

# 簡介使用超音波體外波源之癌症熱治療器材原理

## A Brief Introduction for the Principles of Thermal Therapy for Cancer Using External Ultrasonic Sources

鄭匡善

Kung-Shan Cheng

利用體外超音波源對癌症患者的體內病灶照射，可加強放射線療法或化學療法對癌症之療效，且此種熱療法亦得成為獨立之癌症療法。前述之療法無須進行外科手術開刀，且無須對患者全身麻醉，因而減少許多相應之治療風險與副作用。本文簡介此癌症超音波熱療法之主要儀器組成、加熱原理、熱劑量計算方法、能量聚焦原理、治療計畫之電腦輔助原理與此等療法於人體之生化原理，以利讀者了解此種需要跨領域專業之儀器的相關基本理論。

Irradiating the diseased site of a patient having cancer using external ultrasonic sources could enhance the efficacy of radiotherapy or chemotherapy, and these kinds of treatments by themselves could be an option of therapies treating cancer. The aforementioned therapies require no surgical operation and general anesthetization, and thus they have lower risk and fewer complications associated with them. The article briefly introduced the major components of the devices for these kinds of therapies, the principles of heating, the methods for calculation of the thermal dose, the principles of energy focusing, the principles of computer-aided treatment planning, and the biochemical principles for applying these therapies to human; this introduction would help the readers understand the related multi-disciplinary principles associated with these kinds of therapies.

### 一、引言

以足夠強度之超音波照射人體組織，可升高組織溫度，而調整組織對放射治療與化學治療的生化反應，且當溫度夠高時，可以對組織產生燒蝕切割 (tissue ablation) 之效果。研究顯示，將癌病灶加熱，可增加放射療法 (radiotherapy, 簡稱放療)<sup>(1-3)</sup> 與

化學療法 (chemotherapy, 簡稱化療)<sup>(4, 5)</sup> 對癌細胞之致死性；另外，亦有探討綜合此 3 者對於癌症患者之療效增益程度之研究<sup>(6)</sup>；而對癌組織單純施以適當之熱劑量 (thermal dose)，亦可殺死癌細胞<sup>(7-9)</sup>。前述諸項治療選項，提供了癌症患者無須進行外科開刀，且無須進行全身麻醉之治療優點。

目前，研究者開發出二大類用於癌症的體外加熱治療器材：(1) 超音波高溫熱療系統 (ultrasonic hyperthermia system)，(2) 高強度聚焦超音波加熱系統 (high-intensity focused-ultrasound heating system, HIFU)。以下分項逐步簡介關於此二種系統用於癌症治療之各項原理。

## 二、超音波加熱系統之基本組成

超音波高溫熱療系統主要由超音波換能器 (transducer) 與電子驅動系統所組成，而換能器主要由壓電材料 (piezoelectric material) 與背襯材料 (backing material) 構成。

根據居禮 (Curie) 夫婦發現的壓電原理，壓電材料將輸入的電壓轉換為該材料的變形，而透過改變施加給壓電材料的電壓而使該材料隨不同電壓產生相應之不同形變，進而產生高頻率的波動。背襯材料位於換能器與電子系統之間，以最大程度地減少壓電材料產生之超音波向後方電子系統傳播比例。而電子系統則提供驅動壓電材料的電壓。

圖 1 顯示超音波高溫熱療系統之主要元件，及此系統與患者之相對位置。雖此類加熱系統尚可有單一大型振元之設計，此圖以利用多個小型振元組成之更常見設計表示 (詳見下文「超音波聚焦原理」之節)。此系統由後方之電子控制系統驅動其前端由多個壓電振元組成的超音波發射單元對患者發出超音波。在患者與超音波發射單元之間置有水袋，一方面提供冷卻作用以保護患者體表，另一方面則以該水袋提供超音波發射單元與人體之間的阻抗匹配，以使超音波順利輸入人體而加熱腫瘤。

## 三、超音波加熱之基本原理

超音波即振動頻率高於普通聲波頻率範圍的聲波，高於 20 千赫 (kHz)；作為力學波的一種，超音波於人體組織傳遞時需克服組織的黏彈性 (viscoelasticity)，才能使組織產生變形而傳遞波動，而此拮抗會將部分超音波能量轉化而產生熱量。

