

DOI 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385

О.К. Курпешев¹, J. van der Zee²**ЛОКОРЕГИОНАРНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ:
МЕТОДИКИ, ТЕРМОМЕТРИЯ, АППАРАТУРА**

1. Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru
2. Онкологический институт Эразмусского медицинского центра, Роттердам, Нидерланды

О.К. Курпешев – д.м.н., зав. отделением локальной и общей гипертермии, член Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO)

J. van der Zee – Ph.D., MD, член Европейского общества терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO) и Европейского общества по гипертермической онкологии (ESHO)

Реферат

Представлен аналитический обзор по основным методикам радиочастотной гипертермии (ГТ), термометрии, характеристикам некоторых гипертермических аппаратов для локорегионарного нагрева. Все способы локорегионарной гипертермии (ЛРГТ) направлены на создание равномерного распределения температуры в опухоли в диапазоне 41–46 °С, без перегрева нормальных тканей. Однако это не всегда достижимо, особенно для глубокорасположенных опухолей, в связи с определенными ограничениями или недостатками, имеющимися в каждой установке. Проведение сеансов ЛРГТ является сложной процедурой, и поэтому гипертермическое лечение остается привилегией крупных онкологических клиник. В силу конструктивных особенностей гипертермических аппаратов, а также неоднородного распределения электромагнитного (ЭМ) излучения в органах и тканях (опухолях) при различных частотах, существуют только общие подходы к проведению ЛРГТ, стандарты лечения отсутствуют. Они должны разрабатываться для конкретного аппарата на основании экспериментальных и клинических исследований. Общей проблемой для всех гипертермических установок является несовершенство контроля температуры. Ее решением в ближайшей перспективе является применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ультразвука (УЗ). Для проведения ЛРГТ глубокорасположенных опухолей в основном используется ёмкостный способ подведения тепла или излучательные аппликаторы с фазированными антенными решетками. Ограничивающим фактором ёмкостной ЛРГТ является перегрев подкожно-жировой клетчатки (ПЖК). ЛРГТ поверхностных опухолей лучше проводить с помощью излучательных аппликаторов, так как при этом методе имеет место оптимальное распределение температуры, и ее воздействию подвергается меньший объем тела больного, по сравнению с ёмкостным способом нагрева. Эффективность излучательного способа нагрева определяется частотой используемого ЭМ-излучения. Однако при этом методе из-за высокого градиента температуры высока вероятность перегрева поверхностных тканей.

Ключевые слова: гипертермия, электромагнитные поля, радиочастотное излучение, ультразвуковое излучение, лазерное излучение, термометрия, гипертермические аппараты, злокачественные опухоли

Поступила: 27.03.2017. Принята к публикации: 12.07.2017

Способы управляемой гипертермии

В онкологии под гипертермией (ГТ) понимают нагрев опухоли в диапазоне 39–46 °С в течение 30–120 мин и более с целью усиления действия лучевой, лекарственной, иммунно- и гормонотерапии опухолей [1–6]. Режим 39–40 °С с продолжительностью 180 мин и более используется при общей ГТ, 41–46 °С с длительностью 30–120 мин – при локорегионарной ГТ (ЛРГТ).

Нагревание опухоли в пределах 46–80 °С называется термотерапией, свыше 80 °С – аблацией, при которых, соответственно, реализуются чисто повреждающий или коагулирующий эффекты высокой температуры.

По способу создания искусственная ГТ может быть эндогенной, возникающей при введении пирогенов в организм, и экзогенной, создаваемой за счет подачи энергии извне. Эндогенная ГТ может быть только общей и неуправляемой, экзогенная – общей, регионарной, локальной и, как правило, управляемой.

По способу доставки энергии экзогенная ГТ подразделяется на кондуктивную и радиационную. В первом случае опухоль греется за счет теплопередачи и теплопереноса кровотоком от нагретых сред, во втором – тепло образуется за счет поглощения энергии внешнего излучения [7].

Кондуктивная ГТ делится на:

- локальную – проводимую с помощью подведения тепла к опухоли извне с использованием нагретого тела или обдувания горячим воздухом;

- перфузионную: интраплевральная, интраперитонеальная, перфузия отдельных органов (печени, конечности, мочевого пузыря);
- общую – гипертермия всего тела, осуществляемая с помощью водяной бани, горячим сухим воздухом или экстракорпоральным нагревом крови.

