넥터(150)가 결합(예를 들어, 연결)될 수 있다. 여러 실시예들에서, 커넥터들(150, 440)이 서로 결합될 수 있을 때, 프로브는 더 이상 카테터 외장에 의해 가려지지 않는다. 예를 들어, 여러 실시예들에서 카테터 외장 조립체는 프로브 길이의 일부일 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장 조립체는 프로브 길이의 9/10, 7/8, 4/5, 3/4, 2/3, 또는 1/2 이하일 수 있는 길이를 가질 수 있다(예를 들어, 프로브 끝부터 외장 커넥터까지).

[0108] 여러 실시예들에서, 카테터 외장(426)은 프로브(113)를 마스킹하고/하거나 프로브로부터 조직의 조사를 방지하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 여러 실시예들에서, 레이저는 조사 절차의 지속기간(duration) 동안 냉각제 흐름과 함께 남아 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저는 프로브를 재배치하는 동안 및/또는 조사 기간이 완료된 후에 차단될 수 있다. 예를 들어, 커넥터들(150, 440)은 연결 해제될 수 있고 프로브의 눈금은 프로브가 마스킹되어 더 이상 조직을 실질적으로 조사하지 않는 시기를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 또는, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같은 다른 실시예들에서, 레이저는 재배치 동안 및/또는 조사 기간 완료 후에 꺼질 수 있다.

[0109] 여러 실시예들에서, 도 7h에 도시된 바와 같이, 카테터 외장(440)의 커넥터와 외장 커넥터(150)가 서로 근위 및/또는 서로 맞물리는 동안, 프로브의 팁은 표적 조직 내에 노출될 수 있고, 제1 영역(710)에 조사될 수 있다. 여러 실시예들에서, 제1 영역은 미리 결정된 및/또는 정의된 기간 동안 조사될 수 있다.

[0110] 조사 기간 동안, 이전 레이저 조사기 조립체의 경우 사용자는 레이저 조사기 조립체를 손으로 제자리에 고정해야 했다. 조사 시간 동안 사용자가 레이저 조사기 조립체(101)를 놓는 경우(레이저 조사기 조립체의 본체(102)의 무게가 프로브(113)에 놓이도록), 레이저 조사기 조립체(101)의 섬세하고 유연한 프로브(113)가 구부러지거나, 꼬이거나, 파손될 위험이 상당히 있었다. 프로브(113)가 꼬이거나 다른 방식으로 손상된 경우, (예를 들어, 프로브의 파열을 통해) 냉각제가 누출되어 광섬유의 비효율적인 냉각을 초래할 수 있다. 프로브가 손상되면 방사 분포가 비효과적이거나 조사 영역의 치료가 비효과적일 수 있다(예를 들어, 방사의 확산을 차단하는 프로브 주변의 조직 탄화로 인해). 본 명세서에 개시된 여러 실시예들은 이 문제 또는 그 밖의 문제를 다룬다. 여러 실시예들에서, 프로브는 안정화 장치(예를 들어, 카테터 외장 조립체(427))에 결합되도록 구성될 수 있기 때문에 시술 중에 손상으로부터 보호될 수 있다. 여러 실시예들에서, 개시된 구성을 사용하면, 안정화 장치가 프로브

손상(굽힘이나 파손으로 인한 손상) 발생을 방지 및/또는 낮추기 때문에 레이저 조사기 조립체(101)는 조사 중에 제자리에 유지될 필요가 없다(예를 들어, 놓아둘 수 있음). 조사가 지루할 수 있고/있거나 오랜 시간이 필요할 수 있기 때문에, 그리고 레이저 조사기 조립체가 일부 실시예들에서 매우 섬세할 수 있기 때문에, 안정화 기능을 사용하면 민감한 프로브가 적절하게 배치되었을 때 꼬이거나 구부러지거나 부러지지 않도록 보장하거나 적절하게 배치되었을 때 프로브가 꼬이거나 구부러지거나 부러지는 위험을 줄이는 데 특히 유리할 수 있다.

[0111] 여러 실시예들에서, 안정화 장치는 프로브의 일부를 둘러싸도록 그리고 외장 커넥터를 통해 레이저 조립체에 연결되도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 안정화 장치는 환자의 신체와 레이저 조사 시스템의 본체(102) 사이의 프로브 부분에서 프로브에 지지 및/또는 추가된 강도를 제공한다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, 안정화 장치는 카테터 외장 조립체(427) 및/또는 카테터 외장일 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체는 (예를 들어, 커넥터(426) 및 외장 커넥터(150)를 통해) 카테터 외장(426)과 결합하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터가 카테터 외장의 커넥터를 통해 커넥터 외장에 결합될 때, 프로브는 안정화될 수 있다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터가 카테터 외장의 커넥터를 통해 커넥터 외장에 결합될 때, 프로브의 꼬임 또는 손상의 발생이 방지되거나, 최소화되거나, 및/또는 덜 빈번할 수 있다.

[0112] 여러 실시예들에서, 시술 중에 레이저 조사기 시스템(101)의 본체(102)에 의해 프로브를 고정하는 대신에, 본 명세서에 개시된 여러 구성들을 사용하여 카테터 외장 조립체(427)가 안정화 장치로 사용될 수 있다(예를 들어, 외장 커넥터에 결합될 때). 여러 실시예들에서, 사용자는 레이저 조사기 조립체(101)를 놓을 수 있고/있거나 조립된 프로브(113)와 카테터 외장 조립체(427)가 레이저 조사기 조립체(101)의 전체 중량을 지지하도록 할 수 있다.

[0113] 여러 실시예들에서, 외장 조립체는 커넥터들(150, 440)을 통해 결합될 때 레이저 조립체(101)에 강성 및/또는 강도를 추가한다. 여러 실시예들에서, 외장 커넥터(150)가 카테터 외장 조립체(427)의 커넥터(450)를 통해 커넥터 외장(426)에 결합될 때, 레이저 조사기 조립체(101)는 프로브가 꼬이지 않고 수평이 될 수 있는 위치에서 프로브에 의해 유지될 수 있다.

[0114] 카테터 외장 커넥터(440)와 외장 커넥터(150)를 함께 결합시키는 것은 특정 이점을 가질 수 있지만, 카테터 외장 커넥터(440)와 외장 커넥터(150)는 모든 경우에 결합될 필요는 없다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장 커넥터(440)와 외장 커넥터(150)의 근접성은 프로브의 안정화를 제공할 수 있다.

[0115] 도 7h 내지 도 7j에 도시된 바와 같이, 여러 실시예들에서, 제1 영역의 조사가 완료된 후, 삽입 프로브(113)는 표적 조직의 제2 영역(제2 조사 영역(712))을 치료에 노출시키도록 표적 조직(700)의 근위측(701)을 향해 그리고 원위측(702)으로부터 멀어지도록 약간 인출될 수 있다. 여러 실시예들에서, 인출/조사 과정은 표적 조직의 크기에 따라 여러 번 반복될 수 있다. 도 7i에 도시된 바와 같이, 프로브가 인출된 후, 카테터 외장 조립체(427)가 인출될 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 7j에 도시된 바와 같이, 커넥터들(150, 440)은 제2 영역(712)에서 결합되고 처리가 수행될 수 있다. 도시되지는 않았지만, 여러 실시예들에서, 제3, 제4, 제5, 및 추가 영역들이 조사될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101)의 해시 마크(121)는 삽입 프로브(113)가 인출될 때 사용자가 조사를 위한 제1, 제2, 제3, 제4 등의 영역들에 대한 적절한 위치를 결정할 수 있게 해준다. 도 7k에 도시된 바와 같이, 치료가 끝난 후, 프로브(113) 및 외장 조립체(427)는 완전히 제거될 수 있다.

[0116] 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113) 및/또는 삽입 프로브와 카테터 외장 조립체(427)는 약 4㎜, 약 8㎜, 약 12㎜, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하의 거리로 표적 조직으로부터 점진적으로 인출될 수 있다. 여러 실시예들에서, 표적 조직의 조사 영역들 사이의 거리는 약 4㎜, 약 8㎜, 약 12㎜, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다. 여러 실시예들에서, 조사된 영역들 사이의 거리는 삽입 프로브의 눈금을 사용하여 결정될 수 있다.

[0117] 여러 실시예들에서, 도시되지는 않았지만, 조사된 영역들 사이의 거리는 카테터 외장의 눈금을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 여러 실시예들에서, 카테터 외장 조립체의 카테터 외장은 눈금이 매겨져 있을 수 있다. 여러 실시예들에서, 표적 조직 내의 카테터 외장 내로 삽입 프로브가 초기 배치된 후, 카테터 외장은 커넥터들(150, 440)을 통해 프로브에 결합될 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브(113) 및/또는 삽입 프로브와 카테터 외장 조립체(427)는 약 4㎜, 약 8㎜, 약 12㎜, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하의 거리에서 점차적으로 표적 조직으로부터 함께 인출될 수 있다. 여러 실시예들에서, 표적 조직의 조사 영역들 사이의 거리는 약 4㎜, 약 8㎜, 약 12㎜, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다.

[0118] 다른 실시예들에서, 카테터 외장은 광학적으로 및/또는 레이저 소스에 의해 방출된 방사에 대하여 투명할 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브의 눈금은 카테터 외장(426)을 통해 볼 수 있어 시술 중에 환자에게 삽입되는 깊이가 쉽게 시각화될 수 있다.

[0119] 여러 실시예들에서, 투관침 슬리브 조립체(400)는 표적 조직의 다른 영역(예를 들어, 측방향으로 배치된 제2 삽입 지점)에 다시 삽입될 수 있으며 위의 조사 및 인출 과정이 반복될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조립체는 조사 후 종양의 다른 영역으로 재배치될 수 있다.

[0120] 여러 실시예들에서, 도 7a 내지 도 7k에 도시된 시험 샘플에 대하여, 표적 영역(예를 들어, 기관 또는 분비샘의 종양)에서 종양(들)을 치료하는 방법은 환자 안에 투관침 슬리브 조립체(400)를 위치시키는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침 슬리브 조립체는 투관침 조립체가 종양의 근위 측(투관침 슬리브 조립체를 삽입하는 사용자를 향한)을 통과하고 종양의 원위 측(투관침 슬리브 조립체를 삽입하는 사용자로부터 멀어지는)에서 끝나도록 투관침 조립체를 예컨대 전립선 종양을 통과시킴으로써 위치된다. 여러 실시예들에서, 종양의 근위 측으로부터 원위 측으로 투관침 슬리브 조립체를 삽입하면 종양 내에 제1 경로가 생성된다. 여러 실시예들에서, 도 7a 내지 도 7k의 시험 샘플과 함께 설명된 바와 같이, 종양을 치료하는 방법은 환자로부터 투관침을 제거하고 환자 안의 제1 경로에 카테터 외장 조립체(427)(예를 들어, 도관 외장(426))를 남기는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체(101)(예를 들어, 레이저 조사기 조립체)가 획득될 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 논의된 바와 같이, 레이저 카테터 조립체(101)는 하나 이상의 삽입 프로브(113) 및 광섬유(202)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 7j 내지 도 7l에 도시된 바와 같이, 삽입 프로브(113)(예를 들어, 레이저 삽입 프로브)는 제1 루멘을 포함하고 레이저 광 전송이 가능하도록 구성된 밀봉된 돔형 단부에서 끝날 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 7l에 도시된 바와 같이, 삽입 프로브는 삽입 프로브(113)의 제1 루멘(116) 내에 위치된 내부 튜브를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 내부 튜브(117)는 제2 루멘(118)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 7l에 도시된 바와 같이, 광섬유(202)는 제2 루멘(118) 내에 위치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 제2 루멘 내에 위치될 때, 광섬유와 그의 확산기 팁(204)은 삽입 프로브(113)의 돔형 단부(115)를 통해 레이저 방사를 전달할 수 있다. 여러 실시예들에서, 광섬유가 제1 루멘 내에 위치될 때 제1 루멘은 제2 루멘과 유체 연통 상태에 있을 수 있다.

[0121] 여러 실시예들에서, 이 방법은 레이저 조사기 조립체를 카테터 외장(426)에 삽입하고 레이저 조사기(예를 들어, 레이저 카테터 조립체(101))를 종양 내의 제1 경로의 제1 위치로 안내하는 단계를 포함한다. 여러 실시예들에서, 제1 위치는 종양의 원위 측 또는 원위 측에 위치할 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장은 삽입 프로브를 노출시키도록 부분적으로 제거될 수 있다. 여러 실시예들에서, 카테터 외장은 커넥터들(150, 440)을 사용하여 삽입 프로브에 결합될 수 있다. 여러 실시예들에서, 상기 방법은 제1 경로 내의 제1 위치에서 레이저 조사기를 활성화하여 제1 시간 동안 비-절제 적외선 방사를 발생시킴으로써 나노 입자들을 절제 온도로 가열하는 단계를 포함한다.

[0122] 여러 실시예들에서, 상기 방법은 레이저 조사기 및 카테터 외장을 제1 경로 내의 제2 위치로 인출시키는(그리고 이들을 커넥터들(150, 440)을 통해 연결시키는) 단계를 포함한다. 여러 실시예들에서, 제1 경로 내의 제2 위치는 제1 경로 내의 제1 위치보다 종양의 근위 측에 더 가까울 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기는 제2 시간 동안 비-절제 적외 방사를 생성하기 위해 제1 경로 내의 제2 위치에서 활성화될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기의 조사는 나노 입자들을 절제 온도로 가열한다.

[0123] 여러 실시예들에서, 상기 방법은 카테터 및 레이저 조사기를 제1 경로로부터 인출시켜 투관침 조립체를 제2 삽입 지점에서 환자에게 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 제2 삽입 지점은 제1 삽입 지점으로부터 종양의 근위 측에 측방향으로 배치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침 조립체가 종양의 근위면을 통과하여 종양의 원위 측에서 끝남으로써 종양을 통해 제2 경로를 생성하도록 투관침 조립체를 전립선 종양에 통과시킴으로써 투관침 조립체는 환자 내에 위치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침은 투관침 조립체로부터 제거될 수 있다. 이어서, 여러 실시예들에서, 레이저 조사기 조립체의 삽입 프로브는 카테터 외장 안으로 위치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 프로브는 종양에서 제2 경로 내의 제1 위치에서 제 위치로 안내될 수 있다. 카테터를 움직여 삽입 프로브를 노출시킬 수 있다. 여러 실시예들에서, 제1 위치는 종양의 원위 측 근처에 위치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 대안적으로, 임의의 경로의 제1 위치는 표적 조직(예를 들어, 종양)의 근위 면 및 원위 면 사이의 중간일 수 있다.

[0124] 여러 실시예들에서, 레이저 조사기는 제3 시간 동안 비-절제 적외 방사를 생성하기 위해 제2 경로 내의 제1 위치에서 활성화될 수 있다. 여러 실시예들에서, 제2 경로의 제1 위치에서의 레이저 조사기의 활성화는 나노 입자

들을 절제 온도로 가열한다. 여러 실시예들에서, 제1 경로에서 사용된 절차와 유사하게, 레이저 조사기(및 카테터 외장)는 제2 경로 내의 제2 위치로 근접하게 인출될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기는 제2 경로 내의 제2 위치에서 활성화되어 제4 시간 동안 비-절제 적외 방사를 생성할 수 있고, 이로써 나노 입자들을 절제 온도로 가열한다.

[0125] 여러 실시예들에서, 레이저 조사기는 각 경로 내에서의 조사를 위해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 이상 개수의 위치들에 배치될 수 있다. 여러 실시예들에서, 경로 내의 표적 조직의 조사되는 영역들 사이의 거리는 약 4㎜, 약 8㎜, 약 12㎜, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다. 여러 실시예들에서, 경로의 각 위치에서 레이저가 활성인 시간(예를 들어, 조사 시간)은 적어도 약 1분, 약 3분, 약 5분, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들일 수 있다. 여러 실시예들에서, 전체 경로의 각 위치를 조사하는데 필요한 시간은 적어도 약 15분, 30분, 45분, 60분, 90분, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들일 수 있다.

[0126] 여러 실시예들에서, 조사 및/또는 치료 및 인출 방법은 치료 경로를 따라 에이전트들(agents, 예컨대, 암세포 등)이 자라는 것을 방지하도록 돕는다. 여러 실시예들에서, 인출 방법은 또한 기구가 인출할 때 출혈을 방지하기 위해 조직을 소작(cauterize)하는 것을 돕는다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체를 표적 조직의 원위 측에서 근위 측으로 인출시킴으로써, 혈액이 응고될 수 있고/있거나 임의의 출혈이 실질적으로 또는 전체적으로 밀봉될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체를 표적 조직의 원위 측에서 근위 측으로 인출시킴으로써, 혈류에 의한 종양 세포의 퍼짐, 또는 표적 조직으로부터 암세포의 밀어내기 등이 가능하다.

[0127] 여러 실시예들에서, 상기 삽입 및 인출 방법들 및/또는 본 명세서의 다른 곳에 개시된 그 밖의 방법들은 종양 조직, 암 조직을 포함하는 샘(gland), 암 조직을 포함하는 기관, 및/또는 암 조직을 포함하는 구조(예를 들어 인후)에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 전립선을 치료할 때, 삽입 프로브는 전립선을 통해 원위 측으로 삽입되고 본 명세서의 다른 부분에서 설명된 바와 같이 인출될 수 있다.

[0128] 여러 실시예들에서, 적외선은 삽입 프로브로부터 측방향으로 약 4㎜ 투과할 수 있기 때문에, 8㎜보다 큰 측방향 폭을 갖는 종양 또는 치료 부위에 대하여 레이저 카테터 조립체 레이저 삽입 프로브(또는 프로브들)의 다중 삽입들이 사용될 수 있다. 여러 개의 삽입 지점들을 사용하는 경우, 자유롭게 레이저 삽입기들을 배치하거나(또는 레이저 주사 간의 간격을 유지하기 위해 눈금자를 사용하여 배치하면) 레이저 카테터 조립체를 잘못 배치할 수 있다. 피부 표면에서 레이저 카테터 조립체의 분리를 설정하는 것만 가능하기 때문에 공동내(intra-cavity) 치료의 경우 부적절한 배치의 가능성이 높을 수 있다. 여러 실시예들에서, 8㎜보다 큰 측방향 치수를 갖는 종양 또는 치료 부위에 대하여, 다수의 레이저 카테터 조립체들을 동시에 위치시키는(또는 단일 레이저 카테터 조립체의 반복된 개별적 배치) 장치는 관통 점들 간의 고정된 분리를 유지하는기 위해 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 이 장치는 일종의 템플릿(예: 그리드 또는 지그)이 될 수 있다.

[0129] 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 바와 같이, 표적 조직(예를 들어, 종양) 내로의 투관침 슬리브 조립체의 삽입 지점을 결정하기 위해 그리드(grid) 또는 템플릿(template)이 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 측방향으로 이격된 구멍들을 갖는 템플릿 그리드는 투관침 슬리브 조립체 배치를 안내하는데 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 환자의 조직 내의 각 삽입 지점은 템플릿 그리드 내의 구멍들의 간격에 의해 결정될 수 있다. 여러 실시예들에서, 템플릿 그리드에 의해 결정된 삽입 지점들 사이의 측방향 거리는 약 4㎜, 약 8㎜, 약 12㎜, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다. 여러 실시예들에서, 삽입 지점들 사이의 이러한 측방향 거리는 약 4㎜, 약 8㎜, 약 12㎜, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다. 여러 실시예들에서, 다중 삽입들(예를 들어, 다수의 레이저 카테터들로부터의 다수의 프로브들의)은 그리드를 사용하여 동시에 수행될 수 있다. 여러 실시예들에서, 그러한 삽입들은 단일 레이저 카테터 및 그리드를 사용하여 연속적으로 수행될 수 있다.

[0130] 여러 실시예들에서, 도 8a에 도시된 그리드 템플릿은 레이저 카테터 조립체 삽입 프로브들의 다수 관통들의 병렬 정렬 및/또는 선택된 분리들에서 레이저 카테터 조립체들을 설정 및/또는 배치시키는데 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 그리드의 사용은, 예를 들어 부적절한 프로브 배치 때문에, 레이저 투여량이 입자 활성화에 미흡한 곳에서 발생할 수 있는 치료되지 않는 종양을 방지하거나 그 양을 줄이도록 돕는다. 여러 실시예들에서, 그리드는 복수의 구멍들(801)을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 각각의 그리드 구멍(801)는 외장 투관침(425), 카테터 외장(426), 및/또는 삽입 프로브(113)를 수용하도록 구성될 수 있다. 여러 실시예들에서, 투관침(425)이 표적 조직에 배치되면, 이는 카테터 외장(426)을 남기고 제거될 수 있다. 이어서, 레이저 카테터 조립체(101)의 삽입 프로브(113)는 외장(426) 내로 삽입될 수 있으며, 본 명세서의 다른 곳에서 개시된 바와 같은

조사 방법이 수행될 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 바와 같이, 복수(2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 이상)의 레이저 카테터 조립체들(101) 및 삽입 프로브들(113)은 그리드를 사용하여 복수의 외장들(426) 안으로 삽입될 수 있다. 그리고, 삽입 프로브들(113)은 치료 동안에 함께 또는 순차적으로 인출될 수 있다(이에 의해 표적 부위를 치료하는 데 걸리는 시간을 단축시킨다). 여러 실시예들에서, 가이드 와이어가 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 가이드 와이어는 레이저 카테터 조립체를 위치시키기 위해 선택적으로 사용되지 않는다.

[0131] 여러 실시예들에서, 도 8a에 도시된 바와 같이 육각형 그리드(802)가 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 육각형 그리드(802)는 가장 가까운 이웃 프로브에 등거리 간격을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 정사각형 구성의 그리드(850)가 도 8b에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 정사각형 구성의 그리드(850)에서 그리드 구멍들(851)은 정사각형 형상(852)을 제공하도록 정렬된다. 도 8a 및 도 8b에서 언급된 바와 같이, 표시된 마커들(803, 804, 853, 854)은 그리드(800, 850) 내에 레이터 카테터가 배치되어야 하는 곳을 가리키기 위해 사용될 수 있다. 도 8a 및 도 8b에 도시된 바와 같이, 표시된 마커들은 그리드의 서로 다른 축에 알파벳 표식(803, 853)(예를 들어, A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z, AA 등) 또는 숫자 표식(804, 854)(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 등)을 포함할 수 있다. 색상들(적색, 주황색, 황색, 녹색, 청록색, 청색, 남색, 보라색, 자주색, 자홍색, 분홍색, 갈색, 백색, 회색, 흑색), 도형들(사각형, 원, 삼각형, 마름모, 오각형, 육각형), 또는 색으로 구분된 도형들의 혼합과 같은 다른 표식들도 사용될 수 있다.