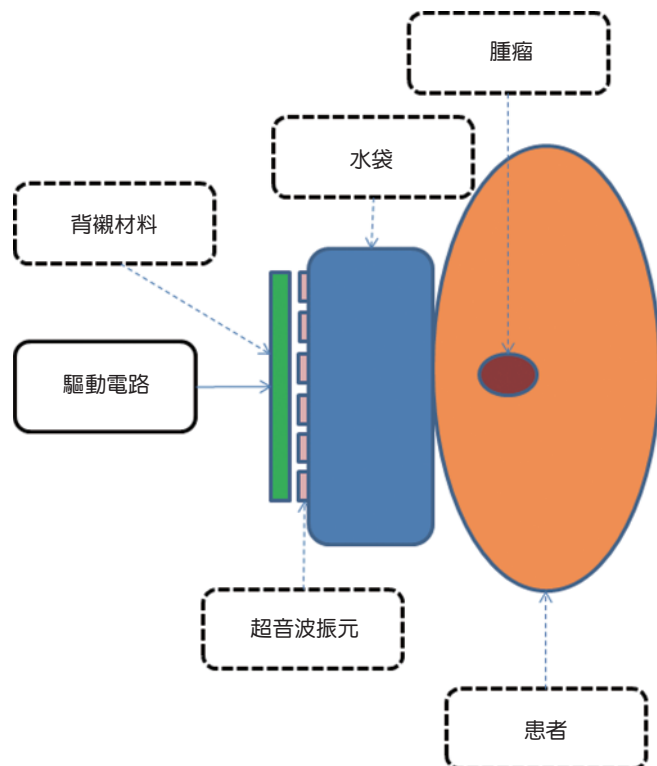


圖 1. 超音波高溫熱療系統架構圖。

## 四、熱劑量之計算

超音波熱療研究之一項早期重心，在確認其療效究竟直接來自超音波，還是超音波提升到的組織致死溫度，抑或是超音波所提升之溫度與該溫度作用時間共同達成的熱劑量。

倘若療效單純由超音波所造成，則同一種組織區域，超音波強度相同的區域亦應有相同療效。然研究發現，經過超音波熱療之後，在局部血流灌注量較高的組織區域，療效較差，而此區域的組織溫度，由於較高的血流灌注量而有較高的冷卻效果，溫度值低於其他受超音波加熱的區域<sup>(10)</sup>。因之，單純根據組織吸收的超音波能量大小，不適合用以估計超音波熱療之療效；反之，溫度與療效之關係較組織所吸收之超音波能量更密切。

另一方面，許多研究亦顯示，某特定溫度持續保持於組織的時間長度，對療效亦有相當影響<sup>(9)</sup>。為了能有一個簡易且適用於臨床上比對不同加熱協定 (protocol) 的一致熱劑量估算方式，撒波瑞多氏

(Sapareto) 等人在比對了眾多細胞研究與臨床生體研究的結果之後，於西元 1984 年定出了一條簡易的熱劑量計算公式<sup>(8, 11)</sup>，此公式經過後續諸多研究測試，為目前熱療界最普遍接受使用者。

雖然組織溫度會因吸收超音波能量而上升，組織溫度尚會因為血管內血流的調節作用而降低。圖 2 顯示相同能量分布可有不同溫度分布；由上而下 3 個子圖個別表示：能量分布圖、均勻血液灌注率之溫度圖、不均勻血液灌注率之溫度圖。

國際學界目前普遍同意組織所承受之溫度與該溫度持續之時間長度共同對組織產生生物效應 (或療效)。衡量前述之溫度與時間共同組成之療效的度量，目前最常用者為撒波瑞多氏熱劑量公式。圖 3 以 43 °C 持續保持的時間所達成的熱劑量為例 (記做 60 CEM 43 °C)，顯示當所達成的固定溫度不同於 43 °C 時，欲達成相同的熱劑量所必須確保該溫度的時間長度。顯然，欲達成相同的熱劑量，當溫度較 43 °C 低時需要保持該較低溫度更長的時間，而當溫度較 43 °C 高時需要保持該較高溫度較短的時間。

目前，對高溫熱療之療效估算，學界普遍採用的是撒波瑞多氏熱劑量公式。此公式亦被學界接受作高強度超音波切割 (ablation) 之療效估計的一種方式。然進行高強度超音波切割在目標區所達到的超音波強度遠高於高溫熱療所達成者，故尚有因為該等超音波強度本身對組織造成的機械傷害，而非如高溫熱療時相對單純的單一熱傷害。另一方面，為加強高強度超音波切割的效果，尚有研究指出可於目標區施加特殊強度之超音波，使組織內含之氣體產生氣泡，並進一步導致穴蝕 (cavitation) 現象，而利用該現象對組織產生局部的高溫與高壓造成額外的組織傷害<sup>(12)</sup>。簡言之，關於高強度超音波切割的療效評估之方法，仍在持續研究階段。

## 五、超音波聚焦原理

由體外向人體輸入超音波時，波動需通過部分健康組織才能傳達到病灶組織，因此，健康與癌症組織皆收到超音波能量。此外，人體含有諸如脂肪、肌肉、軟組織、與骨骼等不同組織，整體