К радиационной ГТ относится нагрев с помощью электромагнитных (ЭМ) или ультразвуковых (УЗ) волн. По объему нагрева и способу подведения тепла к опухоли ее можно разделить на 3 вида:

- локальная:
 - наружная;
 - внутриволостная;
 - внутритканевая;
- регионарная;
- общая.

Локальная радиационная ГТ проводится в пределах визуально наблюдаемых границ опухоли или границ, определяемых инструментальными методами. В регионарной ГТ предусматривается воздействие на пораженный опухолевым процессом орган в целом, с захватом регионарных лимфоузлов.

Основными требованиями, предъявляемыми к ГТ, являются управляемость температурными режимами и безопасность.

Кондуктивная ГТ имеет один существенный и принципиальный недостаток, заключающийся в ее физической природе, – высокий градиент температуры. По этой причине интраплевральная и интраперитонеальная гипертермия при канцероматозе брюшины

или плевры эффективны при размерах метастазов в пределах 2,5–5 мм [8–11]. Высокий градиент температуры создает высокий риск термического повреждения нормальных тканей: при наружном нагреве – для кожи, орошении полости органа горячим раствором – слизистой оболочки, артериальной перфузии – эндотелия сосудов. В последнем случае высока вероятность и тромбообразования. При перфузионной гипертермии, из-за усиленного отвода тепла из сосудов в окружающую ткань и низкого кровотока в опухоли температура в центре новообразования значительно ниже исходной температуры перфузионного раствора [12, 13]. По этой причине для уменьшения потери тепла при перфузии конечности используется согревающее одеяло [13].

При радиационной ГТ излучение генерирует тепловую энергию непосредственно внутри опухоли [7, 14, 15]. Эффективность ее зависит от характера используемого излучения. При использовании света, лазерного или инфракрасного излучений эффективность нагрева незначительно отличается от кондуктивных методов (глубина нагрева не более 10 мм), хотя имеются некоторые преимущества. При использовании лазерного излучения существует возможность более точной локализации «теплого пятна», и оно способно проникать через прозрачные среды, что позволяет проводить термическую деструкцию опухолей сетчатки глаза. Более эффективный нагрев был получен при использовании УЗ или ЭМ-поля в радиочастотном (РЧ) диапазоне: сверхвысокочастотное (СВЧ), ультравысокочастотное (УВЧ) и высокочастотное (ВЧ) излучения (в работе использована старая классификация радиочастотных волн).

Ультразвук для ГТ в клинике используется редко. В основном применяется высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (high intensity focused ultrasound – HIFU) для термотерапии. Положительной стороной ультразвуковой ГТ (УЗГТ) является малый угол расхождения. Это свойство позволяет сконцентрировать энергию в малом объеме ткани [16]. Однако УЗГТ имеет и ряд недостатков. На границе раздела мышечной и костной ткани отражается до 30 % энергии. Еще меньше энергии проникает в органы с воздушной прослойкой. Поэтому с помощью УЗ излучения практически невозможно провести ГТ опухолей в воздушносодержащих органах: легких, носоглотке, желудочно-кишечном тракте. Следует отметить, что биологические эффекты УЗ не являются чисто тепловыми и в значительной степени связаны с механическими колебаниями молекул.

По способу нагрева радиочастотная гипертермия (РЧГТ) делится на ёмкостную, излучательную и индуктивную. Ёмкостной нагрев осуществляется частотами 3–50 МГц, излучательный – более 40 МГц, индуктивный – УВЧ и ВЧ магнитными полями. Преимуществом магнитных полей является меньший нагрев подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) по сравнению с кожей и мышечной тканью. Однако избирательный нагрев опухолей внутренних органов при этом способе стан-

дартными индуктивными излучателями затруднен по трем причинам: 1) магнитные силовые линии концентрируются непосредственно вокруг витков катушки, и с увеличением расстояния концентрация их резко снижается; 2) вихревые токи, возникающие в тканях с относительно высокой электропроводностью (кожа и мышцы), препятствуют проникновению магнитного поля в глубину ткани; 3) магнитное РЧ-поле не способно проникать под жировой слой глубже 1–2 см [14].