[0132] 도 8b에 도시된 바와 같이, 정사각형 그리드는 그리드 위치의 직접적인 식별을 허용하지만, 도 8c 및 8d에 도시된 바와 같이 결점도 있다. 도 8c는 최소 구멍 간격이 7㎜인 육각형의 실시예를 도시한다. 도 8d는 구멍 간격이 3㎜인 정사각형 구성을 도시한다. 첫째, 3㎜ 간격을 갖는 정사각형 그리드(도 8d에 도시된 바와 같은)의 경우, 그리드 위치들은 양 축들에서 3㎜ 이격된다. 이것은 대각선에 따른 평행 이동이 도 8d에 도시된 바와 같이 4.24㎜의 평행 이동을 나타낸다는 것을 의미한다. 따라서 광학 투과 반경이 4㎜인 경우 종양의 측방향 범위를 완전히 커버하려면, 정사각형 그리드에 "오버-샘플링(over-sampling)"이 필요하다. 즉, 3㎜ 정사각형 그리드의 경우, 주축을 따라 그리드 위치들이 번갈아 사용되어야 하지만, 대각선 그리드 위치가 사용되지 않는 한 대각선을 따라 치료되지 않는 영역이 잠재적으로 존재할 것이다. 이는 표적 부위를 완전히 커버하기 위해 어떤 그리드 위치를 사용해야 하는지, 어떤 위치를 우회할 수 있는지, 계산하는데 많은 시간을 필요로 하는 치료 계획으로 이어질 수 있다. 도 8d에 도시된 바와 같이, 횡 방향 위치가 채워지지 않으면 3㎜ 간격을 갖는 9개 그리드 위치들의 정사각형 패턴은 비-중첩 영역(백색)을 나타내게 된다.

[0133] 여러 실시예들에서, 도 8c에 도시된 육각형 그리드 배열의 채택은 각각의 최근접 위치가 등거리이기 때문에 이러한 어려움을 피할 수 있다. 여러 실시예들에서, 일단 치료 영역의 경계가 정의되면, 모든 내부 그리드 위치들이 사용되어 최소의 중첩으로 표적 영역을 완전히 덮는다. 이는 환자에 대한 삽입 관통 횟수를 감소시키고(그리고/또는 최소화하고) 치료 시간을 감소시키는(및/또는 최소화하는) 이중 이점을 얻는다. 여러 실시예들에서, 그리드 구멍들 사이의 7㎜ 간격은 임의의 그리드 위치로부터 최대 4㎜ 거리를 보장하는데 사용될 수 있다. 도 8c는 4㎜ 반경 치료 대역들에 대하여 7㎜ 간격을 갖는 3개의 그리드 위치들을 보여준다. 도 8c에 도시된 바와 같이, 여러 실시예들에서, 3개 구멍들의 중심에서의 최대 거리는 4㎜로 설정된다. 결과적으로, 레이저 배치에 인접한 구멍들을 사용하면 치료 시간을 가장 효율적으로 사용하면서 최소의 중복성으로 영역을 연속적으로 커버할 수 있다. 여러 실시예들에서, 인접한 그리드 구멍들 사이의 간격은 약 5㎜, 4㎜, 3㎜, 2㎜, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다.

[0134] 여러 실시예들에서, 그리드는 모놀리식(monolithic) 구조(예를 들어, 원피스 설계)를 사용하여 준비될 수 있다. 여러 실시예들에서, 그리드는 하나의 플라스틱으로부터 컴퓨터 수치 제어 밀링에 의해 기계 가공될 수 있다. 여러 실시예들에서, 문자들과 숫자들(예를 들어, 표식들)이 플라스틱 내로 에칭되고 및/또는 표면 상에 인쇄될 수 있다. 여러 실시예들에서, 모놀리식 설계는 도 8e에 도시된 3개의 템플릿 그리드들과 구별될 수 있다. 여러 실시예들에서, 구멍의 크기는 약 20 게이지, 14 게이지, 12 게이지, 이 값들 사이의 값들, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다.

[0135] 여러 실시예들에서, 정사각형 그리드 내의 각각의 숫자 및 문자 지정은 주어진 콜아웃(callout)에 대하여 두 축에서 2배의 모호성을 야기하는 수직 및 수평으로 두 개의 구멍들을 커버한다. 여러 실시예들에서, 육각형 그리드의 7㎜ 간격은(도 8a에 도시된 바와 같이) 정확한 식별을 용이하게 하기 위해 구멍들의 행들에 인쇄되거나 새겨진 수평 라인들 뿐만 아니라 모든 위치에 대한 모호하지 않은 식별을 가능하게 한다. 육각형 그리드 및 정사각형 그리드의 실시예들의 도면은 각각 도 8f 및 도 8g에 도시된다.

[0136] 여러 실시예들에서, 치료 동안에 레이저 조사기는 사용자에 의해 제어될 수 있는 작동기(actuator)에 의해 활성화될 수 있다. 여러 실시예들에서, 사용자가 작동기를 사용하여 레이저 조사기를 작동시킬 때, 냉각제는 자동으로 레이저 조사기 조립체의 제1 유입구로 흐른다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기가 작동하지 않고 조직을 조사하지 않을 때, 냉각제는 레이저 조사기 조립체로 흐르지 않는다. 여러 실시예들에서, 작동기는 풋 페달일 수 있다.

[0137] 본 명세서의 다른 곳에서 논의된 바와 같이 여러 실시예들에서, 레이저 출력은 조직 내의 나노 입자들에 의해 흡수될 수 있다. 여러 실시예들에서, 흡수 시, 나노 입자들은 충분히 고온으로 가열되어 조직의 광열 응결을 유도한다. 여러 실시예들에서, 나노 입자들을 사용하는 광열 요법은 응고성 고열(coagulative hyperthermia)(예를 들어, 확산기의 3.5 내지 4.5 W/cm)을 유도하지 않도록 충분히 낮은 출력의 레이저를 사용하여 수행될 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저의 출력은 약 2 W/cm, 3 W/cm, 4 W/cm, 5 W/cm, 6 W/cm, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 이하일 수 있다. 여러 실시예들에서, 응고성 고열은 나노 입자들이 방사 에너지를 흡수할 때 발생한다. 여러 실시예들에서, 비-응고성 고열은 약 45℃, 약 35℃, 약 30℃, 또는 이 값들을 포함 및/또는 포괄하는 범위들 미만의 온도에서 유도될 수 있다. 여러 실시예들에서, 응고 온도는 약 45℃ 이상의 조직 온도를 포함한다. 여러 실시예들에서, 레이저는 광열 응고를 일으키는 온도를 유도하지 않고 약 3분 내지 약 5분 동안 활성화될 수 있다.

[0138] 여러 실시예들에서, 레이저 조사기는 근적외선 파장을 갖는 방사를 방출한다. 여러 실시예들에서, 나노 입자들은 정상 조직을 통한 이 에너지의 침투를 가능하게 하는 근적외선 영역(예를 들어, 약 670nm 내지 약 1200nm 파장의 범위)에서의 방사 흡수가 최대가 되도록 설계될 수 있다. 여러 실시예들에서, 이들 파장 내에서 방출하는 레이저의 인가 시, 나노 입자들은 이 에너지를 흡수하고 열로 전환시켜 종양의 온도를 절제 수준으로 상승시킨다. 여러 실시예들에서, 나노 입자-유도 고온 혈증(nanoparticle-induced hyperthermia)의 효과는 종양 및 인접 영역에 한정된 온도 상승을 유발하여 조직 절제 영역을 국부적으로 하고 주위의 건강한 조직에 대한 손상을 감소시키는 것이다. 여러 실시예들에서, 레이저 조사기는 약 805nm 내지 약 810nm 범위의 근적외선 파장을 갖는 방사를 방출한다. 여러 실시예들에서, 약 805 내지 약 810nm의 파장은 나노 입자들의 흡수를 증가시키면서 조직(및 헤모글로빈)에 의한 낮은 흡수를 가능하게 한다. 여러 실시예들에서, 약 1000nm의 파장이 사용될 수 있다.

[0139] 여러 실시예들에서, 레이저 조사기는 조직의 광열 응고를 유도하기에 불충분한 파워의 방사를 방출한다. 여러 실시예들에서, 광섬유는 종양 내의 비-절제 적외 방사를 분산시키는 확산기 팁을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 상기 조사기는 상기 확산기 팁의 약 3.5 W/cm 내지 약 4.5 W/cm의 방사를 방출한다.

[0140] 다른 실시예들에서, 삽입 지점들 사이의 측방향 거리는 템플릿 격자를 사용하여 결정될 수 없다.

[0141] 여러 실시예들은 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 바와 같이 레이저 요법에서 사용하기 위한 키트들(kits)에 관한 것이다. 도 9a 내지 도 9g는 레이저 조사 시스템의 하나 이상의 구성요소들을 포함할 수 있는 키트의 실시예를 도시한다. 여러 실시예들에서, 도 9a에 도시된 바와 같이, 포장재를 갖는 용기가 제공될 수 있다. 여러 실시예들에서, 키트는 도 9b에 도시된 바와 같은 광 확산기 팩을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 광 확산기 팩은 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 바와 같이 광섬유 팁 및 광섬유 커넥터를 갖는 광섬유(202)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 광 확산기 팩은 광섬유 및/또는 확산기 팁을 보호하는 광섬유 외장을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 키트는 도 9c에 도시된 바와 같은 냉각제 공급 세트를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 냉각제 공급 세트는 냉각제 저장소, 냉각제 입구 도관, 입구 도관 커넥터, 냉각제 회수 봉지, 냉각제 출구 도관, 및/또는 냉각제 출구 커넥터 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 키트는 레이저 카테터 조립체 패킷을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체 키트는 하나 이상의 레이저 카테터 조립체(101)를 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 레이저 카테터 조립체의 삽입 프로브(113)는 도 9d에 도시된 바와 같이 보호 외장(122)을 사용하여 보호될 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 9e에 도시된 설명서(910)(예를 들어, 레이저 카테터 조립체의 조립 또는 사용에 관한)를 더 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 명령서는 도 1에 도시된 것과 같은 도면을 포함할 수 있다. 여러 실시예들에서, 본 명세서의 다른 곳에서 개시된 바와 같은 레이저 카테터 시스템을 사용하는 방법은 설명서의 일부로서 제공될 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 9f에 도시된 바와 같이, 추가의 포장재 층이 키트를 덮기 위해 사용될 수 있다. 여러 실시예들에서, 도 9g에 도시된 바와 같이, 출하 준비가 된 키트를 제공하기 위해 포장 용기는 폐쇄 및 밀봉될 수 있다. 도시되지는 않았지만, 여러 실시예들에서, 키트는 냉각제 펌프, 거기에 관련된 투관침 및 장치들, 그리드 조립체 등을 더 포함할 수 있다. 또한, 도 9a 내지 도 9g에 도시된 하나 이상의 구성요소는 키트로부터 제외될 수 있다.

[0142] 여러 실시예들이 첨부된 도면과 관련하여 설명되었다. 도면의 일부는 일정 비율로 그려지지만, 도시된 것 이외

의 치수들 및 비율들이 고려되고 개시된 발명의 범위 내에 있기 때문에, 그러한 비율은 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 거리, 각도 등은 단지 예시적인 것이며 설명된 장치의 실제 크기 및 레이아웃과 정확한 관계를 반드시 가질 필요는 없다. 구성요소들은 추가, 제거, 및/또는 재배치될 수 있다. 또한, 다양한 실시예들과 관련하여 특정 특징, 양태, 방법, 특질, 특성, 품질, 속성, 요소 등에 대한 본 명세서의 개시는 본 명세서에 설명된 모든 다른 실시예들에서 사용될 수 있다. 또한, 본 명세서에 설명된 방법들은 열거된 단계들을 수행하기에 적합한 임의의 장치를 사용하여 실시될 수 있다.

[0143] 예들

[0144] 예 1: 레이저 카테터 테스팅(Laser Catheter Testing)

[0145] 냉각된 카테터 레이저 시스템의 레이저 삽입기 프로브 팁들이 치료 과정 중에 녹으면서 팁들 상에 숯이 형성되고 빛이 조직 속으로 침투하지 못하게 된다. 또한, 이러한 숯은 비특이성의 응고 및 열 고정을 유발한다. 돔형 레이저 카테터 팁을 가지는 실시예들의 가열은 Visualase® 냉각 카테터 시스템(CCS: cooled catheter system)(그라운드 원추 팁을 가짐)과 유사하다. 그러나 CCS의 원추형 팁은 돔형 레이저 카테터 팁보다 큰 열 집중을 만들어 내는 것으로 밝혀졌다. 이 예에서 설명된 실험은 CCS의 가열이 원추형 팁에 모아지고 이 가열의 1/3에서 1/2 이상이 레이저 확산 섬유(LDF: laser diffusing fiber)의 최종 손실의 결과임을 보여준다. 이러한 결과는 Visualase LDF 및 동일 조건 하에서 동일한 원추형 Visualase CCS에서의 돔형 레이저 카테터 팁을 가진 실시예들을 사용하여 도출되었다. 돔형 레이저 카테터 팁을 가진 실시예들이 사용되었을 때, Visualase LDF가 동일한 Visualase 원추형 팁 카테터에서 사용되었을 때보다 발생되는 열이 34-57% 더 적었다. 특정 이론과 무관하게, Visualase LDF 끝에서 및 원추형 카테터 팁 자체에서 새는 과잉 빛은 모두 장치를 파괴하는 핫 스팟(hot spot)의 발생에 기여한다. 팁 가열의 나머지는 카테터 자체의 모양과 재질에 기인한다. CCS를 사용하는 경우 22-57℃의 온도 상승이 발생한 반면, 유사한 실험 조건에서 돔형 레이저 카테터 팁의 온도 상승은 2℃ 미만이었다.

[0146] 테스트 준비(Test Organization)

[0147] Visualase CCS 및 돔형 레이저 카테터 팁을 포함하는 레이저 카테터 조립체는 서로 비슷하게 구성되며, 투명하고 이중 루멘의 액체-냉각식 16G 카테터 내에 고정된 등방성 확산기 팁의 광섬유를 가진다. 테스트들은 팁으로부터의 열 소실을 돕는 경향이 있는, 조직으로의 열 커플링 또는 열 전달이 없다는 점에서 "최악의 시나리오"를 나타내는 야외에서 수행되었다. CCS는 표준 Visualase 냉각 레이저 조사기 시스템(VCLAS: Cooled Laser Applicator System)의 일부로 조립되었다. 11미터 LDF의 팁은 CCS 팁의 종단부에 2mm 내로 전진되었다. 냉각제 유입 및 유출은 실온의 1L 플라스크로부터 공급된 VCLAS 튜빙 세트(연장 세트를 포함하지 않은)로 공급되었다. 냉각제는 Visualase K-Pump에 의해 공급되었다.

[0148] 본 실험의 레이아웃은 도 10a 및 도 10b에 도시되어 있다. 냉각제 펌프(307) 및 레이저(203)는 카트(도 10a의 좌측) 상에 배치되었고 냉각제 튜빙 세트를 통해 CCS/LDF 조립체(901)에 연결되었다. 도 10a 및 도 10b의 중앙에 조정 가능한 암에 장착된 작은 물체인 열적 카메라(900)가 랩탑 컴퓨터로부터 작동되었다. 전원(902)이 또한 도시되어 있다. CCS/LDF 조립체는 도 10b에 도시된 링 스탠드에 매달려 있다. 레이저 출력 계측기는 도 10a의 우측에 있다.

[0149] 테스트들(Tests)

[0150] 1. CCS/LDF 조립체 가열, 4.5, 6.0 및 12.0W 레이저 출력, 공기 중에서 측정, 명목상(nominal) 냉각제 흐름.

[0151] 2. Visualase LDF로 대체된 18mm AuroLase 광섬유 확산기로 CCS 조립체 가열.

[0152] 테스트 조건(Test conditions)

[0153] 공기: 열화상 카메라에 의해 측정할 수 있고 열 전도도에 대하여 "최악의 시나리오"를 나타내는 비-생리적(non-physiological) 조건;

[0154] 방향: 모든 경우에서 CCS 조립체(901)는 팁을 아래쪽으로 하여 수직으로 장착됨;

[0155] 레이저 출력: 10mm 확산기의 경우 4.5±0.1W, 18mm 확산기의 경우 6.0±0.1W, 그리고 12.0±0.1W, 2X 표준 레이저 출력(및 최대 이용 가능한 레이저 출력 근처);

[0156] 명목상 냉각제 흐름: 실온(20-21℃)에서 7.9±0.2 mL/분의 물.

[0157] CCS 실험 설정(CCS Experimental Setup)

[0158] 레이저: Diomed 15+ # 10000126

[0159] 냉각제 펌프: Visualase K-펌프, property #10000125

[0160] 냉각제 공급: 표준 AuroLase Therapy CSS

[0161] 광학 파워 옵토미터: Gigahertz-Optik P9710-2, NBI property #10000242/243

[0162] 열화상 카메라(900): ICI 모델(3720).

[0163] 데이터 기록 및 이미지 제어 소프트웨어: Lenovo Ultrabook Yoga 2 pro running custom ICA IRFlash 어플리케이션

[0164] 테스트 물품들(Test articles)

[0165] 카테터 팁으로부터 2mm 나아간 레이저 확산 섬유를 갖는 냉각 카테터 조립체;

[0166] 카테터 팁으로부터 2mm 나아간 18mm 광섬유 확산기를 갖는 냉각 카테터 조립체.

[0167] CCS/LDF 조립체의 가열(Heating of the CCS/LDF assembly)

[0168] 도 11a 및 11b는 본 명세서의 다른 부분에 개시된 바와 같은 Visualase® 냉각 카테터 시스템(CCS)(그라운드 원추형 팁을 갖는; 도 11a) 및 돔형 레이저 카테터 팁(도 11b)에 대한 데이터를 보여준다. 도 11a는 4.5, 6.0 및 12.0W의 레이저 출력에서 3분간 CCS 조립체 원위 측의 피크 온도 증가를 보여준다. 냉각제 흐름은 중단되지 않으며 실온(20℃)의 1 리터 저장소에서 7.9 mL/분으로 공급되도록 설정된다. 온도는 특성 1차 과도 응답을 따랐다. 온도는 4.5W에서 22℃로 상승했고, 6.0W에서 28℃로 상승했으며, 12.0W에서 57℃로 상승했다. 최종 온도에서의 안정화는 1.9 - 2.9초 정도로 신속하게 이루어졌으며, 모든 경우에서 15초 이내에 효과적으로 평형에 이르렀다.

[0169] 도 11b는 도 11a에서 Visualase 시스템의 이전 조사의 경우와 일치하는 가열 조건 하에서 돔형 레이저 카테터 팁을 포함하는 레이저 카테터 조립체의 가열을 도시한다. 비교하면, 12.0W의 조사에서 돔형 레이저 카테터 팁을 포함하는 레이저 카테터 조립체의 경우, 표준 3분 치료 과정에서 주변 온도보다 1.2 - 1.6℃ 상승했다. 도 11b는 명목상(6.0 W/18mm 확산기) 및 조립체 #1(원형)과 조립체 #2(정사각형) 모두에 대한 2X 레이저 출력 하에서 돔형 레이저 카테터 팁을 포함하는 레이저 카테터 조립체의 가열을 도시한다. 조립체 #1과 #2는 동일한 조건에서 테스트된 두 개의 동일 광섬유/레이저 카테터 조립체들이다. 조립체들은 실온의 물로 8.0 mL/분으로 냉각되었다. 도 11a 및 11b는 온도 변화를 명확하게 나타내기 위해 다른 비율을 가진다. 예를 들어, 그림 11b는 온도의 확대도를 보여준다.

[0170] 도 12a 및 도 12b는 6.0W 조사 종료 시의 CCS/LDF 조립체의 원위 단부(950)의 적외선 열화상 이미지들을 보여준다. 도 12c 및 12d는 6.0W 조사 종료 시의 돔형 카테터의 실시예 원위 단부의 적외선 열화상 이미지들을 보여준다. 열은 CCS의 팁에 집중되는데, 이는 주변 온도보다 52.4℃ 또는 28℃ 높을 수 있다. 도 12b는 6.0W 조사에서 CCS/LDF 팁의 확대도이며, 원추형 팁의 최단부에 열이 축적됨을 명확히 보여준다. 도 12a로부터 가열이 원추형 팁에 모이는 것이 명확하다. 이는 CCS 팁을 확대해서 보여주는 도 12b에서 가장 뜨거운 부분이 CCS의 팁 최단부에서 설명된다. 도 12c 및 12d를 보면, 냉각된 돔형 카테터의 팁에 열이 축적되지 않는 것이 명백하다.

[0171] 2.CCS/OFD 조립체의 가열(Heating of the CCS/OFD assembly)

[0172] 상이한 레이저 카테터들에 의한 열의 방출은 두 가지 소스들을 가진다. 하나는 광섬유 확산기 자체이고 다른 하나는 외장 카테터의 재질 및 형태이다. 이러한 두가지 기여들을 구별하기 위해 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 레이저 카테터 시스템의 광섬유 확산기를 CCS로 대체하고 레이저 조사를 반복했다.

[0173] 도 13은 Visualase LDF 대신 본 명세서에 개시된 레이저 확산기(18mm 확산기 팁을 가짐)의 실시예를 사용했을 경우의 CCS의 온도 상승을 도시한다. 도 13은 각각 4.5, 6.0, 12.0W의 레이저 출력으로 3분간 CCS/OFD 조립체의 원위 단부의 피크 온도 상승을 기록한다. 냉각제는 중단되지 않으며 7.9 mL/분으로 실온(20℃)의 1 리터 저장소에서 공급되도록 설정된다. 또한, 온도는 특성 1차 과도 응답을 따랐다. 온도는 4.5W에서 9.4℃로 상승했고, 6.0W에서 12.3℃로 상승했으며, 12.0W에서 38℃로 상승했다. 최종 온도에서의 안정화는 2.2 - 4.8초가 소요되어 이전 실험보다 느렸으며 효과적으로 25초 이내에 평형에 이르렀다. 전반적으로 LDF에서 OFD로의 변경은 4.5W 출력에서 57%, 6.0W 출력에서 56%, 12.0W 출력에서 34% 만큼 가열을 감소시켰다. 원추형 팁에서 CCS의 가열이 압

도적이기 때문에, 1) 본 명세서에 개시된 광 확산기로의 전환에 의한 가열의 34-57% 감소는 확산기 팁으로부터의 최종 손실이 크게 감소된 결과일 수 있으며, 2) 감지할 수 있는 열은 원추형 팁 내에 열이 집중되기 때문일 수 있다.

[0174] 결론

[0175] 냉각된 카테르 시스템들의 원추형 팁들이 치료 절차 중에 녹을 때 관찰되는 경향은 결과적으로 팁에 숯이 형성되어 조직 내로의 빛 침투 손실과 비특이적 인 응고 및 열 고정의 결과를 낳는다. 본 명세서에 기재된 실험은 CCS의 이러한 가열이 원추형 팁에 실제로 집중되어 있음을 입증하며, 이 가열의 1/3에서 1/2 이상은 레이저 확산 섬유로부터의 최종 손실의 결과이고, 나머지는 카테터 그 자체의 형상과 재료에 의한 것이다. 대조적으로, CCS의 22 - 57℃ 온도 상승과 함께, 거의 동일한 조건 하에서 본 명세서에 개시된 바와 같은 레이저 카테터 조립체의 실시예(예를 들어, 돔형 팁을 갖는 본 명세서에 개시된 실시예)를 사용하는 온도 상승은 2℃ 미만이었다.