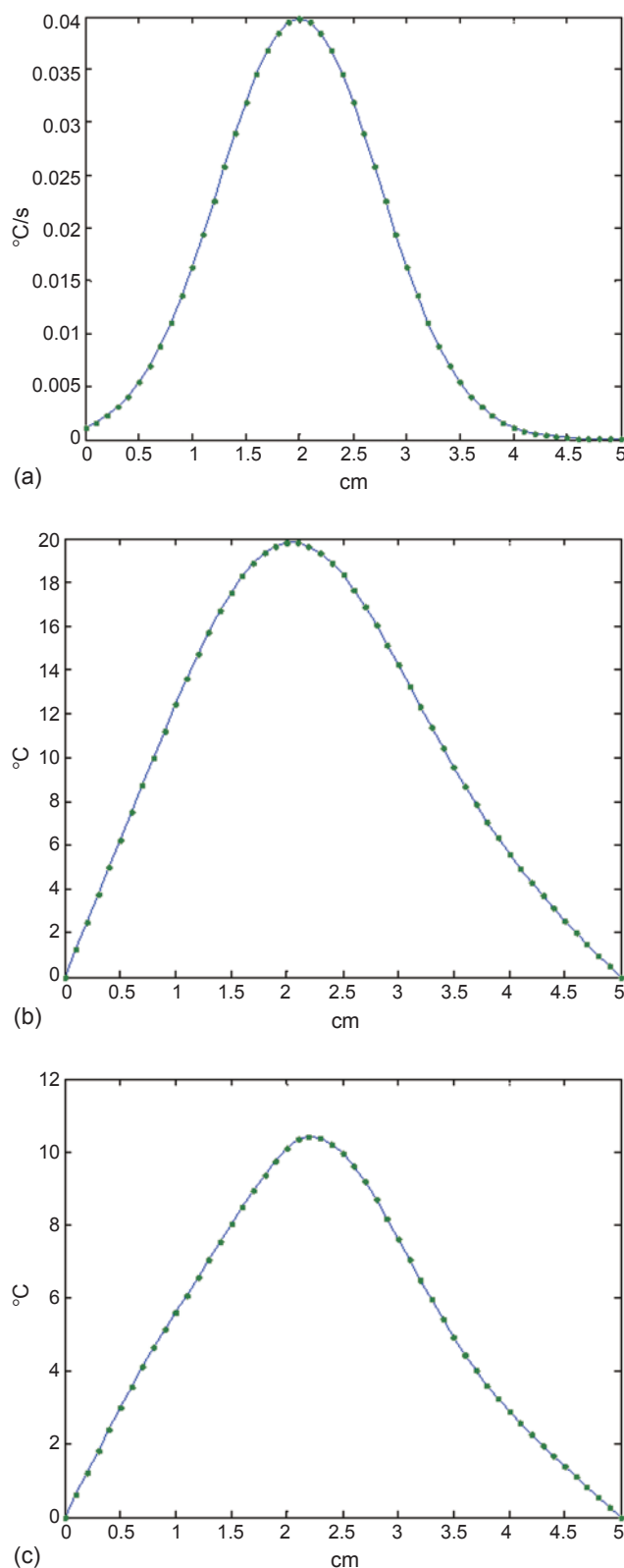


圖 2. 組織溫度與超音波能量關係圖，(a) 能量分布圖，(b) 均勻血液灌注率之溫度圖，(c) 不均勻血液灌注率之溫度圖。

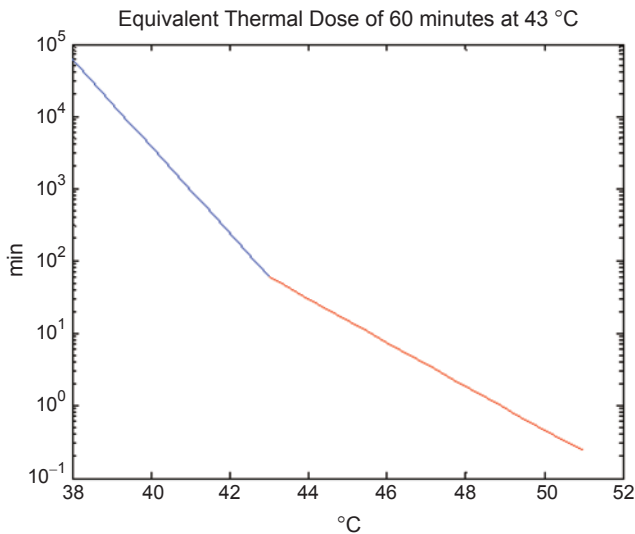


圖 3. 以 43 °C 持續保持的時間所達成的熱劑量為例，欲達成相同的熱劑量所必須確保該溫度的時間長度。

而言，人體是超音波傳遞的非均質介質。超音波於不同介質介面之間會產生反射 (reflection) 與折射 (refraction) 等現象，而此等反射與折射波再度遇到不同介質介面之時，又會再度產生反射與折射現象，因之，難以直觀地估算由體外超音波源向人體發波之後，最終人體內的能量分布。

