

고강도 집적 초음파를 이용한 고형종양의 치료

High—intensity Focused Ultrasound in the Solid Tumor Treatment

한 성 태

가톨릭의대 진단방사선과 / 하이프 암치료 센터

Seong Tae Hahn, MD

Department of Diagnostic Radiology / HIFU Cancer Therapy Center,
The Catholic University of Korea College of Medicine

E—mail : sthahn@catholic.ac.kr

J Korean Med Assoc 2006; 49(8): 707 - 16

Abstract

High intensity focused ultrasound (HIFU) is a technique that was first introduced in the 1940s as a potential method of destroying selective regions within the brain to aid neurobehavioral studies. A beam of ultrasound can be delivered to a targeted focus at a distance from its source, and if a sufficient amount of energy is concentrated in the focus, the cells lying within this focal volume are selectively killed. This is, therefore, a non—invasive method of producing selective and "trackless" tissue destruction in deep—seated targets in the body without damage to the overlying tissues. Although it had not been in clinical use for a long time, HIFU is now widely used as a non—invasive treatment method for malignant tumors of the liver, kidney, breast, bone, uterus and pancreas, as well as for the relief of chronic pain of malignant origin. Further improvement of technology and imaging of HIFU in the near future will make it one of the most important tools in the treatment of solid tumors, further expanding its clinical applications.

Keywords : Therapeutic ultrasound;
Thermal ablation; Malignant tumor

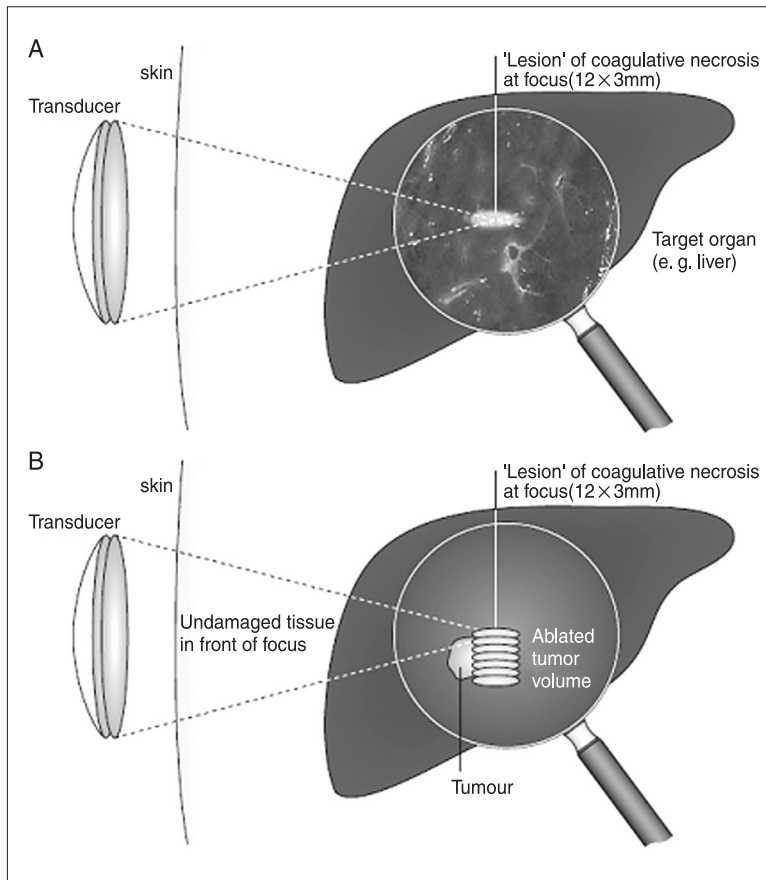
핵심용어 : 치료 초음파; 열 절제; 악성 종양

1990년대에는 국소적 악성 종양의 치료를 위해 수술을 대체할 수 있는 최소침습성 치료법들이 폭발적으로 소개되었다. 이 새로운 최소침습성 치료기법들이 이처럼 개발되는 이유는 명백하다. 즉, 수술로 인한 합병증을 줄이고 환자의 고통을 최소화 하기 위함이다. 개방 수술(open surgery)은 유병률과 사망률이 높고 환자의 면역체계를 억제하므로 수술 후 전신에 종양의 전이를 촉진하게 될 위험이 있다. 환자들도 수술 후 통증을 호소하고 회복이 늦어진다.