[0176] 예 2: 전립선 종양의 치료(Treatment of a Prostate Tumor)

[0177] 이것은 단일 환자 그룹을 대상으로 한 단일 연구이다. 연구의 목적은 MRI/US 융합 영상 기술을 사용하여 나노입자 지향 레이저 조사를 사용하여 전립선 조직의 중심 절제를 유도하는 효능을 판단하기 위한 것이다.

[0178] 환자 개체군은 MRI로 보이는 저 위험 내지 중간 위험 국부 전립선 암을 가지면서 MRI/US Fusion Guided Biopsy를 사용하여 전립선 암의 중심 영역이 확인된 남성들로 구성된다. 환자는 MR 영상에서 보이는 영역 밖의 초음파 유도 생검(ultrasound guided biopsy)을 통해 발견된 질병을 가지지 않는다.

[0179] 본 연구에는 하나의 부문/그룹이 있다: 45명의 환자들은 FDA 소거 레이저 및 세포간(interstitiao) 광섬유를 사용하는 MRI/US 유도 레이저 조사에 앞서 12 내지 36시간 동안 AuroShell 입자들의 단일 정맥 내 주입을 받는다.

[0180] 효과와 급성 부작용은 응고성 괴사의 출현을 위한 시간과 용질 작용에 의한 조직의 재구성에 앞서 레이저 조사 후 조영 증강된 MRI로 48시간에서 96시간 사이에 평가될 수 있다. 병변 수축보다 MRI에 '무효'가 나타나는 것이 더 일반적이다.

[0181] 전립선 조직의 국소 절제 효과는 90일째(1차 종료점)에 MRI/초음파 유도 생검에 의해 평가되고, 레이저 치료 후 1년째에 다시 평가된다. 간호 환자 추적 관찰 기준은 1년 추적 관찰 기간을 지나 6개월 단위이지만 이는 초기 연구의 범위를 벗어난다.

[0182] 나노 입자 투여량: 본 연구에서는 AuroShells가 사용되었다. 이들은 금 나노셸들(gold nanoshells)이다. AuroShell 투여량: 각 환자는 100 광학 밀도(약 $2.77x10^{11}$ 입자/mL 또는 36mg 입자/환자 체중 kg)로 농축된 7.5 mL/kg의 AuroShell 입자들을 주입한다. AuroShell 입자들은 표준 non-DEHP 주입 세트를 통해 정맥 내로 투여되고 조사자의 재량에 따라 120 mL/시간에서 명목 600 mL/시간 범위의 속도로 주입된다.

[0183] 레이저 조사량: 레이저 조사는 입자 주입 후 12시간에서 36시간 사이의 초음파 유도 하에 수행된다. 등방성 확산 팁이 달린 수냉 재킷 안의 등방성 섬유는 전회선(transperineal) 방식으로 삽입될 수 있다. 요도는 요도 카테터를 통해 생리 식염수(또는 물)를 순환시킴으로써 냉각될 수 있다. 광섬유 확산기의 길이 cm당 최대 5.0 Watts로 측정된 810±10nm 레이저 출력이 각 치료 부위에 대하여 최대 4분 동안 전달될 수 있다. 필요한 경우 레이저 섬유가 재배치될 수 있고 별도의 영역이 조사된다.

[0184] 포함 기준

[0185] 환자들은 전립선 종양에 대한 조직학적 또는 세포학적 증거를 문서화했다. 환자들은 45세 이상이다. 환자들 또는 그들의 법적 대리인은 정보에 입각한 동의서를 읽고 이해하고 서명할 수 있다. 기관은 MR 영상에서 보이는 임상 T1C 또는 임상 T2a 전립선 암으로 국한했다. 전립선 암은 MR 영상 유도 생검으로 진단된다. 글리슨 스코어(Gleason Score)가 7 이하이고; 이전의 MR US 융합 유도 전립선 생검에서 2개 이하의 양성 병변을 보였다. 표준 생검 코어가 양성인 경우, MR 병변이 생검되어 암성인 것으로 입증된 것과 전립선 내에서 동일한 위치에 있어야 한다(왼쪽/오른쪽, 베이스, 중맥, 에이펙스). 이전의 MRI 결과는 절제 전 120일 내의 것이다. NCCN 지침(www.nccn.org)에 따른 전이성 질환 없음 - PSA > 15 ng/ml를 가진 환자들에서 만약 임상 T1 및 PSA > 20 또는 T2 및 PSA > 10 PSA < 15 ng/ml 또는 PSA 밀도 < 0.15 ng/ml인 경우 전이성 전염병에 골 스캔이 표시되었다. 환자들은 연구의 성격에 대해 서면 동의를 하였고 대체 치료 옵션에 대한 설명을 받았다.

[0186] 제외 기준

[0187] PEGylated 금 나노셸 현탁액(폴리에틸렌 글리콜, 금)의 성분에 대하여 과민 반응이 있는 환자. 병용 요법을 받는 환자 또는 PEG화된 나노셸 입자를 투약하기 전에 문제의 연구 요법의 5 반감기 이내에 임상 시험을 받은 환자.

[0188] 서론

[0189] 전립선 암은 남성에서 가장 흔히 진단되는 암이다. 2014년 미국에서 약 23만 3천명의 남성이 전립선 암으로 진단 받았고 29,000명이 이 질병으로 사망했다. 아프리카계 미국인 남성의 전립선 암 발병률은 비-히스패닉 백인 남성보다 60% 높았으며 연평균 사망률은 비-히스패닉계 백인 남성의 2배 이상이었다.

[0190] 원발성 전립선 암의 기존 치료 방식에는 "능동 감시", 외과적 절제술, 및 방사선(근접 치료 포함)이 포함된다. 이러한 방식들은 발기 부전, 요실금, 직장 손상 등의 심각한 부작용이 있다. 치료와 관련된 부작용을 줄이거나 현재 질병을 근절시키거나, 진행 시간을 잠재적으로 늘리는 집중 치료 방법이 필요하다.

[0191] 조직의 광학적 특성은 근본적으로 광 에너지의 전파 깊이를 제한함으로써 진정한 집중 치료를 가능하게 한다. 에너지 소스에서 방출된 열은 본질적으로 확산되고 비특이적이다. 열적 절제 열은 밀리미터 단위로 전파될 수 있지만 종양 형태에 특유한 것은 아니다. Nanoshell 입자는 보다 정확하게 국소화된 조형 치료(conformal therapy)를 위한 기회를 제공하고 밀리미터 단위로 종양 특이적 손상을 가져온다.

[0192] 선험적 MRI 융합 영상을 기반으로 한 초음파 유도를 사용하는 MRI 융합 영상 기법은 절제를 표적으로 하는 전립선 병변 내 또는 근방에 광섬유 카테터를 정확하게 배치할 수 있어야 한다.

[0193] MRI 융합 영상의 병합과 이후의 레이저 카테터의 직접 배치는 전립선 조직의 집중 치료 요법을 위한 나노셸 요법의 효능 및 유용성을 확립하는 수단이다. MRI-초음파 융합 접근법은 초음파만의 접근법으로 확인된 한계를 해결한다: MR US 융합 기술이 가지는 능력:

[0194] 1) 전처리 표적 계획, 및 2) 절제될 병변에 인접하여 레이저 카테터의 정확한 배치를 가능하게 하는 근접 치료 스테퍼(brachytherapy stepper)를 사용하여 카테터 배치를 계획하기 위한 초음파의 초기 사용 후 추가적인 안전 수준으로 사용되는 안내 이미지.

[0195] 이 방법들은 또한 머리와 목의 편평 상피 세포암(squamous cell carcinomas), 개과 흑색종(canine melanomas), 및 구강 암종(carcinomas of the oral cavity)에 사용할 수 있으며, 개와 인간 전립선에서는 입자-유도 광열 에너지의 본질적 집중 특성을 입증한다. 이미징 모달리티(imaging modality)의 편입은 정밀한 병변 치료를 가능하게 한다. 또한, 종양이 신생 조직에 병치할 수 있는 능력은 표적 종양에 따라 병변 제거를 가능하게 할 수 있다.

[0196] 나노셸 요법의 잠재적 이점은 주변 조직에 대한 최소한의 손상으로 고도의 선택성 및 신속한 종양 파괴가 가능하여 최소한의 독성으로 종양의 치유적 치료를 가능하게 하는 것일 수 있다. 전임상 연구는 나노셸 요법이 효과적이며 검출 가능한 전신 독성을 유발하지 않음을 보여주었다.

[0197] 조사 장치들 및 시스템들(Investigational Devices and Systems)

[0198] 본 명세서에 개시된 나노셸 및 레이저 조사 시스템은 레이저로부터의 근적외선 조사를 사용하여 고형 종양을 선택적으로 파괴한다. 내재 흡수 및 열로 축적된 에너지의 전달에 의존하는 다른 에너지 기반 절제 방법들과 달리, 종양에 전신적으로 전달되는 나노셸 입자는 이 레이저 조사의 외인성 흡수제 역할을 하여 종양 조직에 특유한 치명적인 열 반응을 일으킨다.

[0199] 나노셸 요법은 3가지 구성요소들을 포함할 수 있다: (i) 근적외선 레이저 소스, (ii) 종양 근처 및/또는 내부 부위로 레이저 에너지를 전달하기 위한 세포간 광섬유 프로브, (iii) 나노셸 입자, 레이저 에너지를 흡수하고 열로 변환하도록 설계된 근적외선 흡수 불활성 물질. 나노셸 입자는 전신적으로 전달되어 종양 부위에 선택적으로 축적된 다음 근적외선 레이저로 조사된다. 입자는 이러한 조사를 흡수하고 열로 전환시켜 종양과 혈관을 열파괴시켜 주위의 건강한 조직에 최소한의 손상을 준다. 종양의 혈관 주위 공간 내에서의 입자 축적은 수동적일 수 있고 고형 종양의 창상한 신생 혈관계에만 의존할 수 있기 때문에 화학 요법 및 방사선 치료를 받은 환자에게 나노셸 요법을 사용할 수 있다. 시술 중에 종양 주변에 위치한 바늘 열전대를 사용하여 치료 여지를 모니터링할 수 있다. 여러 실시예들에서, 이는 절제 대역 주변의 온도를 모니터링할 수 있고, 조작자가 의도된 표적 조직 외부의 임계 구조 또는 영역을 과열시킬 위험을 최소화할 수 있게 한다. 요도, 요도 괄약근, 및 직장 벽과 같은 중요한 구조 근처에서 저온 제어 지점(약 45℃로부터 약 50℃까지)을 사용하여 이러한 조직의 손상을 방지

한다.

[0200] 나노셀 요법은 재발 및 난치성 두경부암 및 전이성 폐종양에 유용하다.

[0201] 본 연구에는 하나의 부문/그룹이 있다. FDA에서 허가한 레이저 및 세포간 레이저 섬유를 사용하는 초음파 유도 레이저 조사 전 12시간에서 36시간 사이에 최대 45명의 환자에게 나노셀 입자를 정맥 주사한다. 급성 효능과 절제량은 응고성 괴사의 출현을 위한 시간을 허용하기 위해 레이저 조사 후 48시간에서 96시간까지 대조적으로 강화된 MRI로 평가하지만 용질 작용에 의해 조직을 재구성하기 전에 평가한다. MRI 상에 '무효'가 나타나는 것은 병변 수축보다 더 일반적으로 기대된다.

[0202] 나노셀/레이저 카테터 요법은 근적외선 에너지를 이용한 고형 종양의 광열 절제를 위한 시스템이다. 이 시스템은 FDA가 허가한 레이저가 방출하는 근적외선 에너지를 고형 종양 근처 및/또는 내부에 전달하기 위해 세포간 광섬유 프로브를 사용한다. 내재 흡수 및 열로 축적된 에너지의 전달에 의존하는 다른 에너지 기반 절제 방법들과 달리, 종양에 전신적으로 전달된 나노셀/레이저 카테터 치료 입자는 이 레이저 조사의 외인성 흡수제로서 작용하여 종약 조직에 특유한 치명적인 열 반응을 발생시킨다.

[0203] 나노셀/레이저 카테터 요법은 3가지 구성요소들을 포함할 수 있다: (i) 근적외선 레이저 소스, (ii) 종양 근처 및/또는 내부 부위로 레이저 에너지를 전달하기 위한 세포간 광섬유 프로브, (iii) 나노셀 입자, 레이저 에너지를 흡수하고 열로 변환하도록 설계된 근적외선 흡수 불활성 물질.

[0204] 나노셀/레이저 카테터 요법은 원하는 파라미터(에너지, 듀티 사이클, 사이클 시간) 및 경피적 에너지 전달을 위한 세포간 광섬유 프로브를 사용하여 근적외선 에너지를 방출하는 FDA 승인 임상 레이저와 함께 사용될 수 있다. 본 연구에서 사용된 나노셀 입자는 금 금속 셀과 광섬유에 의해 전달된 근적외선 레이저 에너지의 외부 흡수체 역할을 하는 비도전성, 또는 유전성, 코어로 구성된다.

[0205] 본 연구에서 나노셀/레이저 카테터 요법은 FDA에서 허가한 레이저인 Diomed 15-PLUS(K013499) 또는 LiteCure, LLC(K093087)를 적외선 에너지 소스로 사용하고 세포간 액체 냉각 광섬유 소스를 사용한다.

[0206] 나노셀/레이저 카테터 요법에 포함된 단계들은 다음 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: (i) 나노셀 입자의 정맥내 주입, (ii) 향상된 투과성 및 보유 (EPR: enhanced permeability and retention) 효과에 의해 종양 내 나노셀 입자의 축적을 허용하기 위해 12 내지 36 시간의 시간 지연, (iii) 최대 5.0W까지의 평균 출력(1cm 길이의 등방성 확산 전달 가정)에서, 최대 4분 동안, 원하는 파장, 예를 들어, 800 내지 815nm에서 연속파(CW) 또는 펄스화된 간섭성 광으로 영역을 조사하는 것. 이 영역의 나노셀 입자는 빛을 흡수하고, 금속 셀은 흡수된 빛을 열로 변환시켜 종양을 열적으로 제거하기에 충분한 열을 발생시킨다. 살포기는 외부에 위치하거나 삽입물 또는 내시경으로 삽입될 수 있으며 시준 또는 분산 섬유 팁을 사용할 수 있다.

[0207] 본 연구에서 사용된 나노셀 입자는 금속 셀과 비전도성 또는 유전체 코어로 구성된다. 이러한 입자는 원하는 파장에서 빛을 흡수하거나 산란하도록 설계 및 제작될 수 있다. 이러한 "조율성(tenability)"은 비도전성 코어에 대한 금속 셀의 두께 비율을 변경함으로써 달성될 수 있다. 입자의 외부 셀은 금으로 구성될 수 있으며, 이 물질은 생체 내에서 미립자 형태로 이식된 물질로서, 또는 이식된 장치의 코팅제로서 오랫동안 사용되어 왔다. 비도전성 코어는 실리카이지만 다른 유전체 재료로 이루어질 수 있다. 암 치료를 위해, 나노셀 입자는 빛이 인간 조직에 의해 크게 흡수되지 않는 파장에서 적외선을 흡수하도록 고안되었다. 인간 조직은 750nm에서 1100nm의 범위에서 최소한으로 흡수되며 흔히 "물 창(water window)" 또는 "조직 광학 창(tissue optical window)"이라고 한다. 고형 금 나노 입자와 미립자는 조직에서도 흡수되는 파장에서 빛을 흡수하지만 금 코팅 나노셀 입자는 이러한 "조직 광학 창"에서 빛을 흡수하거나 산란하도록 설계되어 새로운 생체내 적용을 가능하게 한다.

[0208] 보다 구체적으로, 본 연구에 사용된 나노셀 입자는 고체 실리카(이산화 규소) 코어 상에 퇴적된 10 내지 20nm 두께의 얇은 금 셀로 구성된다. 염분 환경에서 입자의 응집을 방지하고 생체내 입체 장애를 제공하기 위해 5,000 분자량(MW) 메톡시-폴리에틸렌 글리콜(PEG) 사슬이 티올(황) 결합을 통해 부착될 수 있다. PEG 코팅은 등장성 수용액에서 나노셀 입자의 안정성을 향상시키고 투여시 순환 반감기를 향상시킬 수 있다. 여기에 보고된 연구에서, 입자는 원하는 수준(일반적으로 0.1 부피% 이하)으로 농축되어 주사용 등장 용액(물에서 10% 트레할로오스(trehalose))에 현탁된다.

[0209] 동작 메커니즘(Mechanisms of Action)

[0210] 레이저 및 고주파(RF) 절제 장치들은 혈액 관류 열 확산을 통해 에너지를 소산시키는 조직의 능력을 초과하는 속도로 에너지를 전달함으로써 조직을 열적으로 파괴하는데 사용된다. 또한 조직이나 혈액의 성질을 이용하여

빛을 열에너지로 변환시키는 자연적 흡수체로서 조직이나 혈액 내에서 자연적으로 흡수되는 파장에서 에너지를 제공한다. 그 결과 세포의 열 응고 또는 조직 열 고정과 혈관 파괴가 일어난다.

[0211] 나노셸 입자는 정맥 내로 주입되고 종양과 관련된 창상 혈관의 결과로 종양 기질에 축적되는 것으로 알려져 있다. 이 축적 방법은 다른 입자에 의해 확립되어 EPR 효과라고 불린다. 나노셸 입자 정맥 주사 후 종양 조직의 SEM 분석은 입자 축적이 종양 혈관계 근처에 우선적으로 발생함을 나타낸다.

[0212] 나노셸 입자는 근적외선 에너지를 흡수하여 표면 플라스몬 공명을 통해 열을 전달하도록 설계되었다. 나노셸/레이저 카테터 요법에 의해 사용된 근적외선 투여량은 나노셸 입자가 존재하지 않으면 종양이나 정상 조직에 심각한 손상을 일으킬 수 있는 수준보다 낮을 수 있다. 조직에 나노셸 입자가 존재하는 경우, 근적외선 투여량은 광열 응고를 초래하기에 충분할 수 있는 열 응답을 생성하여 세포 사멸을 유도한다. 이것이 FDA가 승인한 색전증 미소구체(FDA-cleared embolism microspheres)와 유사한 방식으로 종양 혈관 계통의 붕괴 또는 폐색을 포함할 가능성이 있다.

[0213] 나노셸 준비(Preperation of Nanoshells)

[0214] 본 연구에 사용된 나노셸 입자는 멸균 IV 봉지에서 80 mL 단위로 포장하고 2 ~ 8℃에서 유지한다. 주입을 위해 패키지는 냉동 장치에서 꺼내어 30분 이상 실온으로 따뜻하게 한다. 봉지는 재료의 균일한 분산을 보장하기 위해 부드럽게 주무르거나 흔들려야 한다. 주입용 튜빙은 C-Flex, DEHP가 아닌 의료용 튜브이어야 한다. 주입 튜빙과 환자 카테터 사이에 1.2 마이크론 필터(Pall TNA1 또는 유사)를 설치해야 한다.

[0215] 입자 선량 및 투여(Particle Dose and Administration)

[0216] 나노셸 입자를 600 mL/시간(10 mL/분)의 속도로 주입한다. 투여 전 3일 동안 그리고 투여 후 6시간 동안, 종양에서 입자 축적을 최대화하기 위해 혈관 수축 약물 치료를 피한다. 각 환자는 100 광학 밀도(약 $2.77x10^{11}$ 입자/mL 또는 36mg 입자/환자 체중 kg)로 농축된 최대 7.5ml/Kg의 나노셸 입자 정맥 내 주입을 받는다.

[0217] 레이저 적용(Laser Application)

[0218] 레이저 조사는 입자 주입 후 12시간에서 36시간 사이에 MRI/US 퓨전 가이던스 하에서 발생한다. 요도는 요도 카테터를 통해 식염수(또는 물)를 순환시켜 냉각시킬 수 있다(일반적으로 6-10 mL/분). 동봉된 카테터에 등방성 확산 팁이 있는 광섬유를 14G 바늘/캐뉼러 삽입기를 사용하는 천추 신경(transperineal) 접근법을 사용하여 삽입할 수 있다. 최대 5.0W까지 측정된 810±10nm 레이저 출력이 각 치료 부위에 대하여 최대 4분 동안 전달된다. 필요한 경우 레이저 섬유가 재배치되고 별도의 영역이 조사될 수 있다.

[0219] 구체적인 절차는 AuroLase Therapy(IFU) 지침서에 설명되어 있고, 그 절차를 요약하면 다음과 같다:

[0220] 사용하기 전에 레이저를 보정하고 레이저 섬유를 통한 레이저 출력을 최대 5.0 Watts/cm 평균 출력으로 확인한다. 사용하기 전에 레이저 섬유의 냉각 시스템이 올바르게 작동하는지 확인한다. 초음파 가이드를 사용하여 바늘/캐뉼러 삽입기(예를 들어, 투관침 및 카테터 외장)를 요도 및 기타 중요한 구조를 피하면서 치료할 지표 병변에 근접한 전립선에 삽입한다. MRI에서 생성된 융합 이미지는 레이저 배치의 지침으로 사용되지 않고 초음파 유도를 통한 배치 검사로만 사용된다. 삽입기에서 바늘을 꺼내 레이저 카테터로 바꾼다. 레이저 카테터의 방출 부분을 노출시키도록 캐뉼러를 꺼낸다(그리고 레이저 카테터의 프로브에 연결한다). 민감한 또는 중요한 구조(예를 들어, 요도, 전립선 캡슐 또는 신경 번들)에 표적 병변이 근접하여 표시되는 경우, 바늘 열전쌍을 치료 영역 부근의 온도를 모니터링하기 위해 레이저 카테터와 함께 임상의 재량으로 삽입할 수 있다. 전립선 내의 영역을 최대 4분 동안 조사하도록 섬유를 배치한다. 치료할 병변의 크기로 표시되는 경우, 섬유를 조사 길이보다 2mm 더 인출하고 새 구역을 조사한다. 필요에 따라 반복하여 전체 병변을 조사한다. 추가적인 표적 병변이 치료되어야한다면, 새로운 부위에서 단계들을 반복한다. 단일 표적 병변을 치료하는 경우, 조사자는 반대쪽 전립선 반구에서 단일 레이저 치료를 하여 레이저 치료의 음성적 억제 역할을 한다(즉, 종양 조직의 주변 혈관 조직에 입자가 축적되어 있지 않은 상태에서 정상 조직에 열 손상을 일으키지 않음). 전립선의 각 반구에서 2 개의 병변을 치료하는 경우, 이러한 음성적 억제 절차는 수행되지 않을 것이다. 조사자의 재량에 따라 Foley 카테터를 사용하여 레이저 절차 중에 요도를 식히면 카테터는 열에 의한 부종의 결과로 요도의 폐색을 방지하기 위해 남아있을 수 있다. Foley 카테터는 4/5 일째에 추적 MRI까지 제 위치에 남아있을 수 있다.