Для характеристики влияния РЧ-поля на организм человека используется показатель плотности потока, измеряемый в Вт/см², и значение удельной поглощенной мощности (УПМ), измеряемый в Вт/кг. Международное название УПМ – Specific Absorption Rate (SAR). Этот показатель характеризует значение поглощенной мощности единицей объема или единицей массы нагреваемой ткани. УПМ зависит от направленности электрического и магнитного компонентов РЧ-излучения [7, 14]. В организме человека и животных поглощение РЧ-поля происходит неоднородно в связи с неодинаковыми диэлектрическими характеристиками тканей. Поэтому каждая частота РЧ-волн для гипертермии опухолей имеет свои преимущества и недостатки. Максимальное поглощение энергии радиоволн происходит в органах и тканях, где содержание воды больше (мышцы и кровь), и, соответственно, в них происходит более выраженный нагрев. В тканях, где содержание воды низкое (костная и жировая ткань), нагрев тканей менее выражен. Наш опыт показывает, что эти ткани повреждаются опосредованно через перегрев надкостницы и надхрящницы, которые содержат больше воды.

При РЧГТ частота излучения и способ нагрева являются основными факторами, определяющими возможности проведения ГТ в оптимальном режиме. Эффективность ее зависит от глубины залегания патологического очага, состояния кровотока в нем и степени развития ПЖК. В этой связи, для достижения терапевтических температурных режимов (40–46 °С) в опухоли выпускают гипертермические установки, работающие в широком диапазоне РЧ-излучения: 2450; 915; 433,94; 40,68; 27,0; 13,56; 8,0 МГц [14].

Преимуществом РЧГТ является возможность концентрации энергии в биомассе (опухоли) с помощью аппликаторов соответствующего размера. Глубина нагрева регулируется выбором частоты. С ростом частоты излучения увеличивается интенсивность поглощения ЭМ-энергии, следовательно, уменьшается глубина ее проникновения в ткани. С помощью различных подходов в значительной степени можно избавиться от указанного недостатка. Первый подход связан с использованием длинноволновых РЧ-излучений, которые позволяют нагревать опухоли локализованные глубоко в тканях. В этом случае, для предотвращения перегрева кожи и ПЖК, можно применить принудительное охлаждение кожного покрова. Второй подход – с индукцией тепла непосредственно в опухоли путем введения игольчатых аппликаторов (внутриканальная ГТ) или ферромагнетиков и с после-

дующим наружным облучением ЭМ полем с частотой 100–800 кГц. Третий подход – с фокусировкой РЧ-энергии в опухоли наружными аппликаторами. Такой эффект может быть достигнут квазиоптической фокусировкой или сложением когерентных РЧ-колебаний, синхронно излучаемых несколькими аппликаторами (фазированные антенные решетки - *phased array systems*). Избирательному повышению температуры в опухоли способствует также особенность кровотока в опухоли. Как правило, опухоль имеет слабый кровоток и, соответственно, низкий уровень теплоотвода. При РЧ-нагреве это обстоятельство приводит к более выраженному накоплению тепла в опухоли, то есть происходит его биологическая «фокусировка» [6, 7, 14].

Таким образом, подбирая частоту РЧ-излучения и создавая адекватные конкретной задаче аппликаторы или системы аппликаторов, можно обеспечить, при наличии водяного охлаждения покровных тканей, необходимый уровень нагрева опухоли почти любой локализации. Однако создание оптимальных аппликаторов для каждой отдельной локализации невозможно. Поэтому одной из основных технических проблем является разработка простых и удобных в эксплуатации аппликаторов (или их систем), которые позволяли бы охватывать максимально возможное количество клинических ситуаций [14].

При нагревании опухолей, расположенных на глубине до 6–8 см, особых проблем не возникает. Необходимый режим гипертермии достигается благодаря применению аппликаторов излучательного типа от гипертермических установок, генерирующих СВЧ-излучение в диапазоне 300–915 МГц с принудительным охлаждением кожи.