최소침습성 치료기법의 하나인 복강경 수술은 환자에게 좀 더 편리하고 회복이 빠르기는 하나, 개방성 수술과 비교하여 수술 후 유병률과 사망률은 큰 차이가 없다.

다른 최소 침습성 치료기법들은 자연적 상태의 종양과 괴를 위해 주로 에너지에 기초(energy—based)한 치료 방법을 사용한다. 방사선 치료는 별개로 하고, 고주파 소작술(radiofrequency), 레이저 소작술, 냉동요법, High—Intensity Focused Ultrasound(HIFU) 등이 이에 속한다.

수술은 원칙적으로 종양조직과 함께 인접한 정상조직 경계부까지 어느정도 제거하는 것이 목표인데, 최소침습성 치료기법으로 같은 부피의 종양과 정상조직 경계부까지 파괴할 수 있다면 결과(종양이 제거된 상태)는 같은



A) An extracorporeal source generates an ultrasound beam, which forms a cigar-shaped focus deep within the target tissue (liver). The volume of ablation ('lesion') following a single high-intensity focused ultrasound exposure is small and will vary according to transducer characteristics, but is typically in the order of 1-3mm wide by 8-15mm in length along the beam axis.

B) Schematic illustrating application of sequential "single lesions" to achieve tumour volume ablation. The lesions must be placed side by side systematically to "paint out" the target tumour and some of the surrounding normal tissue margin.

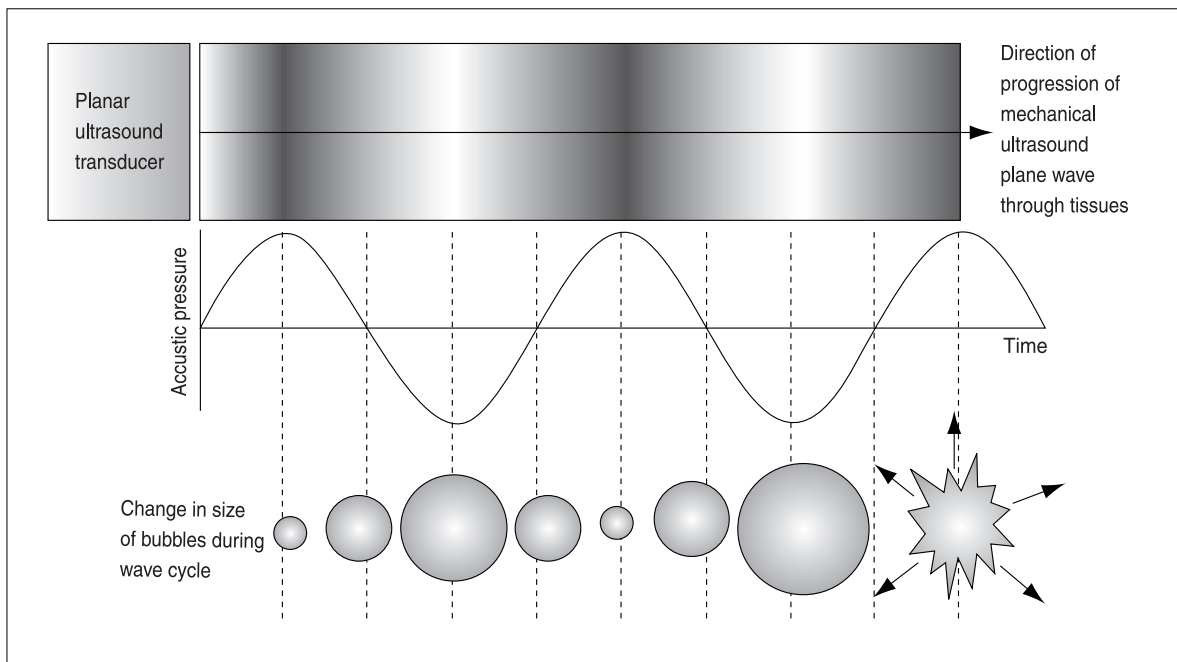
Figure 1. Schematic showing the principle of high-intensity focused ultrasound

HIFU는 수술을 대체할 수 있는 유일하고 완전한 비침습성 요법이다. HIFU의 완전한 비침습성이란 경피적 에타놀 주입술(2), 고주파 소작술(3) 등과 같은 최소침습성 시술 후에 생길 수 있는 합병증, 즉 바늘경로를 따라 종양이 파급될 염려가 없고 장기나 혈관천자로 인한 출혈 등의 위험이 없다는 점이다.