[0221] 완전한 신체 검사(일반적 외관, 피부, 목, 귀, 눈, 코, 목, 폐, 심장, 복부, 등, 직장, 림프절, 사지, 신경학적 상태)는 90일간의 추적 관찰 기간 동안 수행된다.

[0222] 후속 MRI 융합 생검을 90일 추적 방문으로 수행하여 종양 절제의 효능을 평가하고 치료 영역 내 생존 가능한 암 세포의 존재를 확인하여 전립선 조직의 국소 절제의 효능을 확인한다. 환자는 의사의 치료 고려 사항에 따라 1년 후 및 6개월 후에 치료 재검사 생검 표준을 받는다. 여기에는 MRI/US fusion 생검 및 표준 12 코어 생검이 포함된다.

[0223] 결과

[0224] 환자들은 치료 6개월 후에 종양 크기가 70-80% 감소하였다. 환자의 25%에서 전립선 암이 완전히 박멸되었다. 환자의 50%는 부작용이 없고 정상적인 전립선 기능이 유지된다.

[0225] 예 3: 머리 및 목 종양의 치료(Treatment of a Head and Neck Tumors)

[0226] 머리와 목의 불응성 및/또는 재발성 종양 환자들에서의 AuroLase 요법에 대한 시범 연구.

[0227] 이것은 머리와 목의 불응성 및/또는 재발성 종양을 가진 환자들의 치료에 있어 AuroLase 치료법에 대한 오픈 라벨, 다기관, 단일 투여(single-dose) 시범 연구일 수 있다. 환자 5명씩 세 그룹이 치료 후 6개월 동안 관찰된다. 각 그룹은 AuroShell 입자를 1회 투여한다. 첫 번째 그룹에서 예기치 못한 부작용이 관찰되지 않으면 두 번째 및 세 번째 그룹에서 이 투여량을 최대 67%까지 늘릴 수 있다. 각 그룹에 대한 레이저 조사는 두 번째 및 세 번째 그룹에 대해 점차 증가하는 레이저 선량 측정과 함께 하나 이상의 세포간 조사(종양 크기 기준)로 구성된다.

[0228] 5명 환자의 첫 번째 그룹은 100 광학 밀도(약 1.3 x 10^12 입자/Kg 또는 20mg 입자/Kg)로 농축된 AuroShell 입자 4.5ml/Kg의 최저 치료 수준으로 치료된다. 1cm 확산 팁을 가진 수냉 재킷 안의 등방성 섬유는 종양 내 및/또는 근처에 삽입되고 800-810nm 레이저 출력의 3.5W까지 측정된 평균 출력이 최대 4분 동안 초당 1.25 펄스, 75% 듀티 사이클에서 전달될 수 있다. 적절한 주의 사항과 함께, 섬유는 종양의 다른 부위 또는 다른 종양에 조사를 제공하기 위해 원래 위치에서 1cm 거리에서 재배치될 수 있다. 섬유 배치 지점에서 예상 두께가 1.0cm 이상인 종양의 경우, 종양 질량의 조사를 제공하기 위해 섬유가 카테터 내에서 철회될 수 있다.

[0229] 처음 3명의 환자 치료 후, FDA의 요청에 따라 각 환자의 안전 데이터(치료 후 4주째 방문 데이터 포함)가 제출된다. 예기치 못한 부작용이 없을 때, 4.5 ml/Kg의 가장 낮은 농도로 치료받는 2명의 추가 환자(등록한 첫 번째 그룹의 총 환자는 5 명)에게 치료가 계속된다. AuroShell 투여량과 관련된 예상치 못한 이상 반응이 첫 번째 그룹에서 관찰되지 않는다면, 두 번째 및 세 번째 그룹에 대하여 AuroShell 투여량은 100 광학 밀도(약 2.1x10^12 입자/Kg 또는 34mg 입자/Kg)로 농축된 AuroShell 입자 4.5 ml/Kg에서 7.5 ml/Kg로 증가된다.

[0230] 5명 환자로 구성된 두 번째 치료 그룹의 경우, 첫 번째 그룹에서 예기치 못한 부작용이 관찰되지 않으면 레이저 조사는 최대 4분 동안 초당 1.25 펄스, 75% 듀티 사이클에서 전달되는 800-810nm 레이저 출력의 4.5W 측정 평균 출력으로 증가될 수 있다.

[0231] 5명 환자의 세 번째 치료 그룹의 경우, 레이저 조사는 최대 4분 동안 100% 듀티 사이클(연속파)에서 전달되는 800-810nm 레이저 출력의 5.0W 측정 평균 출력으로 증가될 수 있다. AuroLase 치료법에 기인한 예상치 못한 불리한 장치 효과는 두 번째 그룹에서 관찰되지 않는다.

[0232] 각 치료 그룹에서, AuroShell 입자는 처음 15분 동안 2 ml/분의 속도로 정맥 내에 투여되고, 이후 최대 10 ml/분까지 증가된다. AuroShell 입자 투여 후 약 0.5, 2, 4, 8, 24, 및 48 시간째에 2ml 혈액 샘플을 얻을 수 있고 동적 광산란 분석(DLS: dynamic light scattering analysis) 및 중성자 활성화 분석(NAA: neutron activation analysis)에 의해 결정된 입자의 농도를 구한다.

[0233] 입자가 정맥 내에 주입되고 약 12 내지 36 시간 후, 표적 종양이 설명된 바와 같이 레이저에 의해 조사될 수 있다. 대상 병변의 AuroLase 치료 후, 생검을 수행하고 금 축적을 중성자 활성화 분석으로 측정할 수 있다.

[0234] 레이저 치료 후 첫날 동안의 관찰 외에도 환자 추적 조사는 1, 2주차에, 그 후 매월 6개월 동안 추적 관찰이 이루어진다.

[0235] 서론

[0236] 미국에서는 약 46,000건의 두경부 암이 매년 진단되어 약 11,000명의 사망자가 발생한다. 불행히도 수술, 방사선 치료, 및 화학 요법을 포함한 여러 분야의 노력에도 불구하고 5년 생존율은 지난 몇 년 동안 크게 개선되지 않았다.

[0237] 나노셸 요법은 레이저에서 근적외선을 사용하여 고형 종양을 선택적으로 파괴하는데 사용할 수 있다. 종양에 전신으로 전달된 입자는 이 레이저 조사의 외인성 흡수제 역할을 하여 열 응답을 생성한다.

[0238] 나노셸

[0239] 나노셸(예컨대, Auroshells)은 직경이 약 110 내지 125nm인 실리카 코어(금 셸을 포함하는 입자의 총 직경은 140 내지 170nm일 수 있다); 금 콜로이드가 실리카에 부착되도록 하는 기능화 분자, APTES(3-아미노 프로필 트리에톡시 실란); 실리카 코어의 기능화된 표면에 부착된 금의 얇은 층(두께 10-20nm)을 포함할 수 있다. 금 셸을 실리카 코어에 부착시키는 과정은 직경 2-6nm의 작은 콜로이드성 금 나노 입자의 제조와 APTES에 존재하는 아민 그룹에 이들 나노 입자의 부착을 포함한다. 이러한 콜로이드 나노 입자는 포름 알데히드 존재 하에서 금염(HAuCl4)을 환원시키는 핵 형성 자리로 작용하여 셸 층을 완성시킨다. 금 셸은 입자 덩어리의 약 95%를 차지한다. 5,000 MW의 PEG-티올 층을 표면에 부착한다.

[0240] 투여량 및 투여(Dose and Administration)

[0241] EPR 효과와 AuroLase 효능을 높이려면 투여하기 1시간 전에 담요나 발열 패드로 환자의 체온을 상승시켜야 한다. 발열 패드는 종양 부위에 적용해야 한다. 종양이 구강이나 입이나 식도 근처에 있으면 차가운 음료를 피해야 한다.

[0242] AuroShell 입자는 주입의 처음 15분 동안 분당 2ml의 속도로 정맥 내에 투여되고, 주입의 나머지 시간 동안 분당 10ml까지 속도가 증가한다. AuroShell 입자의 혈액 제거를 결정하기 위해 0.5, 2, 4, 8, 24 및 48시간째에 혈액 샘플을 채취한다.

[0243] 투여 후 처음 6시간 동안 혈관 수축 약은 효능을 최대화하기 위해 피해야 한다. 5명 환자의 첫 번째 그룹은 100 광학 밀도(약 1.3 x 10^12 입자/Kg 또는 20 mg 입자/Kg)로 농축된 4.5 ml/Kg AuroShell 입자의 정맥 내 주입을 받는다. AuroShell 투여량과 관련된 예상치 못한 이상 반응이 첫 번째 그룹에서 관찰되지 않는다면, 두 번째 및 세 번째 그룹에 대하여 AuroShell 투여량은 100 광학 밀도(약 2.1 x 10^12 입자/Kg 또는 34mg 입자/Kg)로 농축된 AuroShell 입자 4.5 ml/Kg에서 7.5 ml/Kg로 증가된다.

[0244] 레이저 적용

[0245] AuroLase 시스템의 올바른 작동에 대한 교정 및 검증은 레이저 절차를 시작하기 전에 수행될 수 있고 아래에 요약되어 있다. MRI, CT 또는 유사한 영상 기법을 기반으로, 종양 영역은 외과 의사에 의해 그리드에 매핑될 수 있고 추정된 종양 마진 밖의 최대 1.0cm 영역을 체계적으로 레이저 노출시킨다. 이 기술은 레이저 적용당 약 $1cm^3$의 조직 처리 용량을 기반으로 할 수 있다. AuroShell 주입 후 12-36 시간째에 환자는 치료를 준비할 수 있다. 환자는 의사가 결정한대로 진정되거나 마취될 수 있다. 레이저 및 냉각 펌프는 연동 케이블과 함께 연결될 수 있다. 광섬유는 레이저에 연결될 수 있고 카테터에 끼워질 수 있다. 멸균 식염수 봉지(1 리터)를 매달아 레이저 섬유 튜빙 세트에 연결할 수 있다. 레이저 섬유 냉각 튜빙은 연동식 냉각 펌프를 통과하고 카테터의 유입구에 연결될 수 있다. 배출 튜브는 카테터의 유출구와 유체 수집 봉지에 연결될 수 있다. 냉각 펌프가 켜지고 냉각 라인을 준비할 수 있다. 레이저 설정은 원하는 평균 출력을 제공하도록 조정해야 한다. 섬유의 출력은 적분된 구 광학계측기에 장착된 멸균 튜브에 카테터를 삽입하여 점검할 수 있다. 레이저 출력 노브(knob)는 지정된대로 평균 출력을 내도록 조정될 수 있다. 세포간 카테터는 종양의 시딩(seeding)을 피하기 위해 14 게이지 삽입 카테터를 사용하여 치료할 종양의 근처(약 1cm 이내)에 배치될 수 있다. 레이저는 카테터 외장을 통해 삽입된 후 카테터 외장이 삽입 프로브에 연결될 수 있다. 레이저를 소정 시간 동안 조사한 다음, 이전에 매핑된 레이저의 영역을 추가로 조사하기 위해 섬유를 재배치할 수 있다(그리드 좌표를 변경하는 경우 새로운 유입기 사용). 환자의 표적 병변을 레이저 조사한 직후, 중성자 활성 분석으로 금 축적을 측정하기 위해 최소 6mg의 종양 조직을 제공하는 생검(길이가 1cm인 18 게이지 Tru-Cut 바늘 생검과 같거나 또는 유사한 기술)이 수행될 수 있다. 단일 환자에서 2개 이상의 종양을 치료하는 경우, 홀수 번째 병변(제1, 제3, 제5 병변 등)에 대해서만 생검을 해야 한다.

[0246] 종점(Endpoints)

[0247] 각 환자에 대해 최대 5개의 색인 병변들이 확인된다. 색인 병변들은 직접 검사(fiboptic nasopharyngoscopy 또는 후두경 검사가 허용된다) 및 생검에 접근할 수 있는 것이다. 각 색인 병변은 기존의 기술을 사용하여 최소 직경이 15mm 이상이거나 나선형 CT 스캔을 사용하여 10mm 이상인 최소 하나의 치수를 가져야하며, 중성자 활성화 분석에 의한 평가를 위해 생검(예: 길이가 1cm인 18 게이지 Tru-Cut 바늘 생검과 같거나 또는 유사한 기술)

을 통해 최소 6mg의 종양 조직을 제공할 수 있어야 한다. 종양 측정은 병변에 적절한 물리적 측정 및 영상 기술로부터 평가된다. 예를 들어, CT, MRI, 엑스레이이다. 기준선 측정은 AuroLase 치료에 가능한 한 가깝게 수행되어야 한다. 최대 5개의 병변까지 모든 측정 가능한 병변이 표적 병변으로 확인되고 기준선에서 기록되고 측정된다. 표적 병변은 크기(가장 긴 지름을 가진 병변) 및 정확한 반복 측정(영상 기술 또는 임상적으로)에 대한 적합성을 기준으로 선택된다. 모든 표적 병변에 대한 가장 긴 직경(LD)의 합이 계산되어 기준선 합계 LD로 보고된다. 기준선 합계 LD는 객관적인 종양을 특징 짓는 기준으로 사용된다.

[0248] 다른 모든 병변(또는 질병 부위)은 표적이 아닌 병변으로 식별되며 기준선에서도 기록해야 한다. 이러한 병변의 측정은 필요하지 않지만, 각 병변의 유무는 후속 조치를 통해 기록되어야 한다.

[0249] 결과

[0250] 환자들은 치료 6개월 후에 종양 크기가 60-80% 감소하였다. 환자의 15%에서 암은 완전히 제거된다. 40%의 환자에서 부작용이 발견되지 않고 정상적인 전립선 기능이 유지된다.

[0251] 예 4:

[0252] 다음의 연구는 본 명세서의 다른 곳에서 기술된 바와 같이 레이저 카테터 조립체의 실시예와 함께 나노 입자(Auroshells)를 사용하여 달성된 결과를 설명한다.

[0253] 승인된 FDA IDE 하에 두경부암을 가진 11명의 사람 피험자에 대한 AuroLase 치료(예: 나노 입자의 사용 및 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 바와 같은 레이저 카테터 조립체의 조사)의 시범 연구는 입자 전달 또는 레이저 절차에서 안전 관련 문제가 없음을 밝혔다.

[0254] 유사하게, 생검으로 진단된 전립선암 환자 22명을 대상으로 한 AuroLase 치료의 시범 연구는 입자 전달 또는 레이저 절차에서 중대한 이상 반응을 일으키지 않았다. 통틀어, 현재 연구에서 총 33명의 인체 피험자가 AuroShell® 입자 주입을 받았고, 26명이 추가로 심각한 중독 사건이 없는 관련 레이저 치료를 받았다.

[0255] AuroShell® 입자는 시험관 내 및 생체 내에서 동물 실험에 전임상 안전성이 입증되었다. 개념 입증 연구는 개 전립선에 직접 주입되어 뇌에서 접종된 종양에 대하여, 그리고 생쥐의 같은 자리에서 성장한 인간 전립선 종양에서, 전신적으로 유도된 입자를 사용하여 수행되었다.

[0256] 동물과 인간의 안전에 관한 기초가 확립된 가운데 본 연구의 초점은 본 명세서에 기술된 레이저 카테터를 사용하여 나노셸을 이용한 치료 효능과 그들 나노셸의 하위-절제 적외선 조사를 결정하는 것이었다. 치료는 22명의 환자 시범 연구에서 전립선 질환으로 고통받는 환자에 대하여 수행되었다. 22명의 환자 모두에게 3가지 투여 레벨에서 나노셸을 주입했다. 이 환자들 중 15명은 레이저 수술을 받았다. 다른 연구에서 추가 13명의 환자가 나노셸을 주입 받았고 이어서 종양 조직의 초음파 유도 집중 레이저 절제술을 받았다.

[0257] 본 연구는 안전 시도로 계획되고 조직화되었지만 다양한 품질의 전립선 절편을 조직 병리학 분석에 사용할 수 있었다. 이러한 분석을 통해 치료 효능에 대한 추가 결론을 도출할 수 있었다.

[0258] 전립선 연구는 1차 절제 전립선암 환자의 치료에서 AuroLase 치료법에 대한 공개 라벨, 다중 센터, 단일 투여량 시범 연구로 멕시코 건강 안전위원회(COFEPRIS)의 후원으로 수행되었다. 근치적 전립선 절제술(radical prostatectomy)이 예정된 피험자만이 등록되었다. 본 연구는 두 부문으로 나뉘어 수행되었는데, 1) 그룹 1의 환자들에게는 근치적 전립선 절제술 하루 전에 AuroShell 입자를 주입하였고, 2) 그룹 2의 환자들에게는 레이저 치료 하루 전 그리고 예정된 근치적 전립선 절제술 전 5±1일에 AuroShell 입자를 주입하였다. 환자들은 생체 신호, 혈액학, 혈액 화학 및 소변 검사를 정기적으로 검사하여 입자 주입 후 6개월 동안 추적 관찰했다. 총 7명은 그룹 1에서 연구를 완료했으며, 15명은 그룹 2에서 연구를 완료했다.

[0259] 전립선 결과

[0260] 2011년 1월부터 2012년 7월까지 멕시코에서 22명의 전립선암 환자들을 등록했다. 이 환자들 각각은 임상적 AuroShell 입자(본 명세서의 다른 곳에서 개시된 나노셸)를 주입하였고, 이 중 15명은 AuroLase 요법 레이저 치료를 받았다. 안전 결과를 제외하고 결과에 근거하여 두 가지 결론을 내렸다: 1) 좁은 범위의 출력 설정에서 레이저 에너지는 관측 가능한 열 손상을 일으키지 않고 열 병변을 최대 1cm까지 생성하며, 2) 핵 활성화 분석(NAA)은 정상적인 전립선 조직과는 반대로 전립선 선암에서 AuroShell 입자 축적이 강화되었음을 나타낸다.

[0261] 이상 반응

[0262] AuroLase 요법의 주입 요소에는 단지 2가지 이상 반응이 있었다: 주입 시점에서 명백한 알레르기 반응을 일으킨 환자(정맥 투약으로 치유됨), 및 상복부의 불타는 감각을 겪은 환자(치료를 받지 않았고 자연적으로 치유됨). 부작용은 레이저 치료로 인한 것이 아니다.

[0263] 주입 및 레이저 선량(Infusion and Laser Dose)

[0264] 모든 환자에게 동일한 7.5 mL/kg(100 OD) 용량의 입자를 주입했다. 이는 체중, 따라서 혈액량에 따라 입자 용량을 조절한다. 그룹 2의 15명은 주입 후 다음날 레이저 치료를 받았다. trans-rectal 초음파 프로브는 전립선의 각 반구의 피질 내에서 광섬유 시스템의 단일 배치를 유도하는데 사용되었다. 각 반구 내에서 광섬유 카테터의 위치 조정은 바늘 생검에 표시된 가장 높은 Gleason 점수의 위치를 ??기준으로 했다. 레이저 치료의 표적은 종양 조직의 절제이었지만 건강한 분비샘의 절제가 아닌 레이저 선량을 개발하여 시술의 안전성을 입증하는 것이었다. 이것은 안전성 연구였지만, 최적의 레이저 선량을 기준으로 각 부위에서 3분간 제공되는 3.0W - 3.5W에서 시작하여 레이저 선량을 변경함으로써 효능에 대한 통찰력이 확립되었다. 통틀어, 6명의 환자들이 3.5W 이하로 치료 받았다. 레이저 치료를 받은 환자 15명을 대상으로 3분 동안 5.0W(3명의 환자)로 점진적으로 증가시킨 다음, 각 치료 부위에서 3분 또는 4분 동안 4.5W로 감소시켰다(6명의 환자).

[0265] 멕시코 연구의 한계와 결과 해석

[0266] 안전성 평가로서 매우 만족스럽지만, 멕시코 전립선 연구는 다음과 같이 치료 효능을 결정하는 능력이 제한적이었다:

[0267] 1) 실험을 위해 환자를 진단하고 단계를 짓기 위해 사용된 표준 12-편치 생검은 환자 종양의 수, 범위, 또는 특정 위치의 정확한 맵핑을 제공하지 않았고,

[0268] 2) 소형의 휴대용 초음파 시스템은 레이저 카테터를 특정 전립선 반구의 일반적인 부위에 삽입할 만큼 민감하지만 레이저 카테터를 종양 내에 또는 인접하여 안정적으로 배치하기 위한 밀리미터 규모의 분해능을 제공하지 못했으며(초음파 시스템에 보이지 않는 경우에도),

[0269] 3) 주어진 경우에 대한 고정, 절단, 매립, 운송, 평가, 및 보고의 물류는 후속의 경우에 앞서 치료 파라미터를 조정할 수 있는 정보를 적시에 제공하는 경우가 거의 없었고,

[0270] 4) 연구가 수행된 사립병원은 레이저-치료된 전립선의 개별적인 그러나 불완전한 절편에 대한 전체 마운트 슬라이드를 제공할 수 있었다.

[0271] 도 14a 내지 도 14i는 레이저 치료 환자 15명 중 마지막 9명(3.5W 이상에서 치료한 환자, 눈금 막대는 1cm)의 대표적인 전체 마운트 절편을 보여준다. 이러한 H&E 절편(Hematoxylin and Eosin)은 종양 조직(1001)과 전립선(1000) 내의 광섬유 배치(1002) 및 응고 괴사(1003)의 결과 구역 사이의 공간적 관계를 보여준다. 환자 208과 210-215의 경우 적어도 하나의 레이저 섬유 배치는 종양 영역 내에 또는 인접 영역에 있었다. 일반적으로 4.5W 수준의 치료는 종양 경계와 일치하는 응고 괴사를 생성하지만 일반적으로 정상 분비샘에서는 그렇지 않으며, 5.0W 수준에서의 치료는 일반적으로 열 병변을 생성하는 경향이 있다. 또한, 어떤 경우에도 전립선 캡슐이 응고 괴사 구역에 의해 파손된 경우는 없다는 점에 유의해야 한다.

[0272] 도 14a는 3분 동안의 4.4W 조사를 나타내며 정상 분비샘에서는 손상을 주지 않는다. 도 14b는 정상 분비샘에서 손상이 없는 3분 동안의 4.4W 조사를 보여준다. 도 14c는 정상 분비샘에서 비특이적인 손상이 있는 3분 동안의 5.0W 조사를 보여준다. 도 14d는 정상 분비샘에 손상을 주지 않고 암의 주변부에서 비특이적인 손상을 일으키지 않는 3분 동안의 5.0W 조사를 나타낸다. 도 14e는 4분 동안의 4.5W 조사를 나타내고, 2차 부위(1002)에서 손상이 없는 종양 경계(1003)에 일치하는 손상 구역을 나타낸다. 도 14f는 정상 분비샘에서 손상이 없고 암 주변에서 손상이 없는 4분 동안의 4.5W 조사를 나타낸다. 도 14g는 출혈에 의해 증가된 정상 분비샘에서 열 병변(상부 좌측 영역, 1003)인 암종 및 정상 조직과 중첩되는 열 병변을 갖는 3분 동안의 4.5W 조사를 나타낸다. 도 14h는 정상 출혈샘에서 열 손상을 입은 3분 동안의 4.5W 조사를 나타낸다. 도 14i는 정상 출혈샘에서 열 손상을 입은 3분 동안의 5W 조사(화살표 지시된 영역, 1003)를 나타낸다.