為了盡可能降低正常組織所吸收到的能量大小，以便在最小量正常組織的犧牲代價下，燒滅大量的癌組織，必須面臨一項基本的技術挑戰，即如何將超高能量輸入限制於僅在癌病灶區域，換言之，必須對能量進行聚焦。

最直接的聚焦方法是製造幾何形狀本身即具有聚焦能力的超音波換能器，如圓柱型或球面換能器；然圓柱形之聚焦效果不如球面者，而球面之製造工藝要求較高。另一種方法則是將單獨的小型平面超音波換能器，或稱振元 (element)，排列而組成一個大型的圓柱面或球面換能器，然後透過電子方式調整每一個振元的振幅和相位，使得目標加熱區收到最大的能量。

目前超音波換能器之設計，以前述之電子調控換能器上諸多振元的振幅和相位為主流，而換能器上的振元數目，也由早期的十多個或數十個<sup>(13)</sup>，到後來的百多個或數百個乃至上千個<sup>(14)</sup>。為了調

控此諸多振元的振幅和相位以使超音波在穿過多層不均質組織之後達成聚焦，研究者開發出「治療計畫」 (treatment planning) 軟體以輔助加熱系統之操作者。

透過電子調控超音波換能器的各個振元的相位和振幅，得以在不移動超音波換能器的情況下，將超音波能量聚焦在不同位置。圖 4 顯示電子聚焦之效果，由上而下的 3 個子圖分別表示：平面換能器均勻激發、模擬中軸球面激發而成功聚焦、模擬偏軸球面激發而成功聚焦。

## 六、治療計畫原理簡介

治療計畫的理論核心在於優化理論 (theory of optimization)，此理論處理在預先給定條件下，求出能得到最理想目標的參數組合。其基本數學要求在於：在給定的限制條件之下，求出能將目標函數值最小化的最佳參數組合。

就超音波熱療問題而言，其目標函數與限制條件之給定，基本上有以下 3 種，根據其計算複雜度由低而高排列：基於吸收的超音波能量<sup>(15)</sup>、基於組織升高的溫度<sup>(16)</sup>、基於組織達到的熱劑量<sup>(17)</sup>。倘採第 1 種，則軟體僅須模擬計算超音波在人體內的波動方程<sup>(18)</sup> 式。倘採第 2 種，則軟體除須模擬計算在人體內的超音波方程式之外，還必須計算人體內的溫度分布在輸入超音波的影響下的結果<sup>(19)</sup>。至於第 3 種，則因必須計算治療區域的熱劑量分布，故須計算治療區域各點由加熱伊始直至加熱結束的各組之點的溫度變化<sup>(17)</sup>。

對於超音波高溫熱療之治療計畫，通常是求出治療系統的最佳參數組合 (意指各超音波振元的振幅與相位)，例如：要求子宮頸 (cervical) 腫瘤溫度不低於攝氏 41 度的範圍最大化，而限制條件則為週邊關鍵組織或器官的不同最高溫度，直腸 (rectum) 為 41.5 度，膀胱 (bladder) 為 42.5 度，其他正常組織為 47 度<sup>(16)</sup>。因此，治療計畫軟體僅須計算穩態 (steady state) 的生物熱傳方程式 (bio-heat transfer equation)；此方程式之張量表達式如下：