HIFU는 종양을 초점으로 하여 고강도의 초음파 속(beam)을 종양에만 집적되게 함으로써 종양 내에 순간적인 고열을 발생시켜 종양을 응고괴사시키는 새로운 치료법이다. HIFU의 초음파 속의 초점이 이루어지는 지점에서만 온도가 상승하여 순간적인 세포사멸을 일으키기 때문에 HIFU는 피부와 인접 조직에 손상을 주지 않고 목표종양만을 선택적으로 괴사시키게 된다. 또한 HIFU의 작용기전은 종양 특이적인 것이 아니므로 다양한 종류의 고형종양에 사용될 수 있다. 그리고 전리방사선과 달리 반복적인

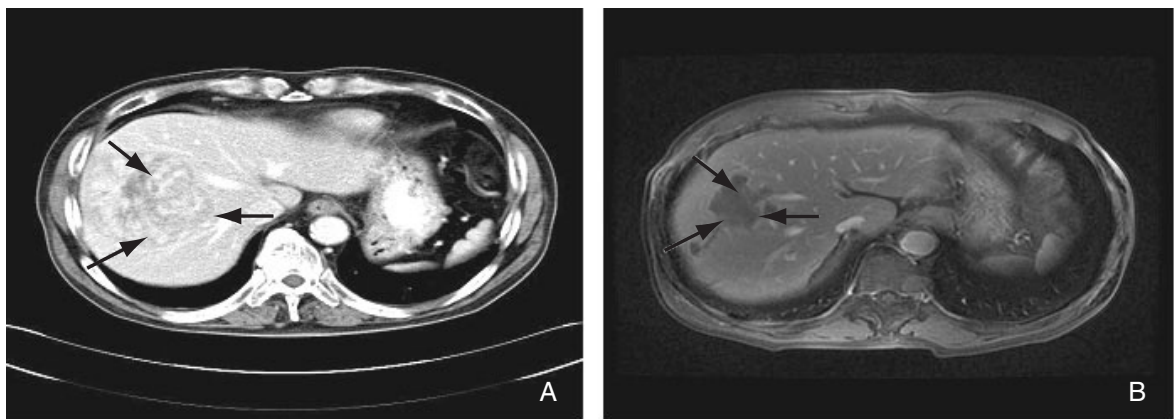
것이다. 만약 시술과 관련된 사망률을 없앨 수 있다면 결과는 수술보다 더 좋을 것이다. 사실 대장이나 직장암의 간전이암에 관한 레이저 소작술의 데이터들만 보아도 이러한 추정을 뒷받침하고 있다(1).

초음파노출에 대한 조직의 내성(tolerance) 상한선이 없으므로 HIFU는 반복적인 사용이 가능하다. 또한 HIFU는 부작용이 매우 적고 심각한 부작용이 거의 없다. 따라서 예후가 나쁜 암환자에서 증상이나 종괴 축소를 목표로



A mechanical ultrasound wave progresses through tissues(top), causing alternating cycles of increased and reduced pressure (compression and rarefaction respectively—middle). Gas is drawn out of solution during rarefaction, creating bubbles. These can oscillate in size in a stable fashion with the changing tissue pressure, but ultimately might collapse, causing local energy release and temperature rises at the microscopic level (bottom).

Figure 2. The principle of inertial cavitation



A) Before HIFU: Abdominal CT shows a large, 9cm—diameter, hepatocellular carcinoma(arrows) at right hepatic lobe in 67—year—old man.

B) After HIFU: MR obtained 2 months later shows the lesion(arrows) has markedly decreased without contrast enhancement.

Figure 3. A case of high—intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma

한 완화치료가 목적인 경우 HIFU가 제격이다.