[0273] 도 15는 NAA에 의해 결정된 환자 210 및 211(도 14d 및 14e 참조)로부터 취한 대표 샘플에서의 AuroShell 입자의 상대적인 축적을 도시한다. 선택된 표본이 글리슨 점수에서 결정한 종양 등급과 상당히 다르지만 종양 조직에서 분명히 더 큰 입자 축적이 있다.

[0274] 치료 효능 입증 개념

[0275] 조직의 광학적 특성은 광 에너지의 전파 깊이를 제한함으로써 진정한 집중 치료를 가능하게 한다. 에너지 소스에서 방출된 열은 본질적으로 확산되고 비특이적이다. 열적 절제 열은 밀리미터 단위로 전파될 수 있지만 종양 형태에만 국한되지는 않는다. AuroShell 입자는 보다 정밀하게 국부적인 컨포멀(conformco) 치료를 위한 기회를 제공하고 밀리미터 단위로 종양 특이적 손상을 유발한다. 선험적 MRI 융합 영상을 기반으로 한 초음파 유도법을 사용하는 MRI 융합 영상 기법은 절제를 목표로 하는 지표 전립선 병변 내 또는 근방에 광섬유 카테터를 정확하게 배치할 수 있어야 한다.

[0276] 치료 효능 입증을 위한 세부사항

[0277] 입자 유도 치료는 매우 집중화될 수 있다. 좁은 범위의 레이저 출력 설정(4.0 - 5.0 W/cm)에서 광열 치료법을 사용하여 정상 분비샘 조직을 보호하고 입자 함유 선암(adenocarcinoma) 및 BPH를 열적으로 제거할 수 있다.

[0278] AuroLase 요법은 입자가 존재할 때 향상된 광학 흡수 효과로 3-4분의 치료 시간 동안 표적 조직을 55-65℃로 올리면 광열 병변을 생성할 수 있다. 이러한 온도 프로파일은 대부분의 조직 병리학 검사에서 추가로 생존하는 동안 해결되지 않는 열 고정 병변과는 대조적으로 며칠 동안 재과립 및 용해되는 응고 괴사 부위를 생성한다. 광열 절제술의 결과는 치료 후 48시간에서 72시간 이내에 완전히 실현되며 MRI 하에서 관찰할 수 있다.

[0279] 입자 축적은 혈관 및 세포벽의 세포 표면 생체마커가 아닌 신생 혈관 기능의 함수일 수 있으므로, AuroLase 요법은 화학 요법 및 방사선 요법 직후(또는 전에) 수행될 수 있다. AuroLase 요법의 효능이 이전 요법에 의해 영향을 받는다는 증거는 아직 없다.

[0280] 요약

[0281] 안전에 관한 질문은 입자 안전과 레이저 전달 측면에서 모두 답변되었다.

[0282] MRI 융합 영상과 레이저 카테터의 직접 배치를 병합하면 전립선 질환 치료용으로 AuroLase 요법의 효능 및 유용성을 입증할 수 있는 수단이 되며 AuroLase 요법의 활용에 있어 논리적인 다음 단계를 나타낸다. MRI-초음파 융합 접근법은 이전의 AuroLase 요법 연구에서 확인된 한계를 해결하는데 유용하다: 1) 전처리 표적 계획, 2) 절제될 색인 병변에 인접하여 레이저 카테터의 정확한 배치를 위한 안내 이미지.

[0283] 거의 실시간의 열 데이터(이상적으로는 MRTI)와 결합된 전립선 내 광섬유 카테터의 3차원 위치 파악은 치료될 색인 병변을 따르는 집중 절제를 만들기 위해 적절한 치료 능력을 확인하고 치료 시간을 늘리거나 줄일 수 있다.

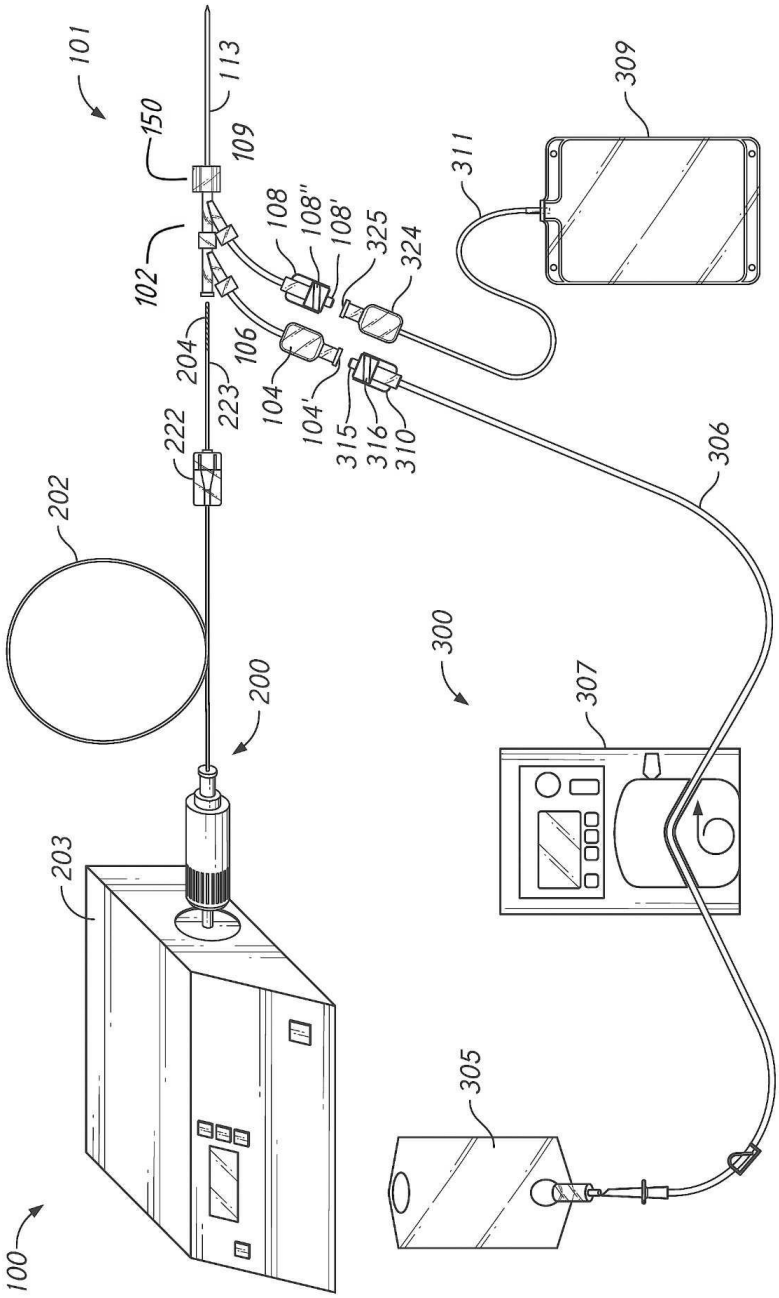
[0284] 머리와 목의 편평 상피 세포암, 개과 흑색종, 구강 암종, 및 개와 인간 전립선에서의 검사는 모두 입자-유도 광열 에너지의 본질적 집중 특성을 입증한다. 이미징 모달리티(imaging modality)의 편입은 정밀한 병변 치료를 가능하게 한다. 또한, 종양이 신생 조직에 병치할 수 있는 능력은 표적 종양에 따라 병변 제거를 가능하게 할 수 있다.

[0285] AuroLase 요법의 잠재적 이점은 주변 조직에 대한 최소한의 손상으로 고도의 선택성 및 신속한 종양 파괴가 가능하여 최소한의 독성으로 종양의 치유적 치료를 가능하게 하는 것이다. 전임상 연구는 AuroLase 요법이 효과적이며 검출 가능한 전신 독성을 유발하지 않음을 보여주었다.

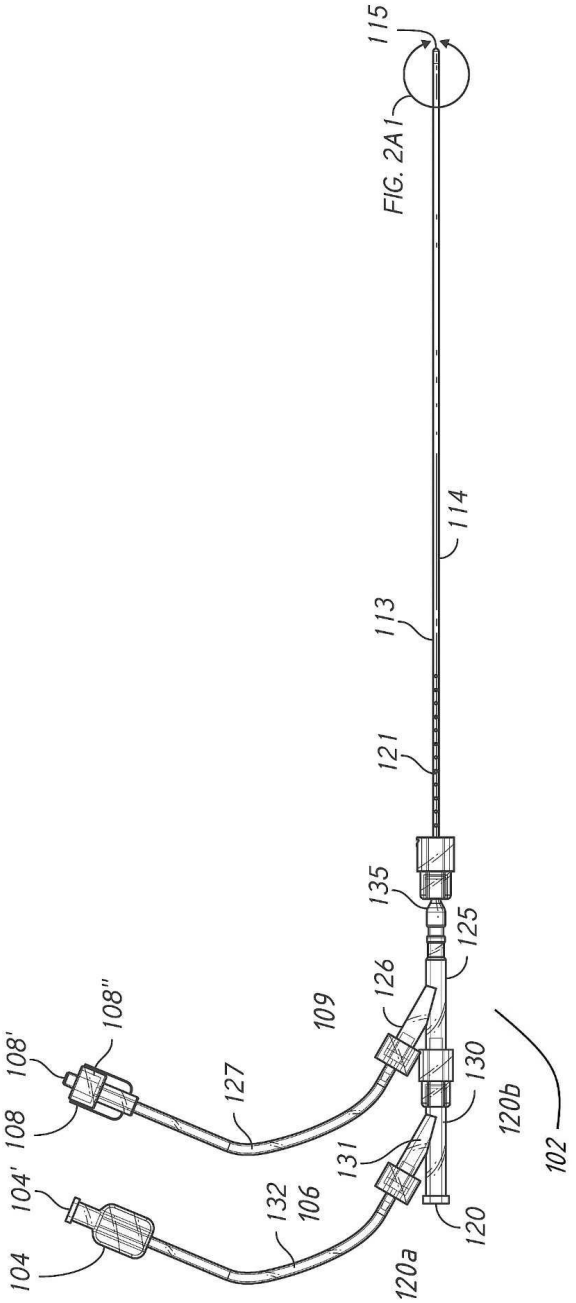
[0286] 요약하면, 종양을 치료하기 위한 방법들, 시스템들, 및 장치들의 다양한 실시예들 및 예들이 개시되어 있다. 방법들, 시스템들, 및 장치들이 실시예들 및 예들과 관련하여 개시되었지만, 통상의 기술자라면 본 개시가 구체적으로 개시된 실시예들을 넘어 다른 대안적 실시예들 및/또는 실시예들의 다른 사용들 및 그들의 변형들과 균등물로 확장된다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 본 방법의 여러 실시예들은 다른 유형의 장치들 및 시스템들과 함께 사용되도록 구성된다. 본 개시는 또한 개시된 실시예들의 다양한 특징들과 양태들이 서로 조합되거나 대체될 수 있음을 명백히 고려한다. 따라서, 본 개시의 범위는 전술한 특정 실시예들에 의해 제한되어서는 안되며, 뒤따르는 청구 범위의 해석에 의해 결정되어야 한다.

도면

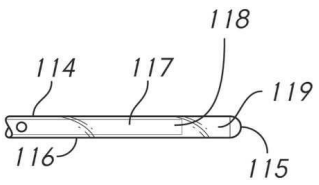
도면1


101
113
150
109
309
311
108
108''
108'
325
324
102
204
106
223
104
104'
315
316
310
222
306
202
300
200
307
203
305
100