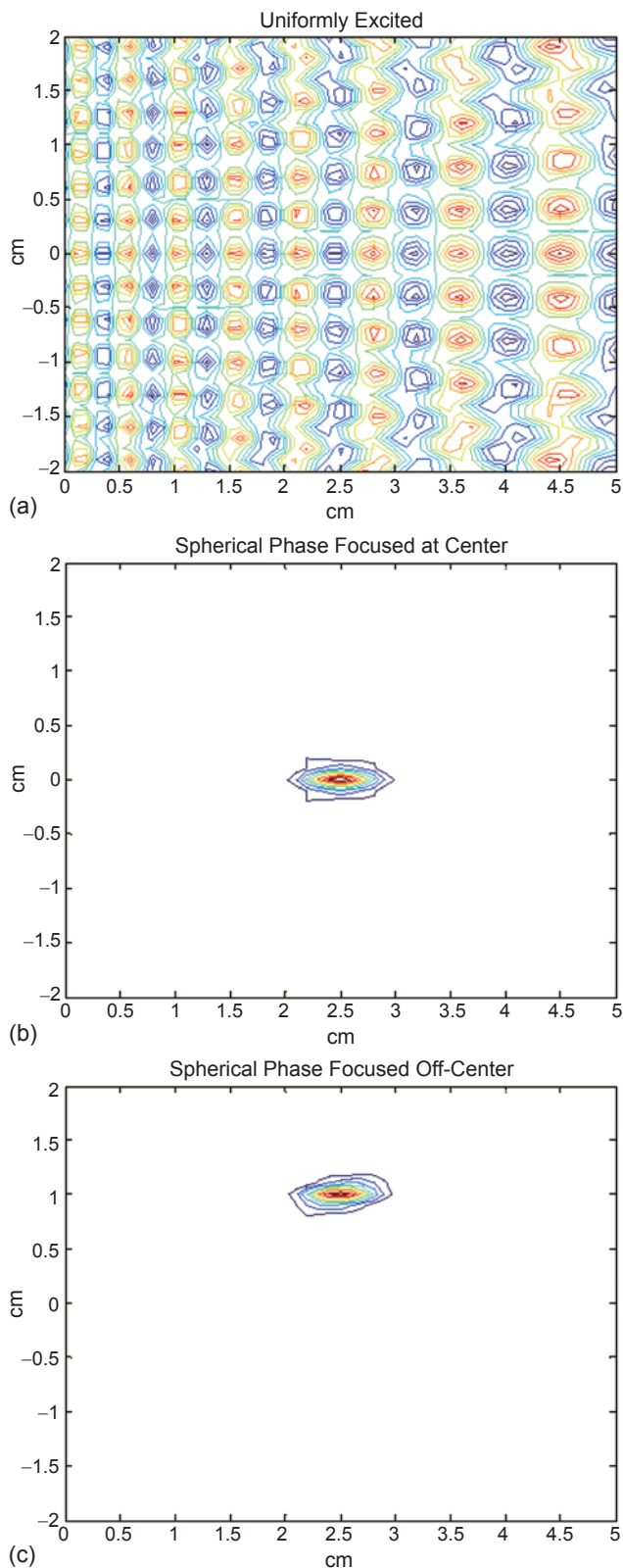


圖 4. 電子聚焦之效果，(a) 平面換能器均勻激發，(b) 模擬中軸球面激發而成功聚焦，(c) 模擬偏軸球面激發而成功聚焦。

$$\rho \cdot C_p \cdot u_i \cdot \frac{\partial T}{\partial x_i} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left( k \cdot \frac{\partial T}{\partial x_i} \right) + Q \quad (1)$$

其中，參數  $\rho$  為組織密度 ( $\text{kg/m}^3$ )，參數  $C_p$  為組織的定壓比熱 ( $\text{J/kg}^\circ\text{C}$ )，參數  $u_i$  為血液於血管內之流速 ( $\text{m/s}$ )，變數  $T$  為溫度 ( $^\circ\text{C}$ )，參數  $k$  為熱傳導係數 ( $\text{W/m}^\circ\text{C}$ )，變數  $Q$  為組織單位體積吸收之功率 ( $\text{W/m}^3$ )。

由於前述之最佳參數組合得自於穩時態的生物熱傳方程式，而臨床實際操作時，加熱系統尚須要一段時間將患部由人體正常溫度加熱到理想的治療溫度分布，然後才能達到穩時態的狀況，以套用所得的最佳參數組合。因此，臨床上常把前述的穩時態最佳參數組乘上某個放大係數，以求在較短時間達到穩時態。

至於利用高強度聚焦超音波加熱系統進行的高強度超音波切割或超音波手術的治療計畫，則必須使用暫態 (transient) 生物熱傳方程式進行計算，以便求出從加熱開始到結束之間隨時間而變的溫度歷程，再進一步求出治療區域的熱劑量分布。此暫態方程式如下所列：

$$\rho \cdot C_p \cdot \left( \frac{\partial T}{\partial t} + u_i \cdot \frac{\partial T}{\partial x_i} \right) = \frac{\partial}{\partial x_i} \left( k \cdot \frac{\partial T}{\partial x_i} \right) + Q \quad (2)$$

圖 5 顯示治療計畫軟體的各個主要計算單元的名稱與其相互關係。

理想上，對於生物熱傳的理論模擬，應考慮個別微小與中大型血管內的血流對於週邊組織的熱對流效應 (convective thermal effect)<sup>(20, 21)</sup>。然此種模擬方式首先要求建立微小血管群與諸中大型血管的數位幾何模型，而建立此模型要求具備高空間解析度之醫學影像設備，以取得微小血管群的數位影像，且模型建立之後，為計算由精密模擬微小血管群之幾何細節所導致的大量計算格點所對應的各項變數數值，尚要求具備極高速運算能力的電腦設備。同時，此種模擬方式要求測得微小血管群與諸中大型血管之個別血管內的血液流速，而要求額外且複雜的臨床測量工作量。

為簡化前述之極大量數值運算所需之硬體與計算時間，學界透過動物模式與臨床試驗之數據比對，驗證不同的生物熱傳模式之近似模型<sup>(22-24)</sup>，例如等效熱傳導方程式 (effective thermal conductivity equations) 與奔尼斯生物熱傳方程式 (Pennes Bio-Heat transfer equations)<sup>(25)</sup> 等。學界目前最普遍接受的生物熱傳近似模式，為奔尼斯氏建立的近似模式，此近似方程式如下所列：

$$\rho \cdot C_p \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left( k \cdot \frac{\partial T}{\partial x_i} \right) - w_b \cdot C_b \cdot T + Q \quad (3)$$