현재 세계 여러 나라에서 전립선(4), 간(5, 6), 유방(7), 신장(8), 뼈, 췌장 등의 악성 및 양성 종양 그리고 연부조직의 육종 치료(6)에 HIFU가 널리 이용되고 있다. HIFU는 전립선을 제외하고는 종양치료에 이용된 지 5~6년 밖에 되지 않아서 장기 효과는 잘 알려지지 않았으나 근래에 발표되는 각종 연구 데이터가 매우 고무적인 것으로 보아 종양치료 분야에서 HIFU의 역할도 점차 확대될 것으로 보인다.

HIFU의 치료기전

초음파란 인간의 가청범위(16KHz) 이상의 기계적인 진동을 말한다. 의료용 초음파는 교류전압을 압전물질(piezoelectric material)에 보내줌으로써 발생된다. 이런 물질은 흐르는 전류와 같은 주파수에서 진동한다. 이렇게 생기는 초음파는 조직 내에서 증폭되어 결국은 압축(compression) 또는 희박화(rarefaction)를 반복하는 압력을 가진 일정한 주기를 형성하게 된다. 진단용 초음파는 주파수가 1~20MHz인데 비하여 임상에 쓰이는 HIFU는 0.8~3.5MHz 범위이다. 또한 HIFU의 초음파 속의 에너지는 일반적인 진단 초음파 속보다 높다. 빛을 한 곳에 모으는 것과 같은 방법으로 초음파도 한 지점에 집중시킬 수 있다. 그러므로 HIFU의 고에너지가 아주 작은 지점으로까지 더욱 증폭될 수 있으며 주변 조직은 손상받지 않고 종양만을 사멸시킬 수 있다(9).

1회의 HIFU 초음파발사로 치료되는 종양 조직의 용적은 작으며 탐촉자(transducer)의 성질에 따라 달라

지지만 대개 여송연(cigar) 모양의 두께 1~3mm, 길이(초음파 빔과 같은 방향으로의) 8~15mm 정도이다(Figure 1). 따라서 고휘종양의 모든 용적을 치료하기 위하여는 이러한 치료용적이 겹겹이 쌓여서 종양조직을 완전히 포함함으로써 치료가 완료된다.

HIFU로 인한 종양조직 파괴의 중요한 2가지 기전은 기계적 에너지의 열 전환과 관성 공동화 현상(inertial cavitation)이다(Figure 2). 조직의 온도가 56℃ 이상이면 1초만에 응고괴사가 일어나 비가열적 세포사멸이 온다. HIFU 치료 동안에 HIFU 속이 모이는 지점의 온도는 급속히 80℃ 이상으로(10) 되어 순식간에 종양세포를 사멸시킬 수 있다(11).

공동화는 조직의 가열과 동시에 일어난다. 앞서 설명한 대로 초음파는 조직의 분자구조들이 압축과 희박화의 주기를 갖게 만든다. 희박화 기간에는 가스가 용액에서 나와 거품형태로 있다가 급속히 쭈그러지면서(collapse) 공동화 된다. 이 때에도 세포가 괴사되지만 이 경우 세포괴사는 현미경적 차원의 기계적인 압박과 온도상승에 의한 것이다.

HIFU 치료 후 종양조직의 초기 소견은 균질성의 응고괴사 소견을 보인다(12). 또한 괴사조직의 모양은 원래 종양의 모양과 일치한다. 7일 후에는 염증성 반응으로 육아조직(미성숙 섬유세포와 새 모세혈관 형성)이 괴사조직의 가장자리에 생기며 점차 괴사조직 심부로 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte) 등의 이동이 일어난다.

치료 2주 후에는 괴사조직 가장자리가 과증식성 재생조직으로 대체된다. HIFU 치료 후 세포 차원의 재생과

정은 아직까지 자세히 연구되는 않았으나 연속적인 영상 검사로 추적해보면 HIFU 치료 후 시간이 지남에 따라 괴사된 부위가 섬유조직으로 대체되면서 점차 그 용적이 줄어들게 된다.

한편 치료 후에는 괴사조직의 세포에서 종양항원이 분비되어 후에 숙주로 하여금 항암반응을 갖게 하는 것으로 알려져 있다. HIFU 치료시 일반적으로 과혈관성 조직은 그 혈류의 열-감소-효과(heat-sink-effect) 때문에 가열효과가 감소된다.