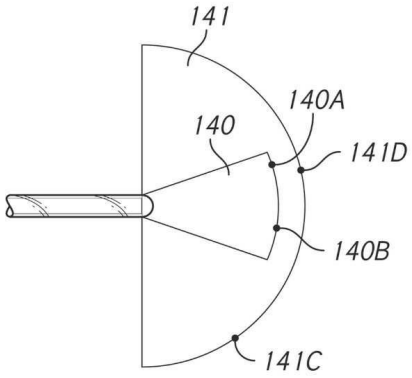
도면2a


115
FIG. 2A1
114
113
121
135
125
126
109
108''
108'
108
127
130
120b
102
131
104'
104
132
106
120
120a

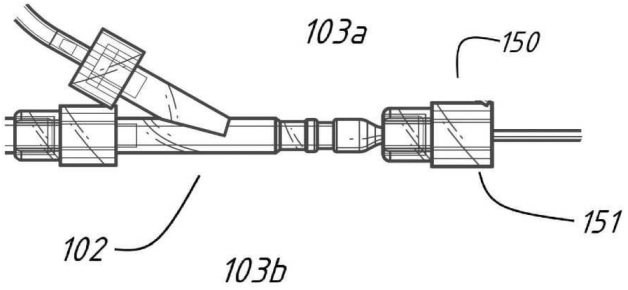
도면2aa


118
114
117
119
116
115

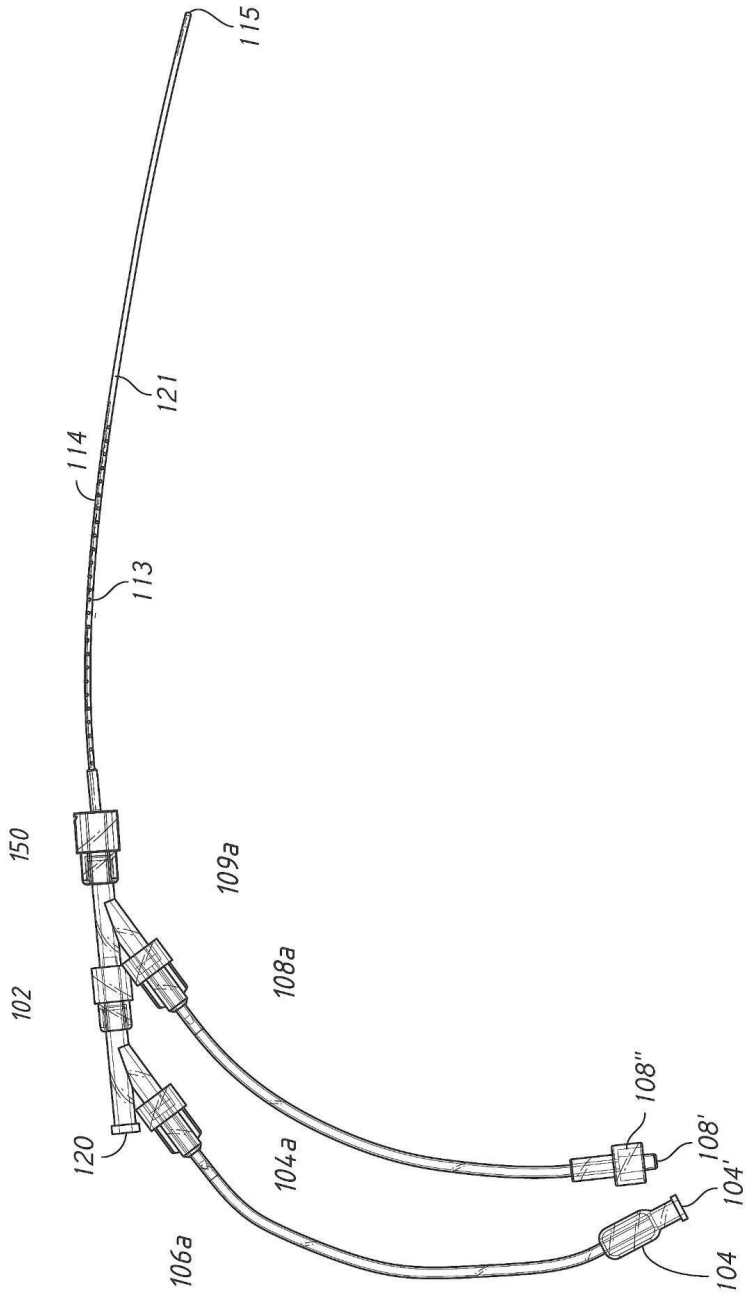
도면2ab



도면2ac

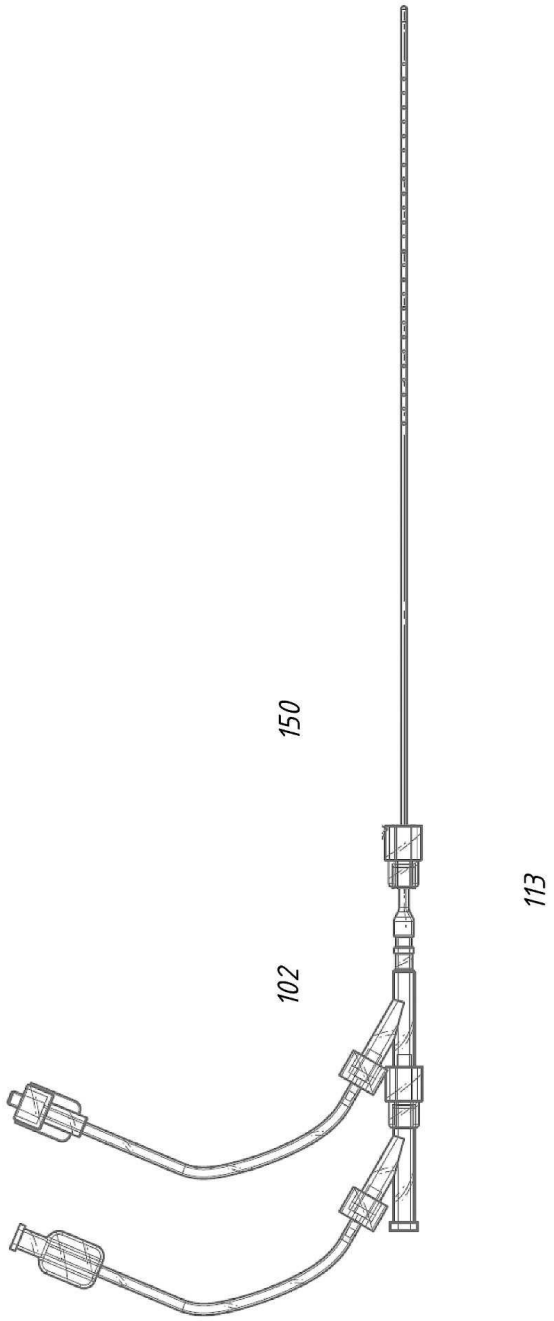


도면2b



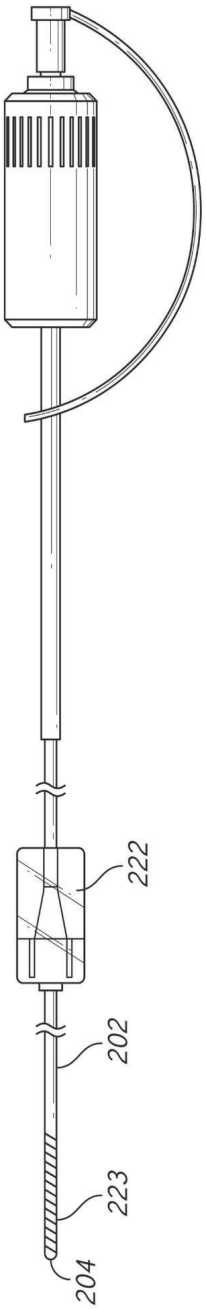
도면2c

도면2d

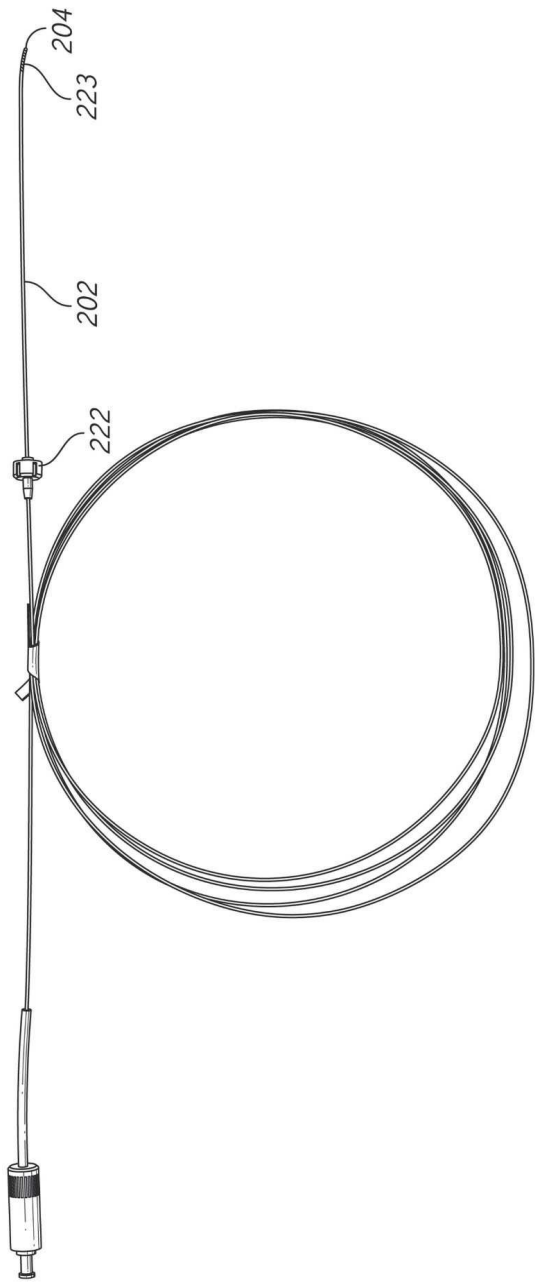


도면2e

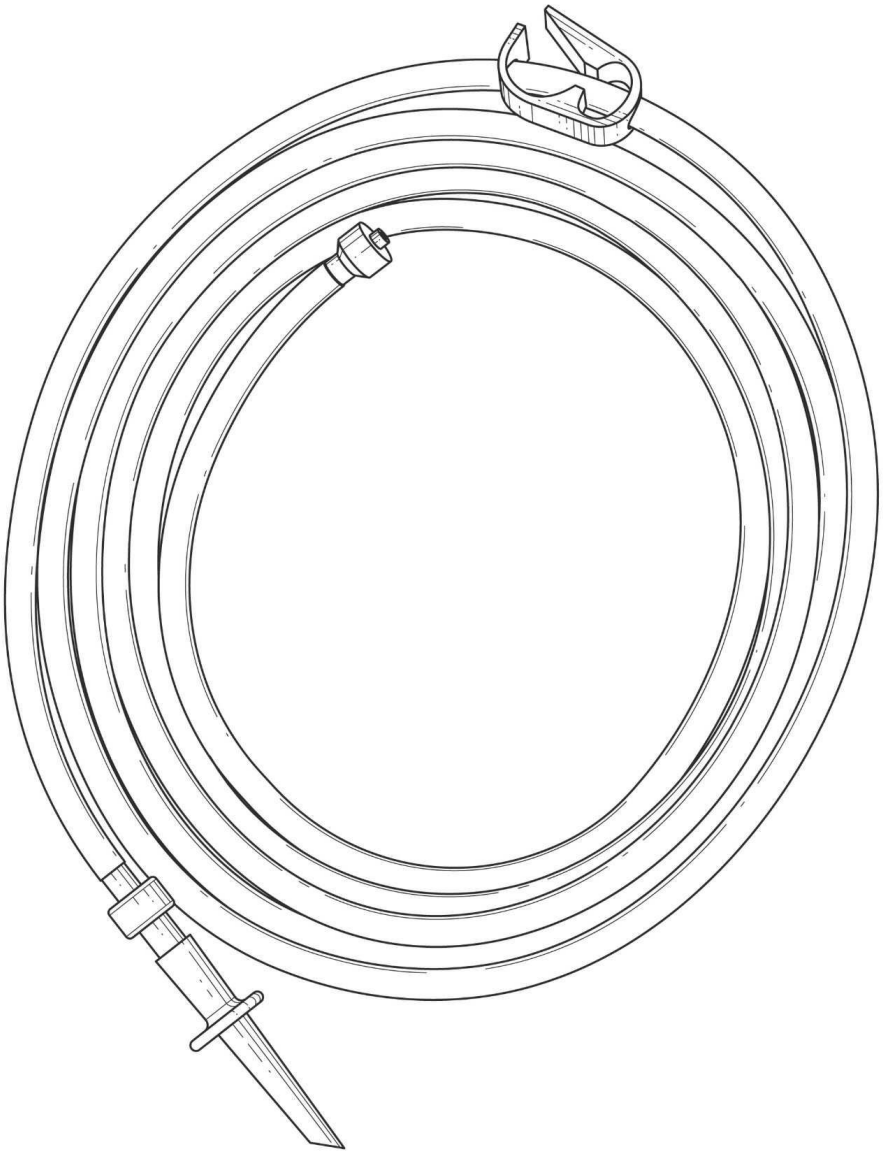
도면3a



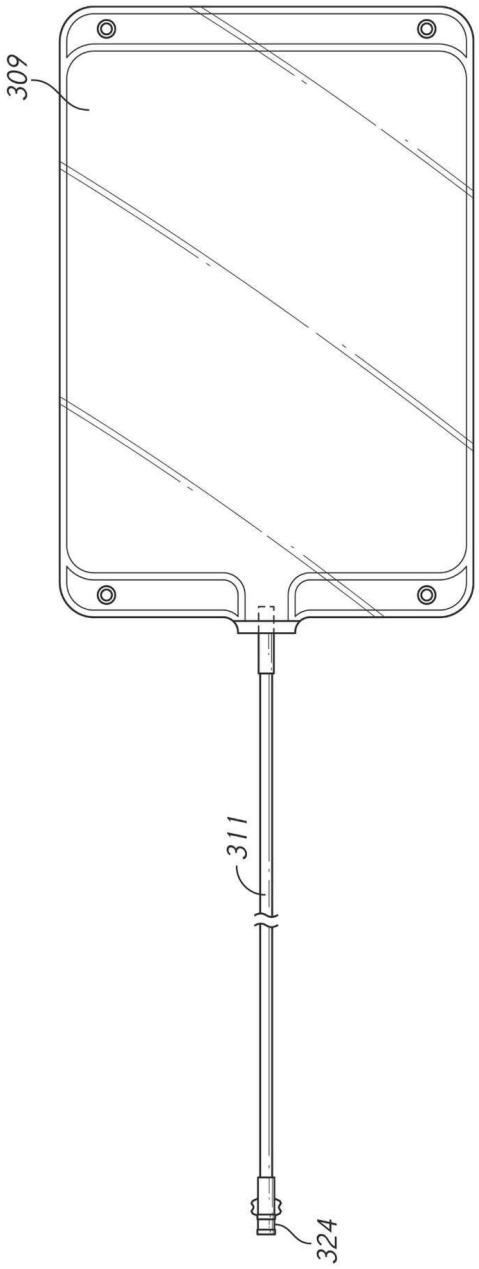
도면3b



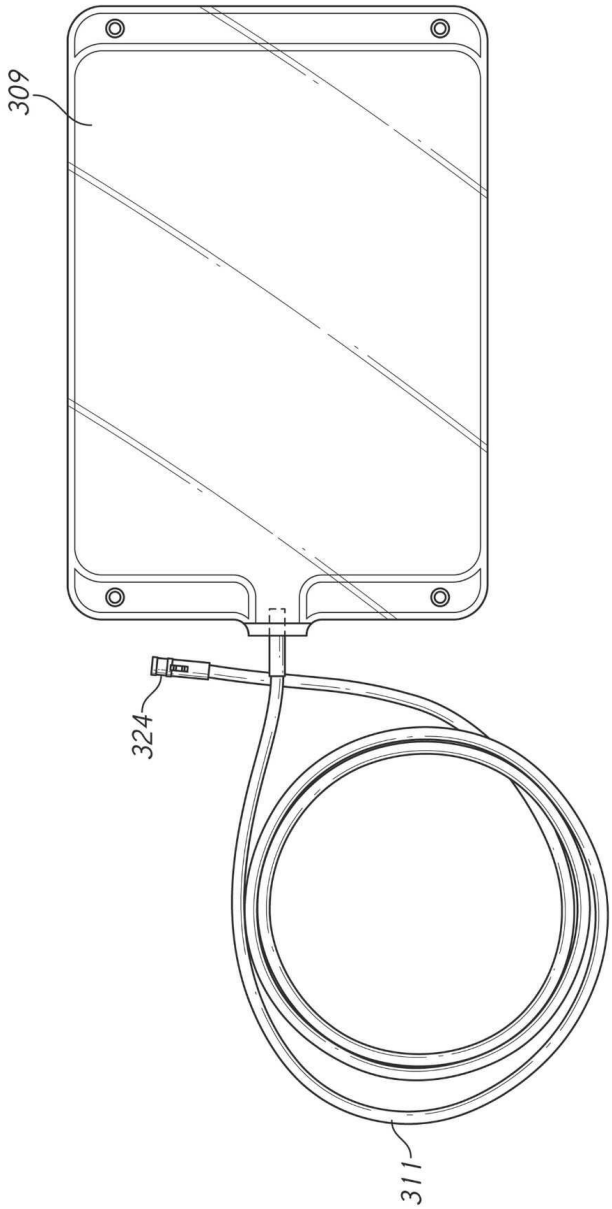
도면4



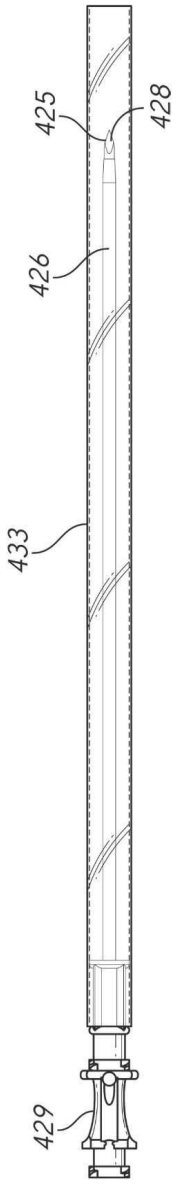
도면5a



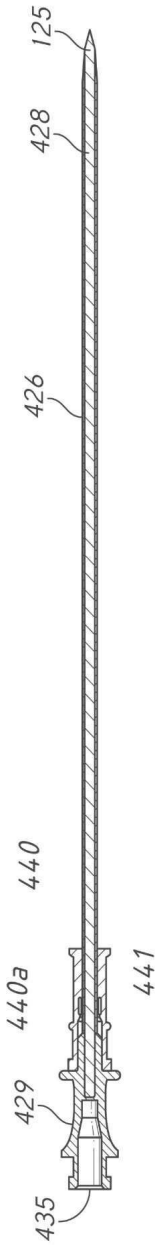
도면5b



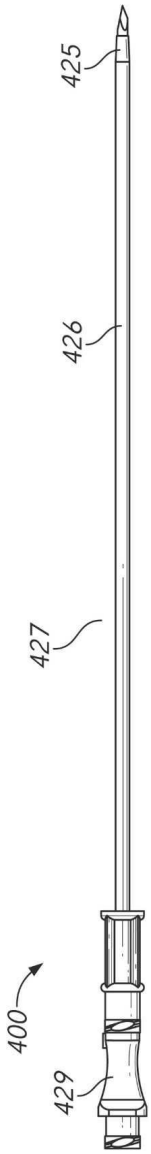
도면6a



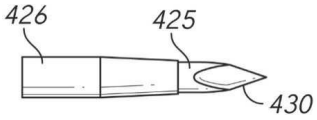
도면6aa



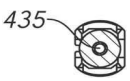
도면6ab



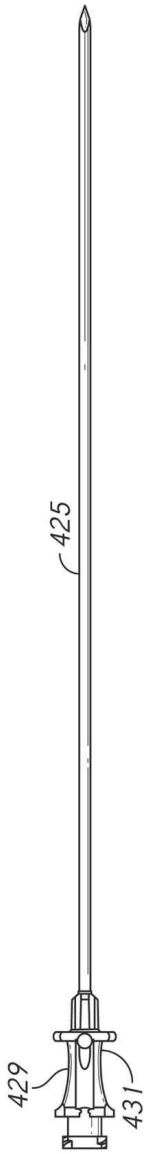
도면6ac



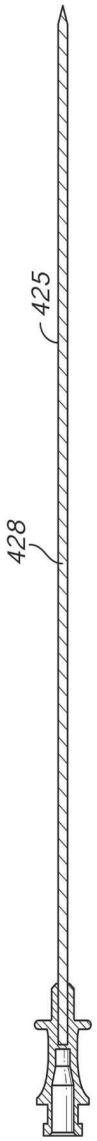
도면6ad



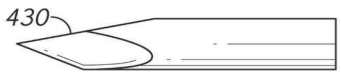
도면6b



도면6ba



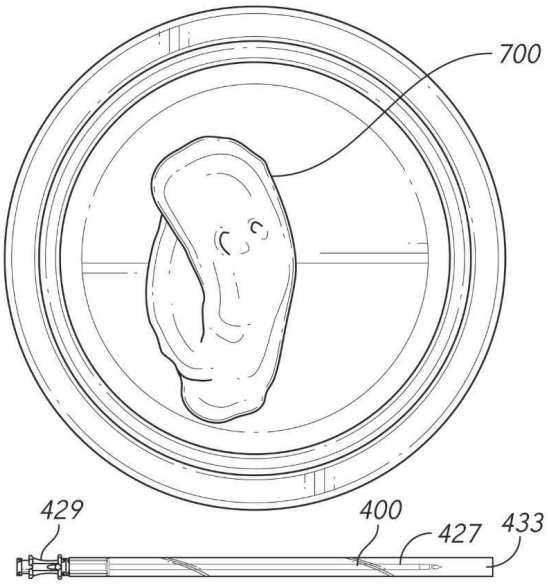
도면6bb



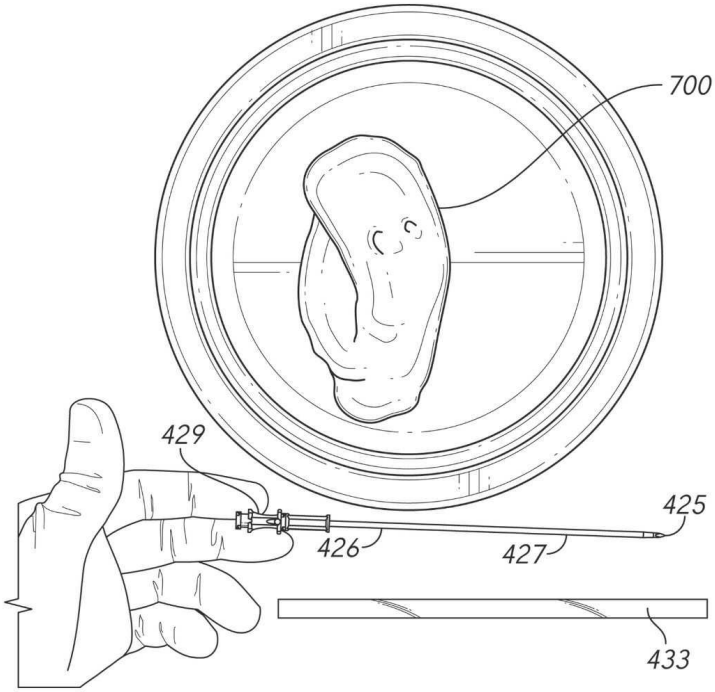
도면6bc

도면6bd

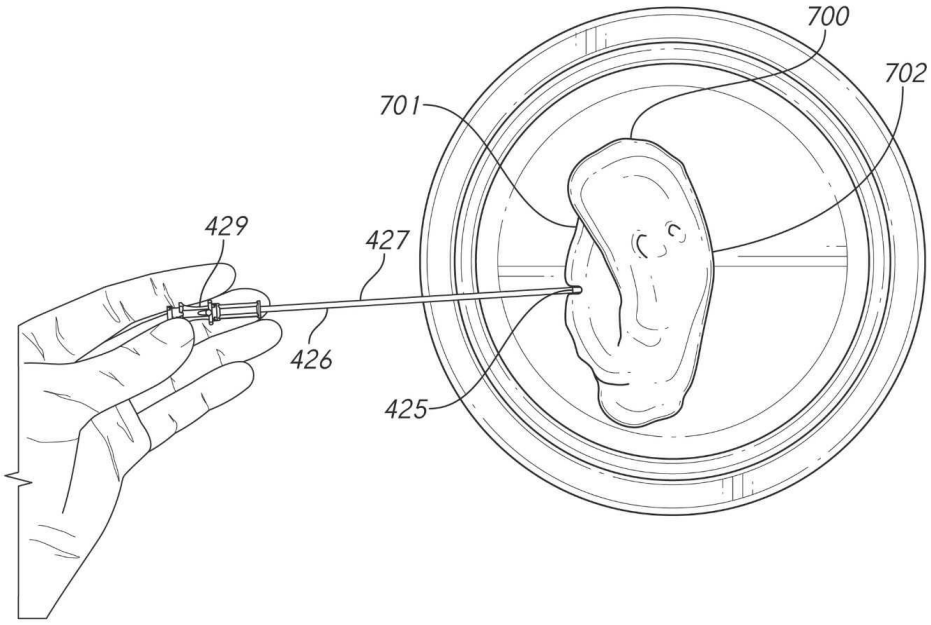
도면7a



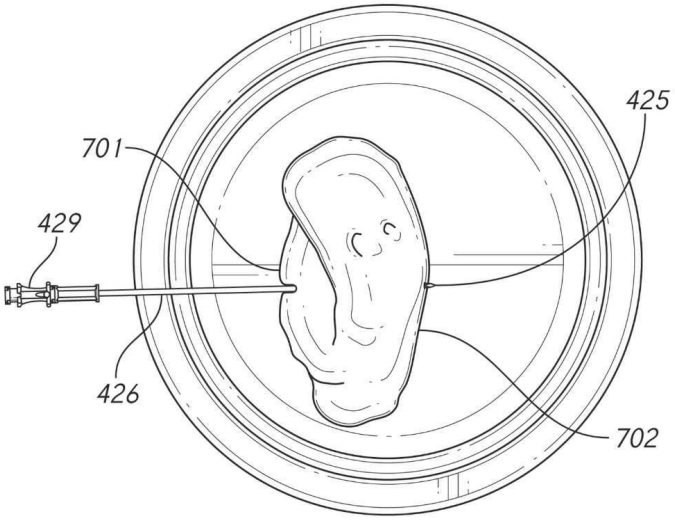
도면7b



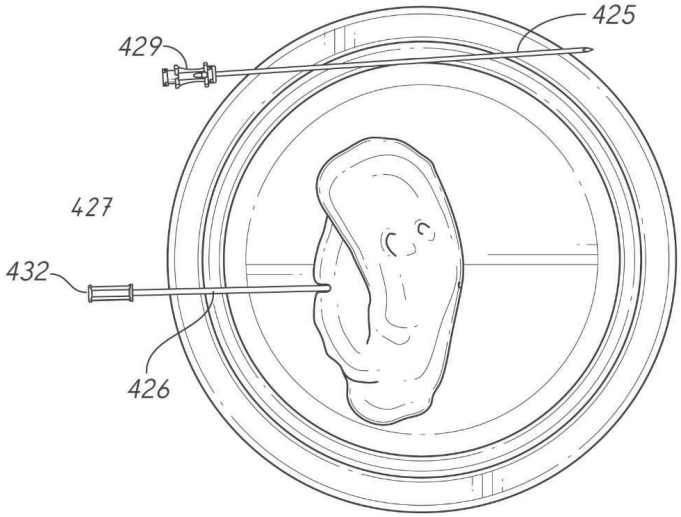
도면7c