其中，參數  $w_b$  為組織之血液灌注率 (blood perfusion rate,  $\text{kg}/\text{m}^3/\text{s}$ )，參數  $C_b$  為血液的定壓比熱 ( $\text{J}/\text{kg}/^\circ\text{C}$ )，其他參數與變數同公式 (1)。

奔尼斯氏建議以血液灌注率之冷卻效應對血流的熱對流效應做近似；此種近似有以下優點：無需取得微小血管群的高空間解析度影像、無需建立微小血管群的詳細數值模式、無需取得微小血管群內個別血管的血液流速、血液灌注率之冷卻項的計算無需如血流的熱對流項之計算般要求計算溫度於空間的一階微分，故所需數值計算較簡易。

由於前述的各項優點，且各研究文獻亦顯示利用奔尼斯氏建立的近似模式所得的數值模擬結果，能得到臨床上可接受的效果<sup>(22)</sup>，故此近似模式為學界目前最普遍接受者。然而，倘擬模擬的區域存有中大型血管，則仍需對該等血管的熱對流效應進行模擬，而不能以血液灌注率之冷卻效應為近似，否則無法準確模擬該等血管的冷卻效應<sup>(26, 27)</sup>。

## 七、超音波高溫熱療之治療原理

癌症高溫治療意指將病灶加熱到特定溫度，並維持特定時間長度，以達成療效；確切的治療溫度與維持的治療時間長度，隨癌症種類而異，亦隨與放療或化療之結合而異。例如，蒙提斯氏 (Montes) 等人於西元 1995 年發表結合超音波熱療與放療之研究的加熱協定，為加溫目標區到攝氏 42 度並至少保持該溫度 1 小時<sup>(28)</sup>。

雖有研究顯示對癌症患部單讀施予高溫熱療亦可燒死患部癌細胞<sup>(7)</sup>，然多數研究顯示，高溫熱療

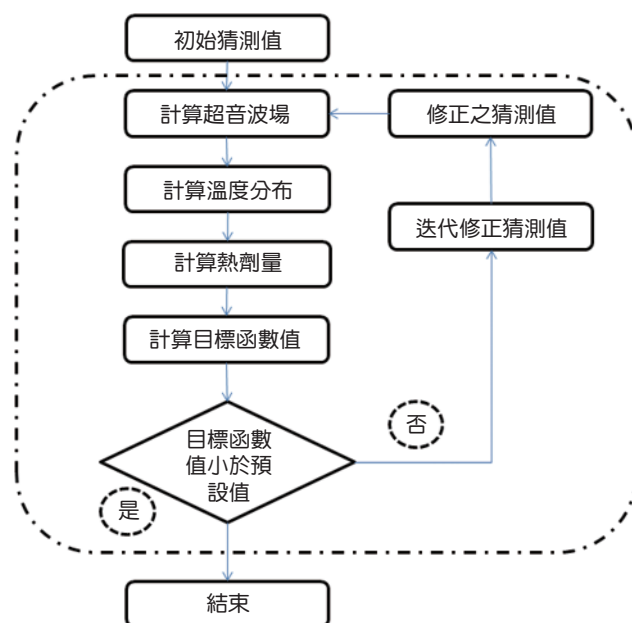


圖 5. 治療計畫軟體的各個主要計算單元的名稱與其相互關係圖。

對癌症患者之療效，主要在與其他療法結合時所產生的協同作用 (synergistic effects)，例如與放療或化療相結合<sup>(29)</sup>。

以放療治療癌症時，癌細胞對於放射線會有抵抗力，例如，研究顯示在細胞缺氧 (hypoxia) 的區域對於放射線會有抵抗力<sup>(30)</sup>，而細胞所處的酸鹼度 (pH value) 也會影響放療之療效。

此外，由於人體對熱的自我調控性，當組織某部位溫度高於正常體溫時，會刺激血管直徑膨大，以運輸更多血液來降低溫度，而此機制同時也增加了組織的局部含氧量，而使該部位的組織對放射線更敏感，更易為放射線摧毀<sup>(31-33)</sup>。

相似地，以化療治療癌症時，癌細胞對於置入人體的 (化學) 藥品會有抵抗力，而對化療患者施以高溫熱療，則得降低抗藥性。然高溫熱療對化療之增益，隨所用抗癌藥品種類而有差異<sup>(29, 30, 34, 35)</sup>，而需要針對個別抗癌藥品做更仔細的研究<sup>(36)</sup>。