HIFU의 안전성

암 치료에서 중요한 것은 치료 후 임상경과이다. HIFU 시행 초기에는 HIFU 치료시 초음파의 분쇄력과 공동화 현상 때문에 암세포가 파괴되지 않을까 염려하였다. 그러나 HIFU의 임상연구 결과 HIFU가 인체의 순환(circulating tumor cell) 종양세포를 증가시키지 않으며 전이 위험이 없다는 것이 증명되었다(13). 또한 폐전이가 있는 8명의 신세포암 환자에서 HIFU 치료 후 폐전이에 의한 임상증상이 전혀 악화되지 않았으며(8), 골육종 환자에서 항암요법 없이 HIFU로만 치료하였음에도 불구하고 오히려 폐전이가 사라졌음을 보고하였다.

반면, 수술의 경우 원발성암 제거 후 원격전이가 빠르게 진행되는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. 수술 후 원격전이가 진행되는 이유는 수술적 손상에 반응한 성장호르몬의 분비, 종양에서 분비되는 혈관형성(pro-angiogenic) 인자와 항혈관형성(antiangiogenic) 인자

간의 불균형, 그리고 수술 후에 생기는 전신적인 면역저하 상태 등으로 설명된다. 이 중 가장 신빙성 있는 설명은 수술로 인해 면역억제가 되기 때문인 것으로 추정된다(14).

HIFU 치료 후에 암에 대한 면역강화 현상에 대한 기전은 HIFU 후 T-세포매개성(T-cell mediated) 면역계가 강화되는 것으로 설명한다(15). 또 다른 기전은 HIFU 치료 후 heat-shock protein(HSPs)이 분비되는데 이것이 cytotoxic T-cell activity를 강화시킴으로써 면역력을 높이게 된다(16).

또 다른 안전성은 시술의 안전도와 부작용이다. 간과 신장, 전립선의 HIFU 치료 후 14%에서 중등도의 통증이 생겼으며 방광암 환자 10%에서 HIFU 치료 후 피부 화상이 생겼다고 보고하였다(17, 18). HIFU 시술 후 통증은 대개 일시적이며 수일 내에 사라진다. 발열은 세포내 이온, 핵산, 단백질과 그 대사물질들이 세포 외 공간으로 빠져 나옴으로써 생긴다. 화상은 대개 국소적인 표재성 화상이다. 전립선암 치료 후에는 직장벽 손상, 직장-요도루 등이 초기에 보고되었으나 현재 개발되어 있는 HIFU 장비들은 이러한 합병증이 거의 생기지 않는다.

또 다른 가능성의 합병증은 종양과 인접한 장관이 있는 경우 장관이 손상되어 HIFU 치료 후 괴사된 암조직에 세균이 유입되어 농양을 형성할 수 있는데, 이의 발생빈도는 1% 이하이다(19). 그러나 이 모든 것은 수술의 대체요법으로서 생각해 보아야 하며 수술로 인한 사망률이 3~5%인 것을 감안하면 HIFU는 매우 안전한 치료법이라고 볼 수 있다.

HIFU의 임상응용

HIFU의 임상응용은 1950년대에 Parkinson씨병의 치료에 이용된 것이 시초이다(20). 그 후에는 별로 사용하지 않다가 1990년대에 이르러 악성 종양의 비침습적 치료법으로 시도되면서 여러 임상분야에 응용 가능성을 보이게 되었다.

근래 HIFU의 첫번째 임상응용은 전립선암으로서 과거 10년 동안 이에 대한 HIFU 치료법의 많은 발전을 이룩했다(4, 21). 현재 수 많은 연구논문이 발표되었으며 근접치료(brachytherapy)나 방사선요법 또는 방사선수술요법 등과 대등한 치료효과를 보임은 물론 방사선치료 후 재발한 전립선암에 HIFU를 이용할 정도이다(22).