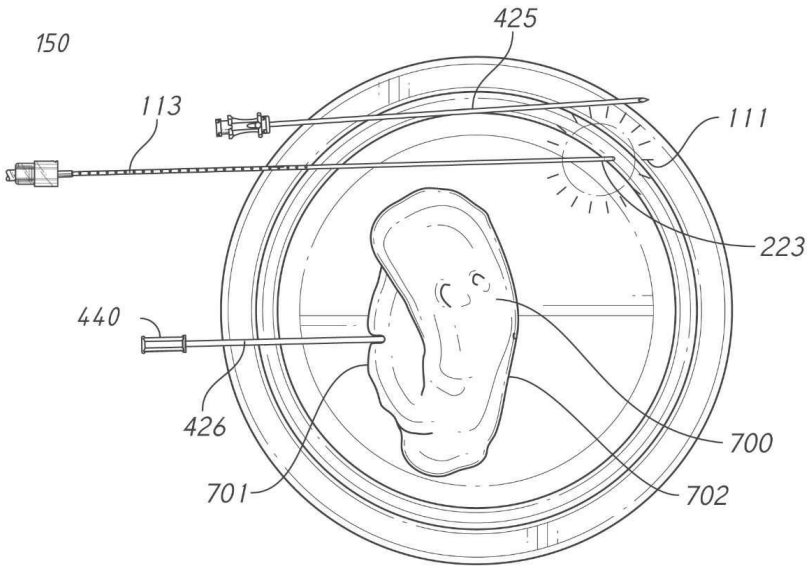
도면7d



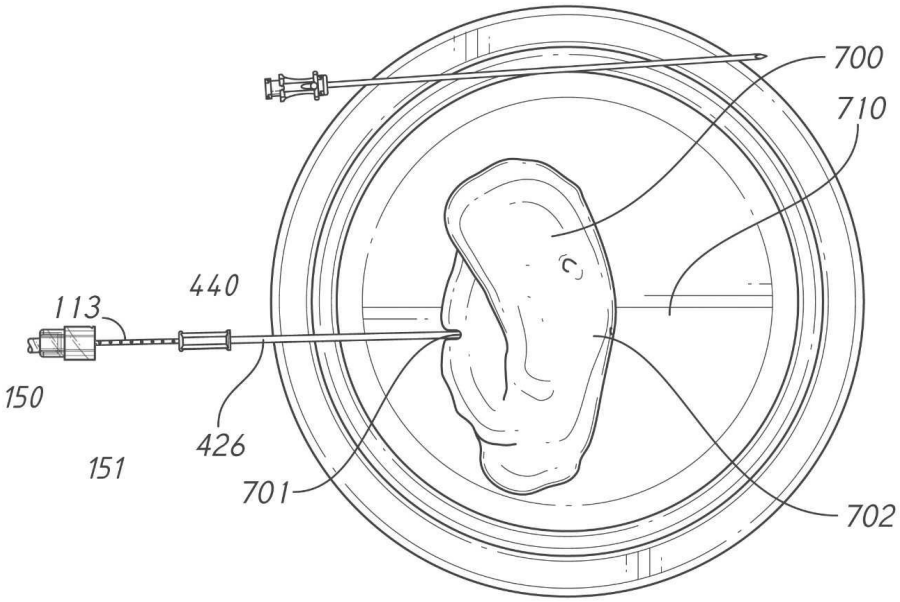
도면7e



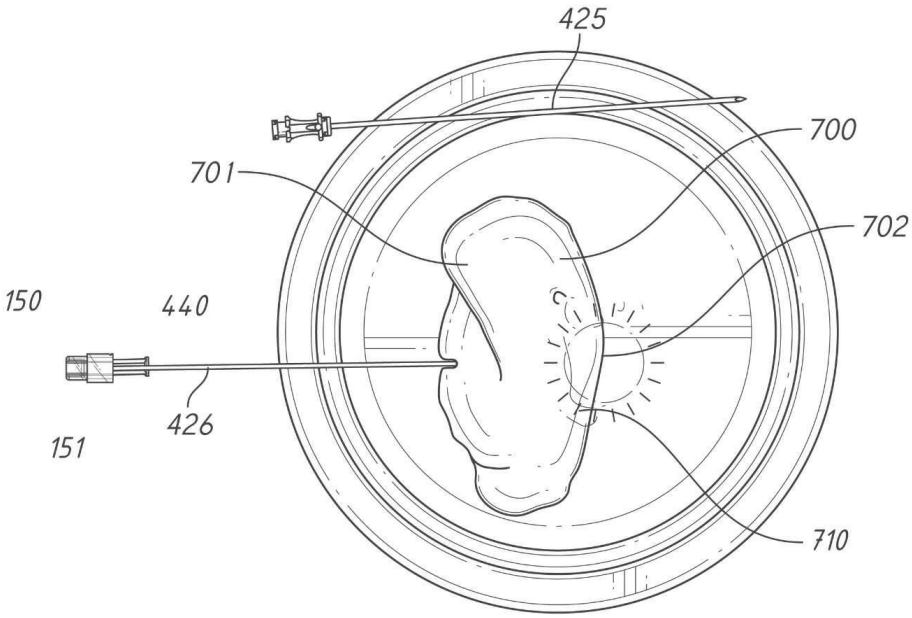
도면7f



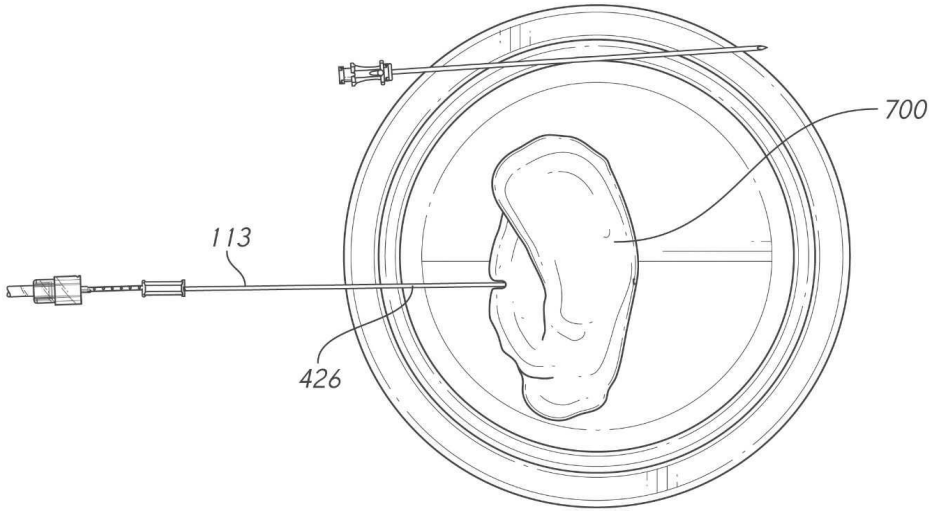
도면7g


700
710
440
113
150
426
151
701
702

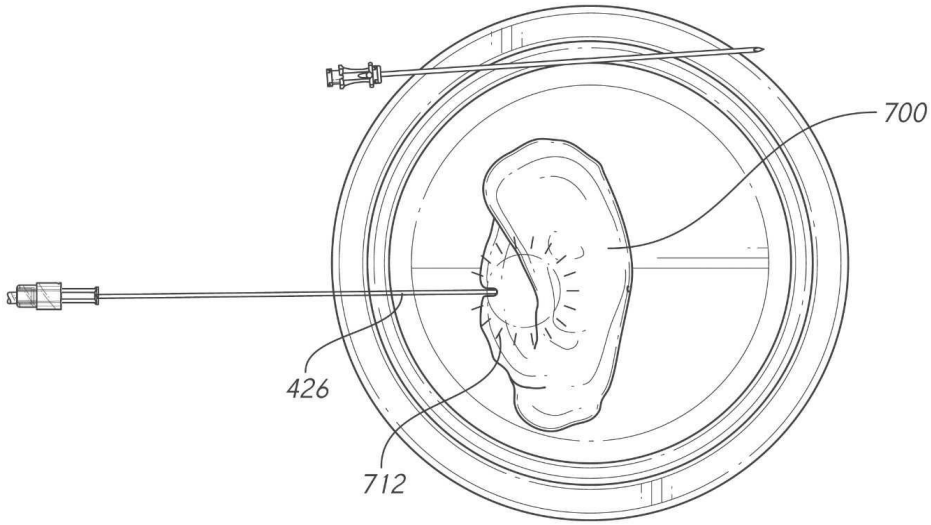
도면7h


425
700
701
702
150
440
426
151
710

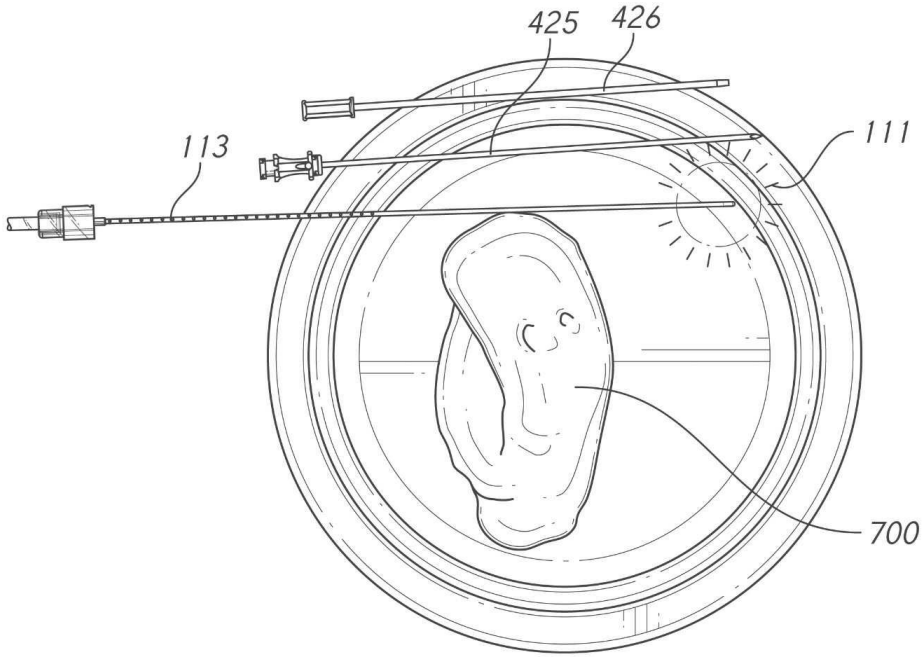
도면7i



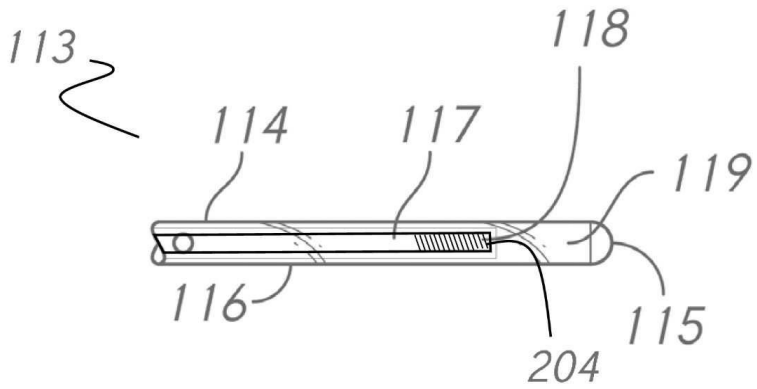
도면7j



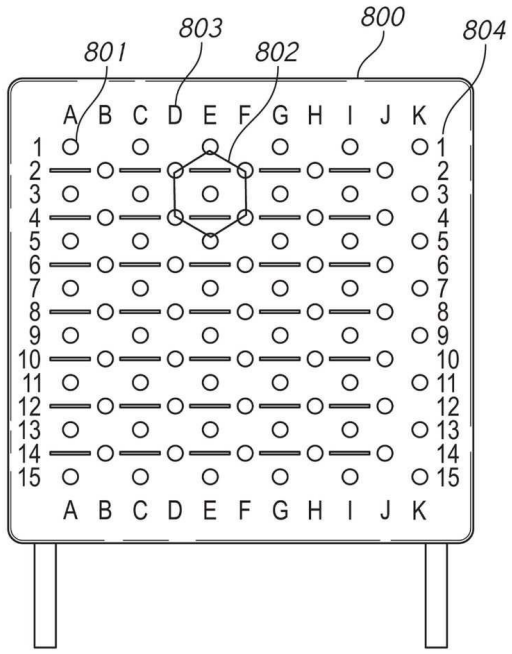
도면7k



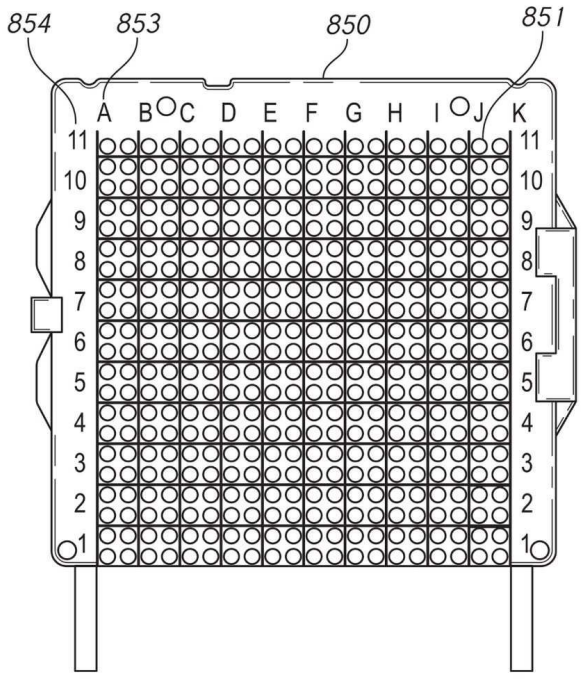
도면7l



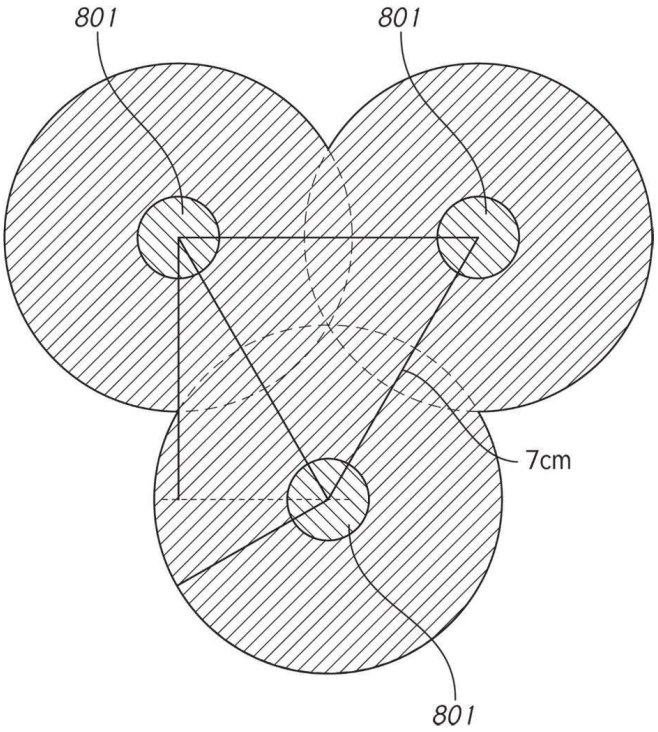
도면8a


800
801
802
803
804
A B C D E F G H I J K
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

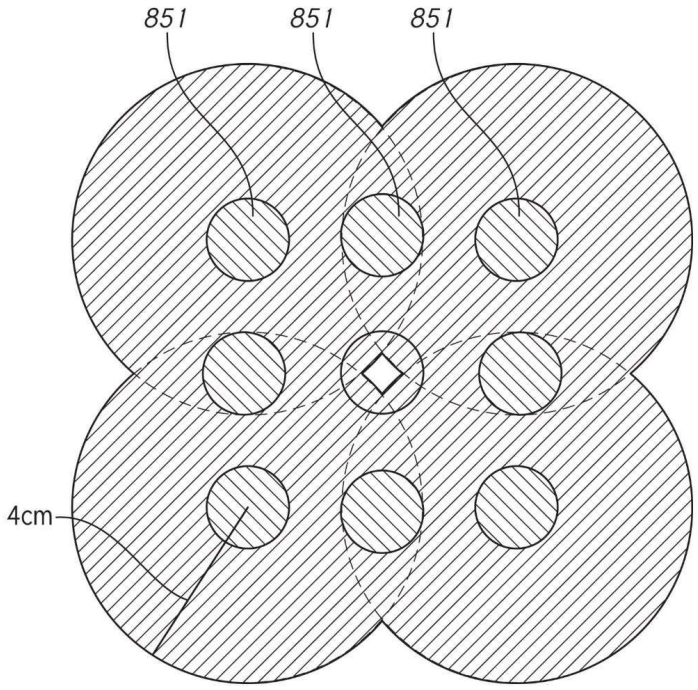
도면8b


850
851
853
854
A B C D E F G H I J K
11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

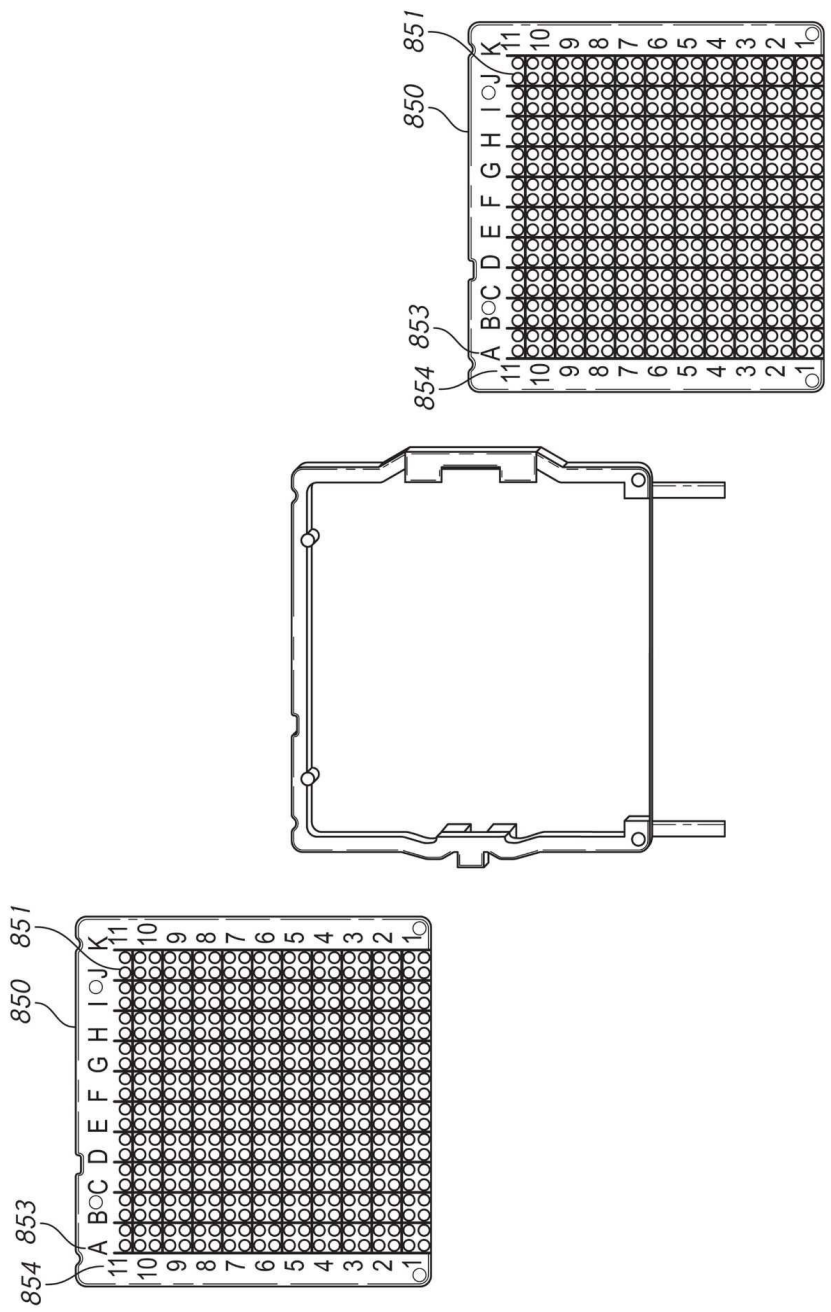
도면8c



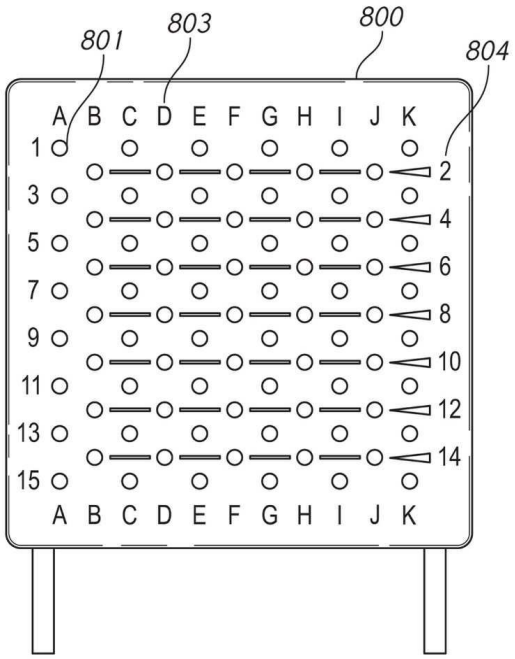
도면8d



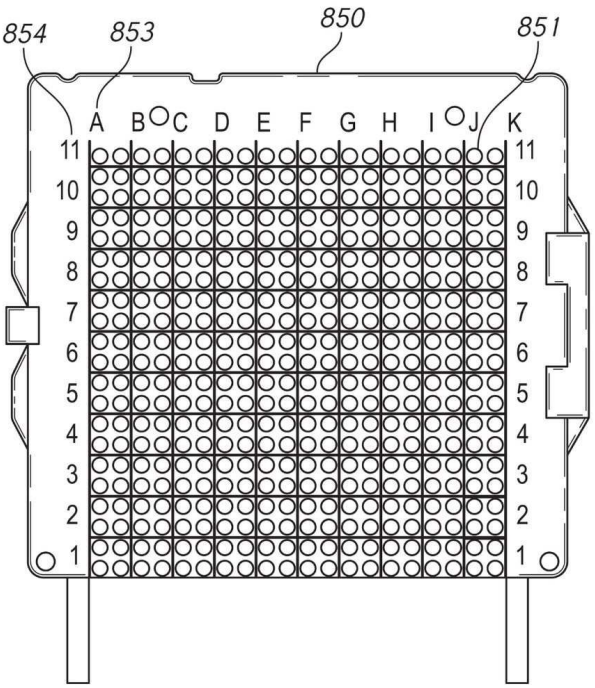
도면8e



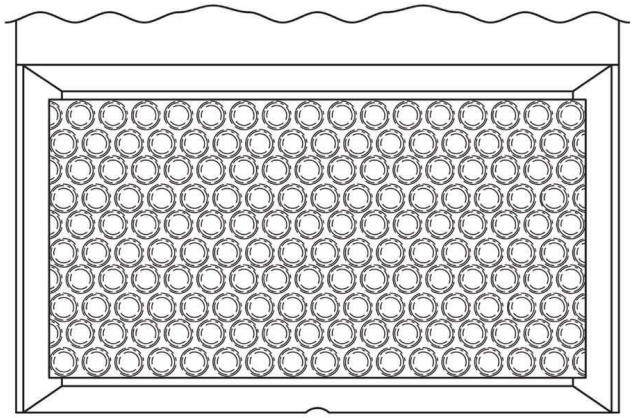
도면8f


801
803
800
804
A B C D E F G H I J K
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
A B C D E F G H I J K

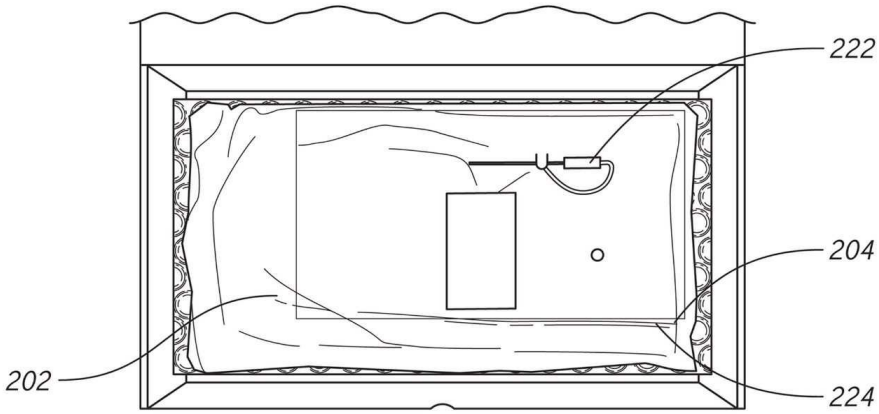
도면8g


854
853
850
851
A B C D E F G H I J K
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