Более высокая частота СВЧ-излучения (2450 МГц) используется редко из-за низкой проникающей способности и опасности появления стоячих волн на границе раздела тканей кожа – ПЖК – мышцы, что повышает риск термического повреждения здоровых тканей [6, 7, 17]. Тем не менее, по сравнению с емкостными аппликаторами наилучшее распределение температуры при ГТ поверхностных опухолей получено при использовании аппликаторов излучательного типа, особенно многопозиционных [18, 19].

Нагрев более глубоко расположенных опухолей остается одной из важных проблем гипертермической онкологии. Для этих целей в различных клиниках используются длинноволновые РЧ-излучения (УВЧ, ВЧ). В этих случаях используют несколько емкостных или синхронно излучающих аппликаторов. Как показывает практика, при ГТ с помощью емкостных аппликаторов из-за высокого риска развития ожогов в ПЖК не всегда удается достичь терапевтического режима в опухолях. Это связано с тем, что ПЖК представляет собой высокоомный участок последовательной цепи, где выделяется большее количество тепла (в 7–10 раз больше, чем в мышечной ткани). При этом тепло, в силу низкой теплопроводности и плохого кровоснабжения жировой ткани, плохо рассеивается [20]. В таких случаях, одним из широко используемых методов, позво-

ляющих достичь гипертермических уровней температур в опухоли у больных с выраженной ПЖК, является охлаждение кожи до 5–10 °С за 10–20 мин до начала и в течение всего сеанса гипертермии. Brezovich I.A. считает, что при толщине ПЖК до 5 мм при емкостном нагреве температура охлаждающей жидкости должна быть около 5 °С, но при толщине более 1 см даже такое охлаждение не приносит желаемого результата [20].

Moon C.W. et al. [21], Tanaka Y. et al. [22] при толщине ПЖК до 2 см гипертермический режим в опухолях внутренних органов обеспечивали путем охлаждения кожи циркулирующей в аппликаторе водой с температурой 7–10 °С. Однако этого невозможно было достичь при толщине ПЖК свыше 2,5 см. В целом у 4,7 % пациентов развивались термические некрозы ПЖК. Более простым, но несколько неудобным методом нагрева больных с выраженной ПЖК является расположение емкостных аппликаторов с некоторым смещением их относительно друг друга по горизонтали. При таком методе ЭМ-поле проникает в ПЖК под углом 15–20 градусов. Решением этой проблемы явилась разработка конструкции емкостного аппликатора, при которой разнополярные кольцевые или плоские электроды располагались в одной плоскости компланарно [14]. При таком расположении электродов в большей части зоны нагрева вектор электрического поля параллелен границам раздела тканей, и, соответственно, тепловыделение в жировой ткани оказывается существенно меньше, чем в мышечной. Компланарные гибкие микрополосковые аппликаторы для 40,68 МГц (КГМА-40) при водяном охлаждении поверхности ткани обеспечивают глубину терапевтического нагрева (ГТН) до 10 см. При использовании двух когерентно работающих аппликаторов КГМА-40, расположенных с двух сторон нагреваемого объема, ГТН может быть значительно увеличена.

В табл. 1 представлена краткая характеристика основных технологий ГТ по обзорным данным Шорт Дж. Г., Тернер П.Ф. [7] и дополненная нами.

Термометрия

Термометрический контроль необходим для получения информации об абсолютном значении температуры в нагреваемом объеме ткани, а также для «визуализации» зоны нагрева, с целью подвода оптимальной мощности РЧ-энергии в мишень и правильного расположения излучателя. На современном этапе развития ГТ в основном используется прямая инвазивная термометрия, которая дает возможность контролировать нагрев в реальном времени. Только в нескольких центрах Европы и США контроль температуры осуществляются дистанционно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Особые трудности при термометрии возникают в интенсивном РЧ-поле, они обусловлены взаимодействием его с металлическими элементами измерительных систем. Металлические проводники, соединяющие термочувствительные элементы (термопары, терморезисторы, полупроводниковые датчики) с из-