HIFU 치료시 치료계획을 세우고 치료하는 도중 치료상태를 모니터링하기 위한 방법으로 MRI와 초음파를 이용하는 두가지 방법이 있다. MRI 유도하 HIFU는 유방암(7)과 자궁근종(23)에 사용되며 최근에는 뇌종양(24)에도 시도되고 있다. 초음파 유도 HIFU는 유방암, 자궁근종(6, 25) 뿐만 아니라 간(5, 6), 신장(8, 26), 골 및 연부조직 종양 치료에 쓰인다(6). 현재까지는 주로 단기간의 추적결과에 관한 논문이지만 간암에 대해서는 기존의 다른 치료법과 비교하여 좋은 생존율을 보이는 보고도 나와 있다(Figure 3)(27).

HIFU는 국소적 치료법이며 아직까지는 수술의 대체요법으로 쓰인다. 그러므로 보조(adjutant) 또는 신보조요법(neoadjuvant therapy)은 종래의 원칙에 따라 시행한다. 예를 들면, 전립선암의 경우 수술 후에는 보조호르

몬요법(adjutant hormonal therapy)을 시행하지 않는데, HIFU 치료시에도 마찬가지로 시행하지 않는다. 또한 신세포암이나 연부조직 육종, 췌장암 등은 항암제나 방사선치료에 효과가 없어 수술만 시행하는데, 이들의 경우 HIFU 또한 HIFU만 시행하고 다른 추가치료는 하지 않는다. 반면 골육종은 수술 후 신보조 항암요법이나 보조 항암요법을 일상적으로 시행하는 것처럼 HIFU시술시에도 시행한다(19).

유방암의 경우도 HIFU 전후 항암치료를 시행하는데 이때는 HIFU 치료 외에도 액와림프절을 제거하는 것이 원칙이다. 한편 간암이나 신장암의 HIFU시 중국에서는 lipiodol을 이용한 색전술을 1회 정도 시행하고 HIFU를 시행한다. 그 이유는 색전술은 암조직의 혈류를 감소시켜 열-감소-효과를 줄이고 lipiodol은 암조직에 대한 초음파흡수를 증강시키기 때문이다. 이처럼 다른 치료법(특히 최소침습적 치료법)과의 병행요법은 HIFU의 치료효과를 높이고, 치료시간과 소요에너지를 단축시킴으로써 HIFU의 합병증을 줄이게 된다(27).

HIFU 치료 후 치료효과를 판정하는 방법과 MRI나 초음파상 종양의 혈류가 완전히 소실되면 종양이 괴사된 것으로 간주한다(28, 29). 다만 작은 잔류 암조직은 이런 검사상 보이지 않을 수 있으므로 MRI나 조영증강 초음파 외에 PET을 동시에 시행하여 잔존 암을 확인하는 것이 이상적인 방법이다(30).

HIFU의 장점과 단점

기존의 고형종양 치료법들(수술, 방사선치료, 전신

항암요법)은 환자의 항암면역력을 억제시키지만 HIFU는 앞서도 밝혔지만 면역체계를 약화시키기 보다는 오히려 강화시킨다. 또한 HIFU는 수술에 비해 부작용이 적고 사망률이 거의 없다. 또한 췌장암, 대장, 직장암 등의 골반벽 침범으로 인한 통증완화에 매우 효과적이다(6).

방사선치료법은 여러번에 걸쳐 분할치료를 하여 불편하며 재발시 방사선량에 대한 제한 때문에 반복적인 치료가 어렵다. 그러나 HIFU는 대개의 경우 1회의 시술로 치료가 완료되며 재발한 경우에도 반복적인 치료가 가능하다. HIFU는 종래의 다른 어떤 치료법과도 아무런 제한 없이 병용할 수 있다. 또한 HIFU나 방사선치료나 항암 치료법에 비해 우월한 점은 치료기전에 있다. 즉 HIFU는 고열로 암을 치료하는 것이므로 암의 세포형에 따라 영향을 받지 않고 괴사시킬 수 있다.


반면 HIFU는 공기를 함유한 장기는 통과할 수 없으므로 폐나 장의 종양에는 효과가 없다. 또한 HIFU 탐촉자와 종양 사이에 초음파를 잘 투과시키기 위한 음향창(acoustic window)이 없거나 종양이 직장, 담낭 또는 장등과 인접해 있을 때는 HIFU로 치료하기 어렵다. 그러나 이러한 부위의 종양들도 앞으로 개발될 HIFU 장비로 머지않아 치료가 가능하게 될 것이다.