## 八、高強度聚焦超音波加熱之生物學理

人體細胞吸收能量而提高溫度到攝氏 52 度或更高時，會產生壞死，而此等壞死之組織，將為人體免疫系統所清除而再生新組織，或者轉化為疤痕

組織。根據此種生物熱效應，乃催生出各種施加高強度超音波能量於癌病灶而將之燒滅的研究與技術(17, 37-40)。

## 九、結語

超音波高溫熱療法得增強放療或化療之效果，而高強度聚焦超音波熱切割則有獨立燒蝕癌組織之效力。利用體外超音波源進行此等療法，無需外科手術開刀與全身麻醉，可降低治療之風險與併發症。

然而，此等熱治療系統之開發，涉及硬體與軟體之設計，同時牽涉到對波動學、熱學與人體生化反應之了解，需要跨領域之專業知識。為協助讀者理解此等跨領域專業知識，本文由以下各方面介紹相關之原理，包含癌症超音波熱療法之主要儀器組成、加熱原理、熱劑量計算方法、能量聚焦原理、治療計畫之電腦輔助原理與此等療法於人體之生化原理。

分析與探討學界相關文獻之後，本文指出，使用超音波體外波源之癌症熱治療系統主要由超音波換能器與電子驅動系統所組成，且伴隨電腦輔助之治療計畫軟體。此等超音波熱治療系統利用壓電原理由外部電源驅動換能器而產生超音波，而超音波在克服人體組織的黏彈性過程產生熱能而升高組織溫度；研究顯示超音波熱治療對人體主要效應來自超音波所提升之溫度值與該溫度值持續之期間的共同效應。衡量前述熱效應之度量為熱劑量，而目前學界廣為接受以衡量不同治療協定對人體產生的熱劑量之計算公式是撒波瑞多氏熱劑量公式。將超音波能量限制於病灶之聚焦方式，可透過設計具有聚焦幾何形狀的換能器，或者利用目前學界更普遍採用的電子調控多振元換能器之方式。電子式聚焦需要複雜之計算，因而催生了電腦輔助的治療計畫軟體。治療計畫軟體利用患者之醫學影像建立數位模型之後，利用最佳化理論而算出最佳的換能器所屬各振元的相位與振幅。此最佳參數組合，得使超音波克服人體血液之冷卻作用，而提升病灶溫度不低於設定的治療溫度，並使周圍健康組織的溫度盡可能低於有害之溫度。以超音波加熱提升組織溫度，亦會

促使血流增加以進行冷卻調控，而此機制增加癌症病灶之充氧量而增加放療法之效果。前述對病灶之溫度提升與血流量之增加亦為化療效果增加之可能原因，然熱治療化療效果之提升，隨所用藥品種類而有差異。

透過本文之介紹，期待讀者能對於此類需結合跨領域專業知識之器材有基本了解，並希望讀者能透過本文所附之相關參考資料進行更進階的研習。

## 參考文獻

1. E. L. Jones, J. R. Oleson, L. R. Prosnitz, T. V. Samulski, Z. Vujaskovic, D. H. Yu, L. L. Sanders, and M. W. Dewhirst, *Journal of Clinical Oncology*, **23** (13), 3079 (2005).
2. E. L. Jones, D. Thrall, M. W. Dewhirst, and Z. Vujaskovic, *International Journal of Hyperthermia*, **22** (3), 247 (2006).
3. M. Franckena, L. C. Lutgens, P. C. Koper, C. E. Kleynen, E. M. van der Steen-Banasik, J. J. Jobsen, J. W. Leer, C. L. Creutzberg, M. F. Dielwart, Y. van Norden, R. A. M. Canters, G. C. van Rhoon, and J. van der Zee, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **73** (1), 242 (2009).
4. H. R. Moyer, and K. A. Delman, *International Journal of Hyperthermia*, **24** (3), 251 (2008).
5. C. H. Cho, P. Wust, B. Hildebrandt, R. D. Issels, J. Sehoul, T. Kerner, M. Deja, V. Budach, and J. Gellermann, *International Journal of Hyperthermia*, **24** (5), 399 (2008).
6. S. D. Moon, T. Ohguri, H. Imada, K. Yahara, S. Yamaguchi, T. Hanagiri, K. Yasumoto, K. Yatera, H. Mukae, H. Terashima, and Y. Korogi, *Lung Cancer*, **71** (3), 338 (2011).
7. M. Shalev, K. J. Parker, K. E. Greene, and P. P. Lele, presented at the Proceedings of the 29th Annual Meeting of the American Institute of Ultrasound in Medicine and the 13th Annual Meeting of the Society of Diagnostic Medical Sonographers., Kansas City, MO, USA, (1984).
8. S. A. Sapareto, and W. C. Dewey, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **10** (6), 787 (1984).
9. J. R. Oleson, T. V. Samulski, K. A. Leopold, S. T. Clegg, M. W. Dewhirst, R. K. Dodge, and S. L. George, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **25** (2), 289 (1993).
10. M. C. Kolios, M. D. Sherar, and J. W. Hunt, presented at the Proceedings of the 1995 ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, Nov 12-17 1995, San Francisco, CA, USA (1995).
11. K.-S. Cheng, and R. B. Roemer, *International Journal of Hyperthermia*, **21** (3), 215 (2005).
12. K. H. Hynynen, N. J. McDannold, N. Vykhodtseva, and F. A. Jolesz, *Radiology*, **221**, 417 (2001).
13. E. B. Hutchinson, and K. H. Hynynen, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, **43** (6),