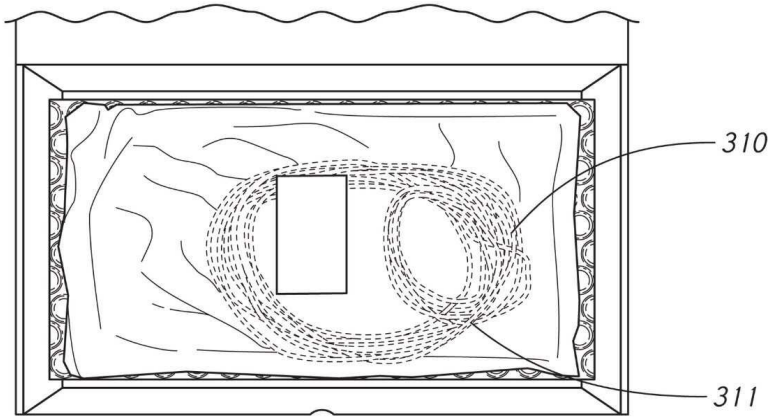
도면9a



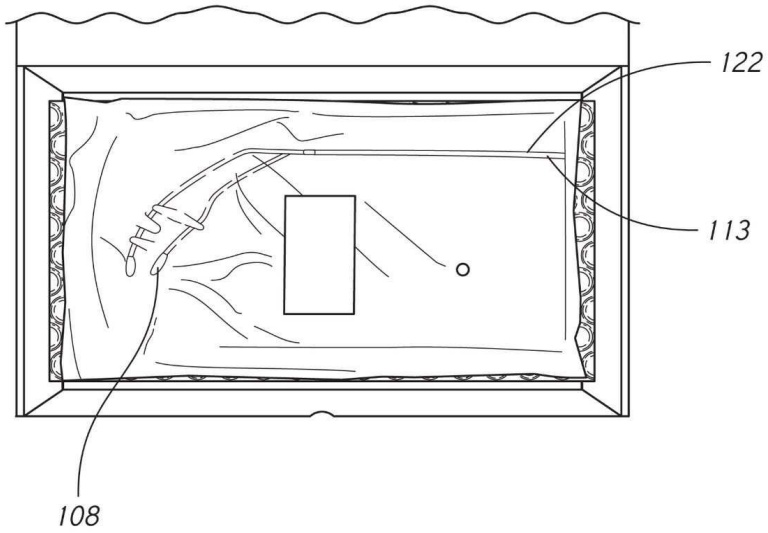
도면9b



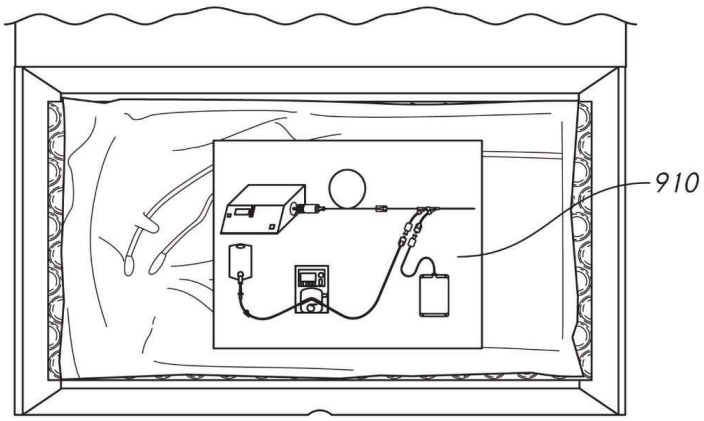
도면9c



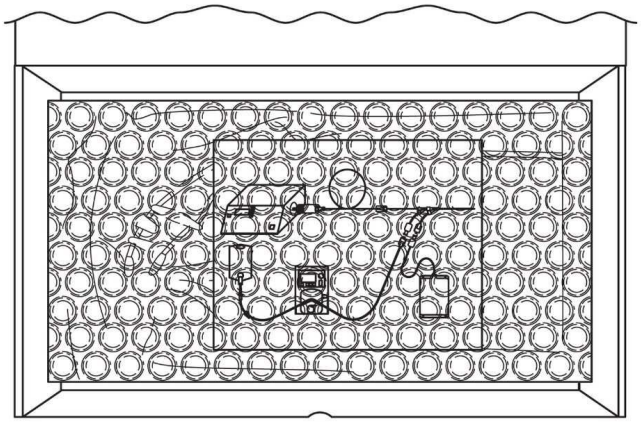
도면9d



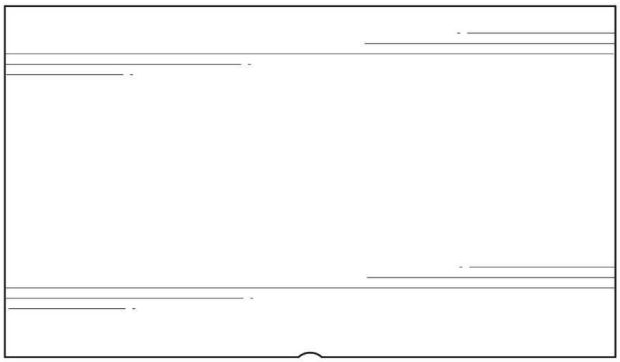
도면9e



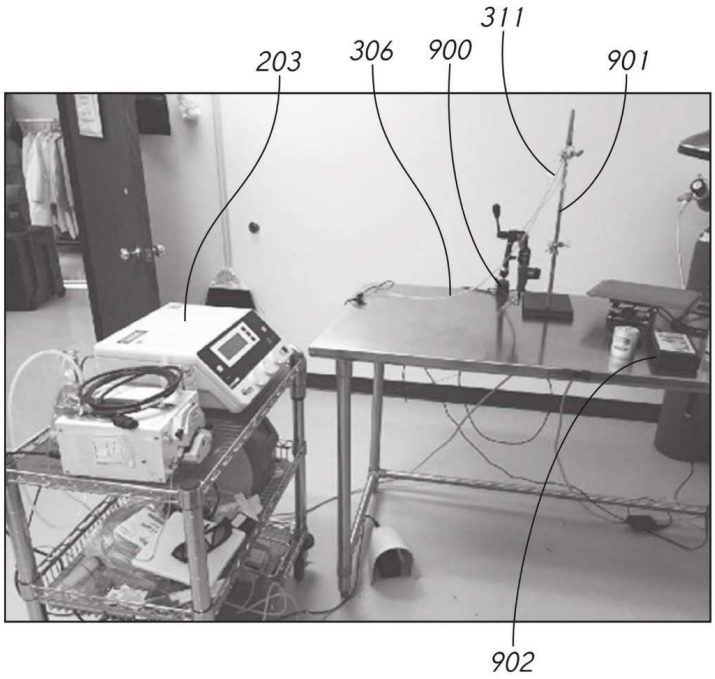
도면9f



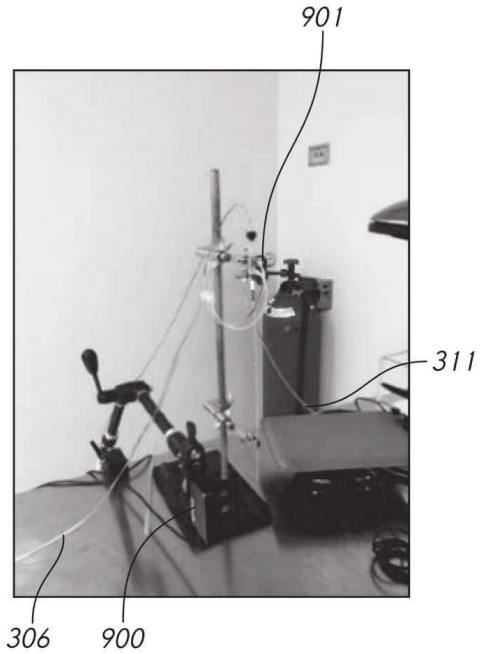
도면9g



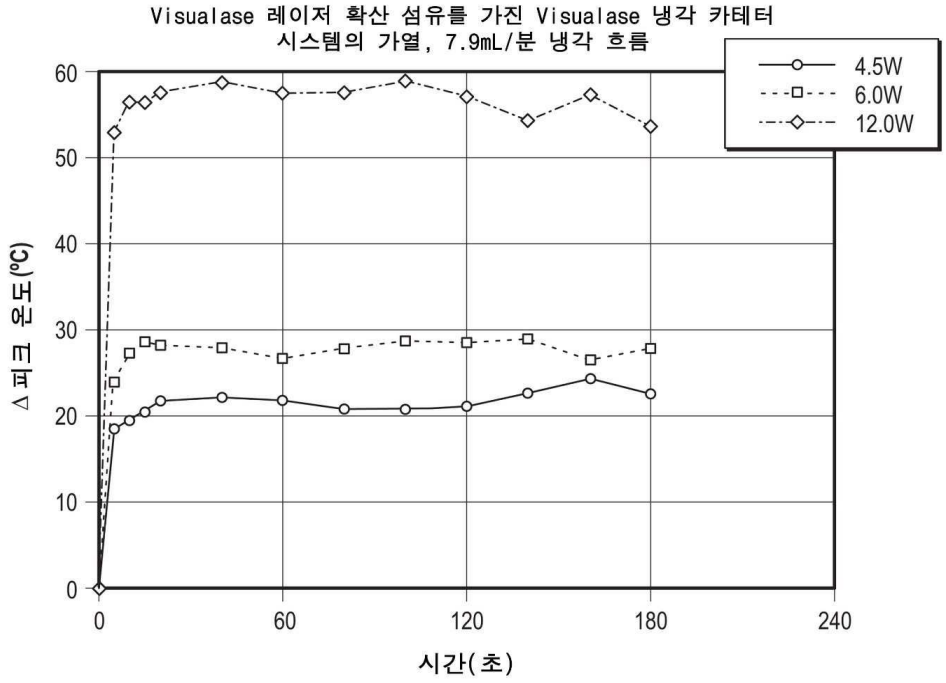
도면10a



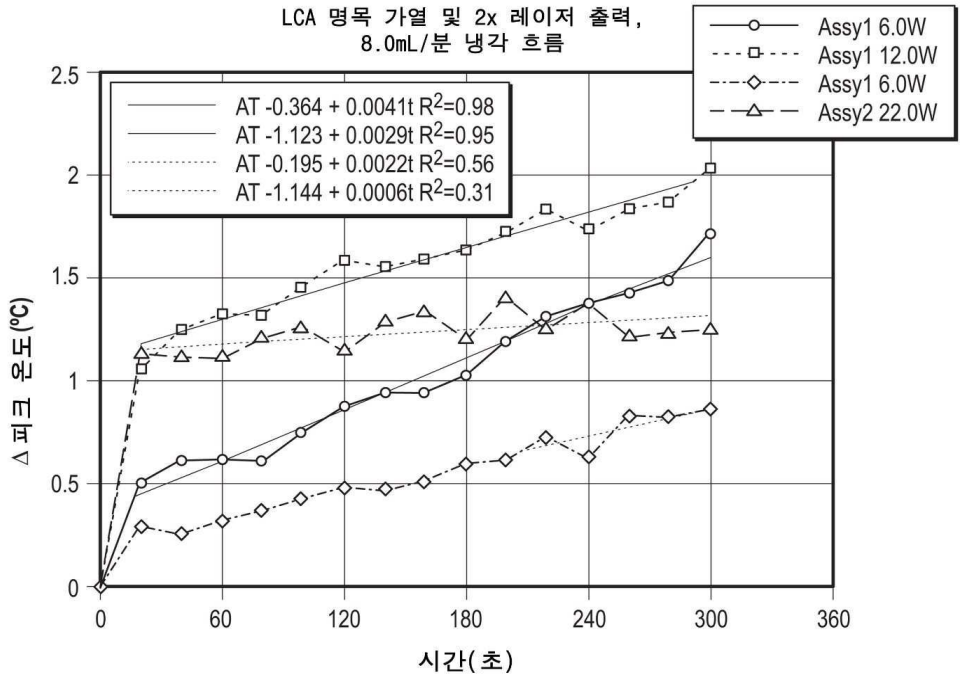
도면10b


901
311
306
900

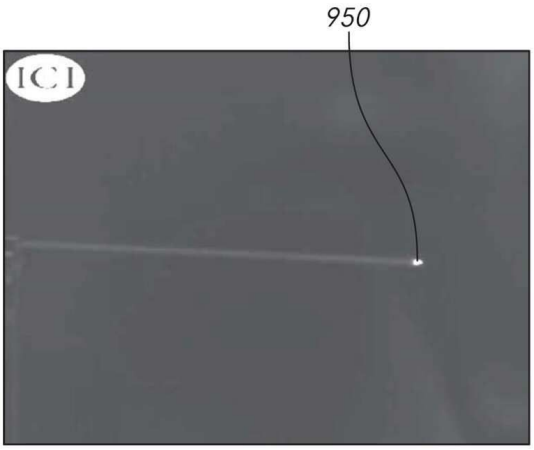
도면11a


Visualase 레이저 확산 섬유를 가진 Visualase 냉각 카테터
시스템의 가열, 7.9mL/분 냉각 흐름
4.5W
6.0W
12.0W
△피크 온도(℃)
0
10
20
30
40
50
60
0
60
120
180
240
시간(초)

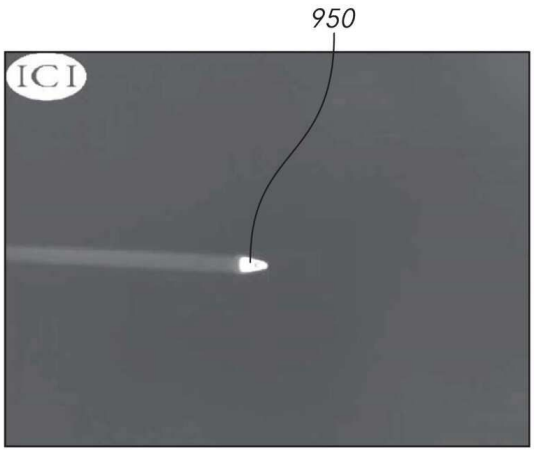
도면11b



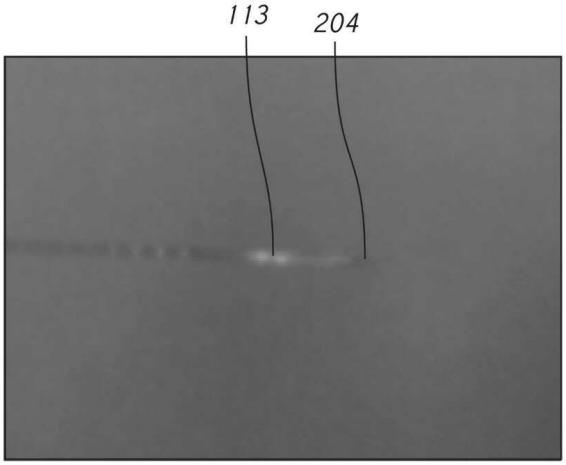
도면12a



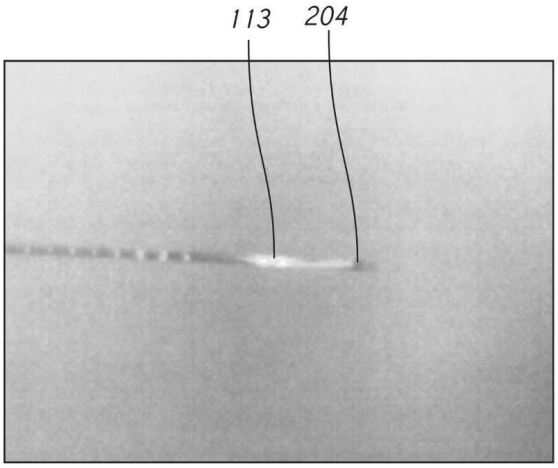
도면12b



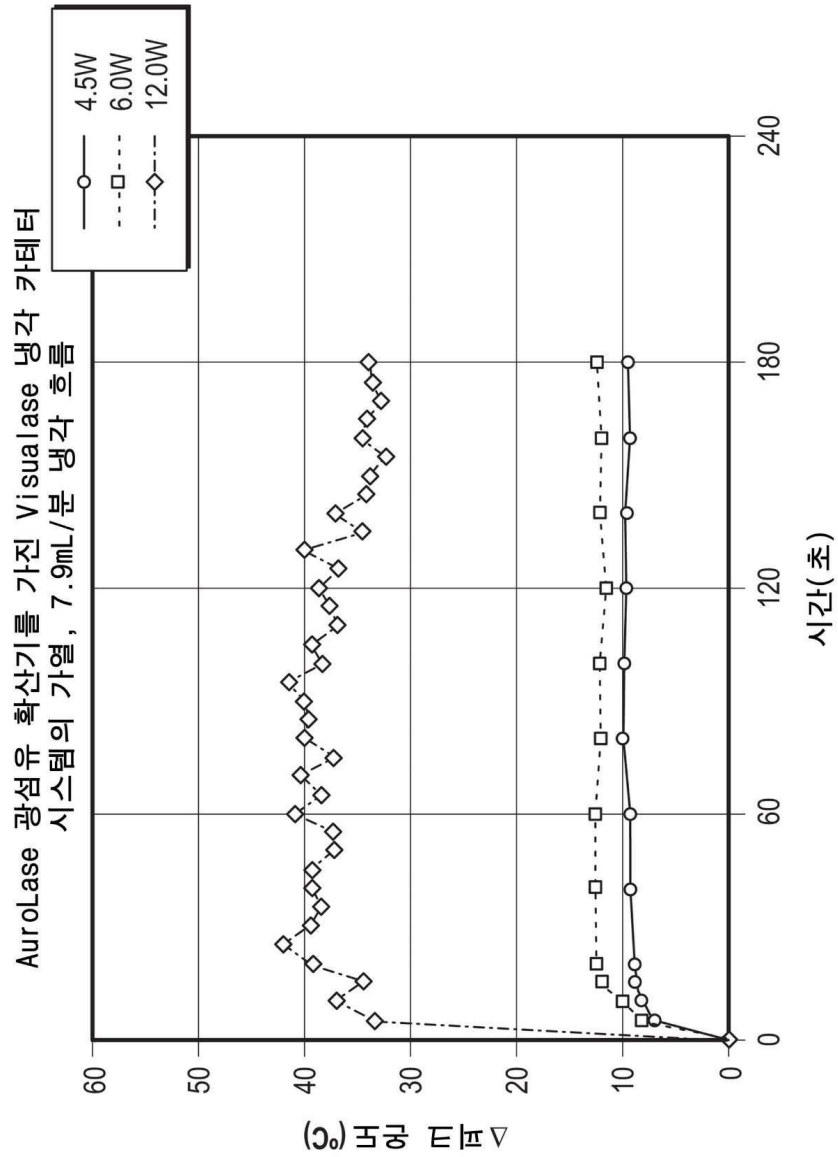
도면12c



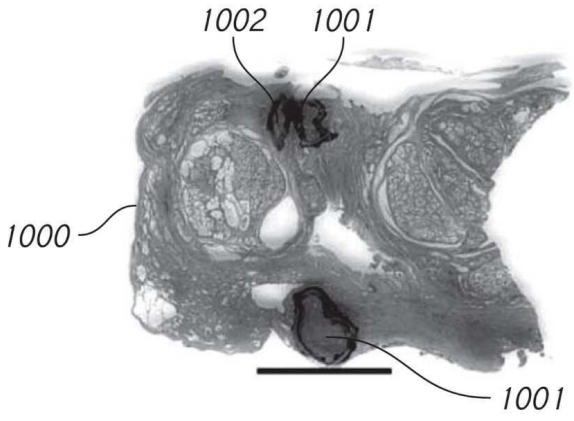
도면12d



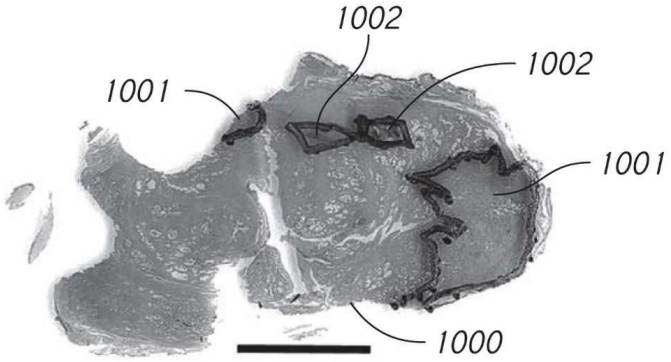
도면13


AuroLase 광섬유 확산기를 가진 Visualase 냉각 카테터
시스템의 가열, 7.9mL/분 냉각 흐름
4.5W
6.0W
12.0W
Δ피크 온도(℃)
시간(초)
0
10
20
30
40
50
60
0
60
120
180
240

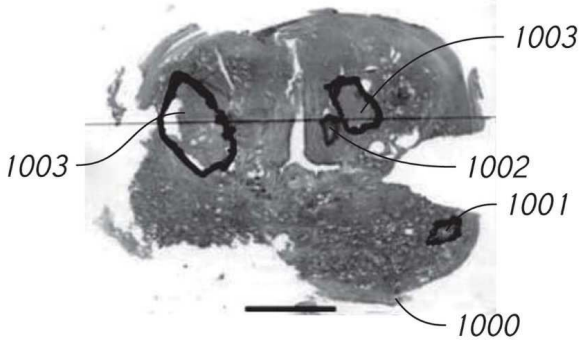
도면14a


1002
1001
1000
1001

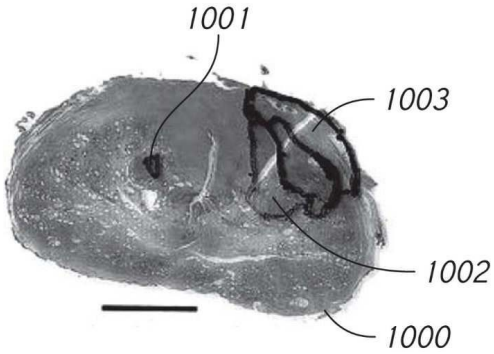
도면14b



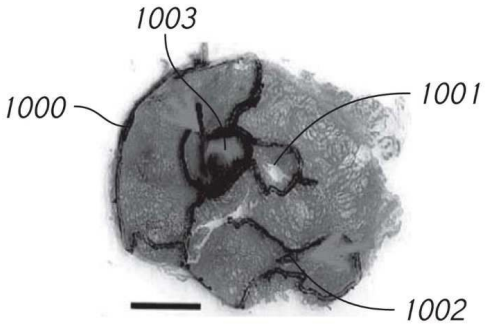
도면14c



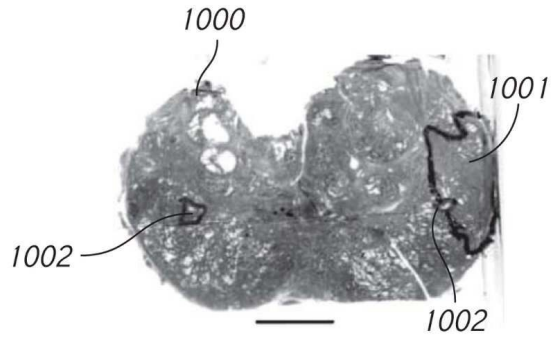
도면14d



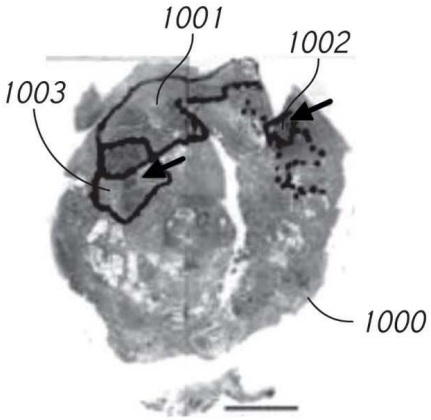
도면14e



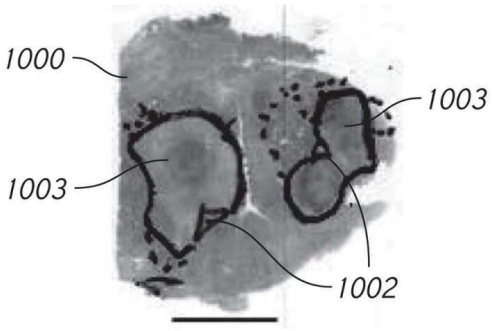
도면14f



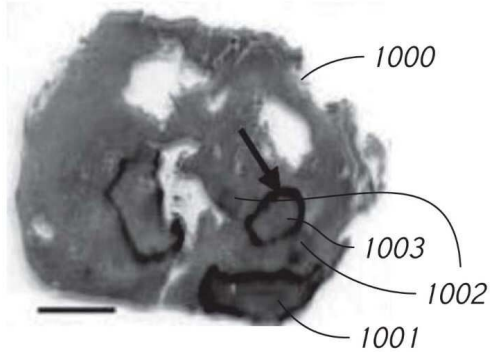
도면14g



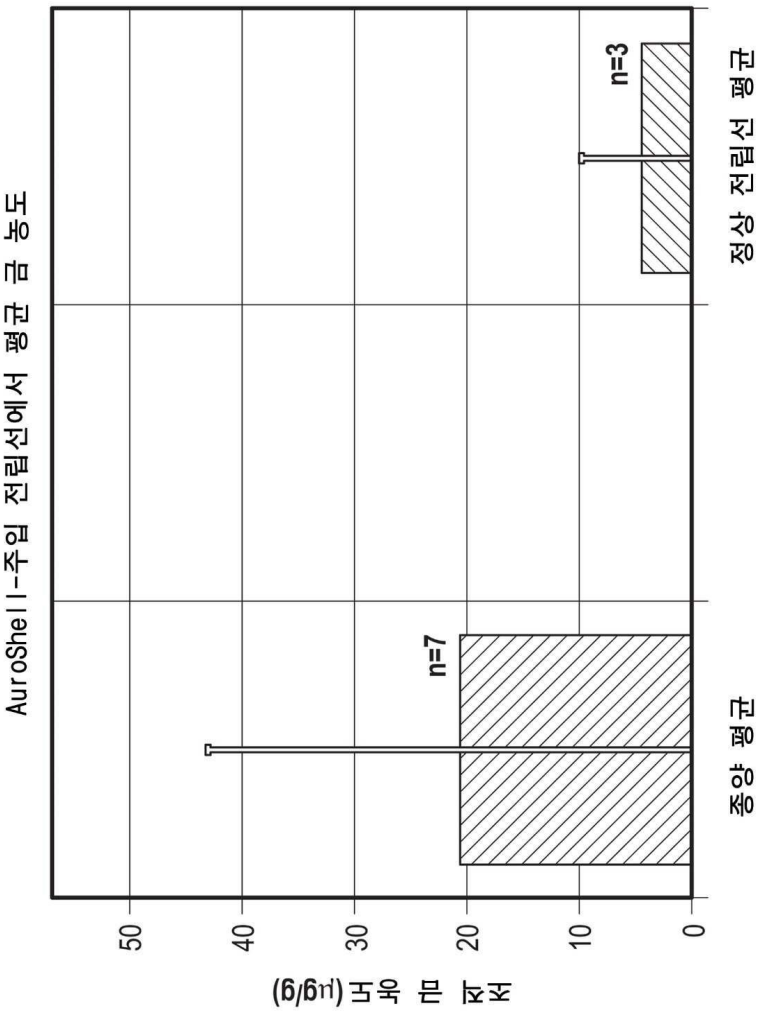
도면14h



도면14i



도면15



도 3. 선택 환자들에서 AuroShell 축적