HIFU는 치료속도가 느린 것이 또한 단점이다. 종양 크기에는 제한이 없지만 종양 용적이 커지면 치료 시간도 길어진다. 표재성의 3cm 직경의 유방암은 대개 1시간 이내에 치료되나 10cm 직경의 간암은 6시간 이상 소요된다. 따라서 HIFU 치료시 전신마취가 필요하다.

HIFU의 진로

암 치료법으로서 HIFU는 아직 시작 단계이지만 한가지 분명한 것은 HIFU는 암조직을 확실하게 괴사시킬 수 있는 비침습적 치료법이라는 점이다. 그러기에 이미 유럽에서 HIFU는 전립선 암치료법으로 채택되어 활발하게 이용되고 있고, 중국에서는 HIFU가 간, 유방, 연부조직 육종과 골육종의 치료법으로 확고히 자리잡았다.

현재 개발 진행중에 있는 HIFU용 실시간 초음파 영상과 치료상황 모니터 시스템이 향상되고 3차원 초음파(31)와 탄력기록법(elastography)(32) 등이 개발되면 치료하는 암조직의 경도(stiffness)변화를 알 수 있고 따라서 치료효과를 더욱 높일 수 있으며 치료시간도 줄일 수 있게 된다. 그리고 초음파와 횡단면 영상법을 조합시키면 HIFU의 안전도와 편리성이 더욱 향상되리라 본다(33).

현재 세계 각국에서 진행중인 HIFU에 관한 일련의 연구들은 조만간 HIFU의 안전성과 효과를 확실히 입증해 줄 것이며, 이렇게 되면 HIFU는 각 부위의 여러 악성 종양에 대한 수술의 대체요법으로 확고히 자리매김하게 될 것이다. 

참 고 문 헌

1. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Soller O, Mack MG. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial therapy : local tumor control rate and survival data. Radiology 2003; 230: 450 - 8

2. Nagaoka Y, Nakayama R, Iwata M. Cutaneous seeding following percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 2004; 43: 268 - 9
3. Liu C, Frilling A, Dereskewitz C, Broelsch CE. Tumor seeding after fine needle aspiration biopsy and percutaneous radio-frequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 2003; 20: 460 - 3
4. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Gelet A, et al. High—intensity focused ultrasound and localized prostate cancer : efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003; 17: 673 - 7
5. Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Gleeson FV, Phillips RR, Middleton MR, et al. High—intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours. *Ultrasonics* 2004; 42: 931 - 5
6. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Gao GW, et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 245 - 50
7. Gianfelice D, Kheat A, Boulanger Y, Amara M, Belblidia A. Feasibility of magnetic resonance imaging—guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high—risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1275 - 82
8. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Bai J, Zhu H, Qiao TY. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. *J Urol* 2003; 170: 2237 - 40
9. Chen L, Rivens L, ter Haar G, Riddler S, Hill CR, Bensted JP. Histological changes in rat liver tumours treated with high—intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19: 67 - 74
10. ter Haar G, Clarke RL, Vaughan MG, Hill CR. Trackless surgery using focused ultrasound: technique and case report. *Minimally Invasive Therapy* 1991; 1: 13 - 19
11. Hill CR, ter Haar GR. High intensity focused ultrasound: potential for cancer treatment. *Br J Radiol* 1995; 68: 1296 - 303
12. Wu F, Chen WZ, Bai j, Zou JZ, Wang ZL, Wang ZB, et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high—intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1099 - 106
13. Wu F, Wang ZB, Jin CB, Zhang JP, Chen WZ, Zou JZ, et al. Circulating tumor cells in patients with solid malignancy treated by high—intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 511 - 7
14. Vallejo R, Hord ED, Barna SA, Santiago—Palma J, Ahmed S. Perioperative immunosuppression in cancer patients. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2003; 22: 139 - 46
15. Mafune K, Tanaka Y. Influence of multimodality therapy on the cellular immunity of patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 609 - 16
16. Kramer G, Steiner GE, Grobl M, Hrachowitz K, Reithmayr F, Marberger M, et al. Response to sublethal heat treatment of prostatic tumor cells and of prostatic tumor infiltrating T—cells. *Prostate* 2004; 58: 109 - 20
17. Visioli AG, Rivens IH, ter Haar GR, Horwich A, Huddart RA, Gleees J, et al. Preliminary results of a phase I dose escalation