- 1032 (1996).
14. L. R. Gavrilov, and J. W. Hand, *Acoust. Phys.*, **46** (4), 390 (2000).
  15. J. W. Strohbehn, E. H. Curtis, K. D. Paulsen, X. Yuan, and D. R. Lynch, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **16** (3), 589 (1989).
  16. J. H. Wootton, P. Prakash, I. C. J. Hsu, and C. J. Diederich, *Physics in Medicine and Biology*, **56** (13), 3967 (2011).
  17. K.-S. Cheng, and R. B. Roemer, *International Journal of Hyperthermia*, **20** (1), 57 (2004).
  18. E. S. Ebbini, *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, **36** (5), 540 (1989).
  19. R. J. McGough, E. S. Ebbini, and C. A. Cain, *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, **39** (8), 825 (1992).
  20. C. K. Charny, and R. L. Levin, *J. Biomech. Eng.-Trans. ASME*, **111** (4), 263 (1989).
  21. Z. P. Chen, and R. B. Roemer, *J. Biomech. Eng.-Trans. ASME*, **114** (4), 473 (1992).
  22. E. G. Moros, A. W. Dutton, R. B. Roemer, M. Burton, and K. Hynynen, *International Journal of Hyperthermia*, **9** (4), 581 (1993).
  23. H. Brinck, and J. Werner, *J. Appl. Physiology*, **77**, 1617 (1994).
  24. M. C. Kolios, A. E. Worthington, M. D. Sherar, and J. W. Hunt, *Physics in Medicine and Biology*, **43** (11), 3325 (1998).
  25. H. H. Pennes, *J. Appl. Physiol.*, **1**, 93 (1948).
  26. M. C. Kolios, M. D. Sherar, and J. W. Hunt, *Medical Physics*, **23** (7), 1287 (1996).
  27. T.-C. Shih, H.-L. Liu, and A. T.-L. Horng, *Int. Commun. Heat Mass Transf.*, **33** (2), 135 (2006).
  28. H. Montes, and K. Hynynen, *International Journal of Hyperthermia*, **11** (1), 109 (1995).
  29. C. D. Kowal, and J. R. Bertino, *Cancer Res.*, **39** (6), 2285 (1979).
  30. T. G. Purdie, and T.-Y. Lee, *Physics in Medicine and Biology*, **48** (7), 849 (2003).
  31. G. M. Hahn, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **BME-31** (1), 3 (1984).
  32. D. M. Brizel, S. P. Scully, and J. M. Harrelson, et al., *Cancer Res.*, **56**, 5347 (1996).
  33. D. E. Thrall, S. M. Larue, A. F. Pruitt, B. Case, and M. W. Dewhirst, *International Journal of Hyperthermia*, **22** (5), 365 (2006).
  34. T. Souslova, and D. A. Averill-Bates, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **60** (5), 1538 (2004).
  35. M. Muller, M. Cherel, P. F. Dupre, S. Gouard, M. Collet, and J. M. Classe, *Eur. Surg. Res.*, **48** (2), 55 (2012).
  36. T. Schmitt, B. Lehner, B. Kasper, M. Bischof, F. Roeder, S. Dietrich, A. Dimitrakopoulou-Strauss, L. G. Strauss, G. Mechtersheimer, P. Wuchter, A. D. Ho, and G. Egerer, *BMC Cancer*, **11** (2011).
  37. C. A. Damianou, M. Pavlou, O. Velev, K. yriakou, and M. Trimikliniotis, *Ultrasound in Medicine and Biology*, **30** (3), 397 (2004).
  38. K.-S. Cheng, and R. B. Roemer, presented at the 2005 Annual Meeting of the Society for Thermal Medicine, Bethesda, Maryland, U.S.A., (2005).
  39. G. R. ter Haar, and C. Coussios, *International Journal of Hyperthermia*, **23** (2), 89 (2007).
  40. A. Payne, U. Vyas, A. Blankespoor, D. Christensen, and R. Roemer, *International Journal of Hyperthermia*, **26** (2), 198 (2010).



鄭匡善先生為美國猶他大學工學博士，現任財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組研究員。

Kung-Shan Cheng received his Ph.D. in engineering from the University of Utah, Salt Lake City, USA. He is currently a researcher of the Division of Medical Devices, Center for Drug Evaluation.