- clinical trial using focused ultrasound in the treatment of localized tumours. *Eur J Ultrasound* 1999; 9: 11 - 8
18. Vallancien G, Harouni M, Guillonnet B, Veillon B, Bougaran J. Ablation of superficial bladder tumors with focused extracorporeal pyrotherapy. *Urology* 1996; 47: 204 - 7
19. Kennedy JE. High—intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumors. *Cancer* 2005; 5: 321 - 7
20. Fry WJ, Mosberg WH, Bamard JW, Fry FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg* 1954; 11: 471 - 8
21. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF. High—intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5—year experience. *Urology* 2004; 63: 297 - 300
22. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouviere O, Vallancien G, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high—intensity focused ultrasonography. *Urology* 2004; 63: 625 - 9
23. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Rabinovici J, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 48 - 54
24. McDannold N, Moss M, Killiany R, Rosene DL, King RL, Hynynen, et al. MRI—guided focused ultrasound surgery in the brain: tests in a primate model. *Magn Reson Med* 2003; 49: 1188 - 91
25. Wu F, Wang ZB, Cao YD, Chen WZ, Bai J, Zhu H, et al. A randomised clinical trial of high—intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 2227 - 33
26. Marbeger M, Schatzl G, Cranston D, Kennedy JE. Extracorporeal ablation of renal tumors with high intensity focused ultrasound. *Br J Urol* 2005; 95(Suppl 2): 52 - 5
27. Wu F, Wang JB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Su HB, et al. High intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolisation in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2005; 235: 659 - 67
28. Bohris C, Jenne JW, Rastert R, Simantonakis I, Brix G, Debus J, et al. MR monitoring of focused ultrasound surgery in a breast tissue model in vivo. *Magn Reson Imaging* 2001; 19: 167 - 75
29. Sedelaar JP, Aarnink RG, van Leenders GJ, Beerlage HP, Debruyne FM, de La Rosette JJ, et al. The application of three—dimensional contrast—enhanced ultrasound to measure volume of affected tissue after HIFU treatment for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 37: 559 - 68
30. Anderson GS, Brinkmann F, Soulen MC, Alavi A, Zhuang H. FDG positron emission tomography in the surveillance of hepatic tumors treated with radiofrequency ablation. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 192 - 97
31. Cannon JW, Stroll JA, Salgo IS, Knowles HB, Howe RD, del Nido PJ, et al. Real—time three—dimensional ultrasound for guiding surgical tasks. *Comput Aided Surg* 2003; 8: 82 - 90
32. Righetti R, Kallel F, Stafford RJ, Price RE, Krouskop TA, Ophir J, et al. Elastographic characterization of HIFU—induced

lesions in canine livers. Ultrasound Med Biol 1999; 25: 1099 - 113

33. Penney GP, Blackall JM, Hamady MS, Sabharwal T, Adam A,

Hawkes DJ. Registration of freehand 3D ultrasound and magnetic resonance liver images. Med Image Anal 2004; 8: 81 - 91



Peer Reviewer Commentary

이 재 학 (가톨릭의대 외과)

본 논문은 최근에 중국, 영국, 미국 및 일본과 국내의 일부 병원에서 고형암 치료에 국소치료법으로 소개된 HIFU 치료(high-intensity focused ultrasound therapy)에 대한 역사적 배경, HIFU의 치료기전, HIFU 치료의 안전성, 적응질환(간암, 췌장암, 신장암, 유방암 및 골과연부연조직 종양 자궁근종과 뇌종양시도), 이 치료의 장·단점에 대한 소개와 향후발전에 대한 전망 등을 간단명료하게 소개한 논문이다. 필자의 경험을 몇 예 소개하여 이해를 도왔으면 더욱 완벽한 논문이었을 것으로 사료된다. 장래에는 HIFU 치료가 고형암 일부에서 선택적으로 사용하여 암의 치료에 수술을 대체할 수 있는 방법의 하나로 될수도 있다고 생각된다. HIFU 치료에 대한 더 많은 임상적 치료효과와 성적이 필요하다고 본다.