Таблица

Методики гипертермии и способы ее создания

Объем ГТ	Способы создания ГТ	Примечания
Локальная	Ультразвук: – наружная – внутрисполостная	Наилучшая фокусировка. Проблемы – отражение на границе тканей, перегрев костей.
	СВЧ-излучение: – наружная – внутрисполостная – внутритканевая	Отражение на границе тканей и ограниченная глубина нагрева: при наружной ГТ для 915 МГц – 2–4 см, 434 МГц – 4–6 см, внутрисполостной – 1–2 и 2–3 см соответственно. При внутритканевой ГТ необходимо вводить иглы-аппликаторы через каждый 1 см.
	Горячий воздух, свет, инфракрасное излучение	Ограниченная глубина нагрева до 1,0 см.
	УВЧ-, ВЧ-излучение (ёмкостная связь – классическая)	Проблемы – ожоги кожи и ПЖК, необходимость нагрева большего объема ткани.
Регионарная	УВЧ-, ВЧ-излучение (ёмкостная связь – классическая)	Глубина нагрева до 20–22 см. Проблемы – ожоги кожи и ПЖК, невозможность регулировки мощности излучения от каждого электрода в отдельности.
	УВЧ-излучение (ёмкостная связь – копланарная)	Меньший нагрев ПЖК. Ограниченная глубина нагрева до 10 см.
	УВЧ, ВЧ, индуктивная связь	Ограниченная глубина нагрева до 8 см.
	Радиочастотная многопозиционная антенная фазированная решетка	Дороговизна аппаратуры и трудоемкость процедуры.
	Перфузия отдельного органа	Хирургическая процедура. Ограниченная глубина нагрева до 5 мм.
	Водяная баня	Применима только для конечностей.
Общая	Орошение полости органа горячим раствором	Ограниченная глубина нагрева до 5 мм и область применения.
	1. Инфракрасное излучение, горячий воздух, свет.	Медленный подъем температуры из-за кондуктивного нагрева, ограниченный доступ к больному, трудность контроля распределения температуры по всему организму.
	2. Водяная баня	
	3. «Скафандр» с горячей водой	
	4. Камера с горячим воздухом + СВЧ-облучение	
	5. ВЧ-излучение (13,56 МГц)	Неравномерность нагрева всего организма.
	6. Экстракорпоральный нагрев крови	Хирургическая процедура, возможно повреждение эндотелия сосудов.

мерительными приборами, выступают приемными антеннами электромагнитной энергии, что приводит, с одной стороны, к разогреву термодатчика, с другой – создает трудно подавляемые наводки (помехи) на измерительную аппаратуру. Эти обстоятельства приводят к большим погрешностям и зачастую затрудняют измерение температуры. Помехи можно исключить, если при линейно поляризованном поле излучения ориентировать датчик перпендикулярно вектору электрического поля, но в клинических условиях это не всегда осуществимо.

Надежные показания от термодатчиков можно получить разными способами. Первый способ – замер температуры производить при кратковременном выключении источника высокочастотного поля. В АО НПП «Исток» им. А.И. Шокина разработаны установки серии «Яхта», генераторы которых работают в импульсном режиме, при котором измерение температуры осуществляется автоматически между импульсами. Второй способ – использование диэлектрических световодов с невозмущаемыми в ЭМ-поле датчиками на основе оптоволоконной технологии или с высоким содержанием графита – термозонд Боумана [23].

Использование инвазивных методов контроля температуры сопровождается и некоторыми методическими погрешностями. Во-первых, не всегда удается ввести термодатчик в нужный участок опухоли, во-вторых, в опухоли имеет место широкий разброс температуры, что затрудняет выбор режима нагрева. Температура в опухоли обычно неоднородна даже при отсутствии теплового воздействия, а при РЧГТ неоднородность значительно возрастает и может достигать 3–5 °С и выше. Существенную роль в этом играют различия в кровотоке, электропроводности и теплопрово-

дности тканей в центральных и периферических зонах опухоли. Поэтому при внутритканевой термометрии возможны ошибки, связанные с выборочным измерением температуры. Этот недостаток минимизируется расположением в одном инвазивном термодатчике от 3 до 6 термоизмерительных элементов, что позволяет производить съём температуры с нескольких точек опухоли, то есть получать профиль температуры в нагреваемом объеме.

В последние годы активно разрабатываются методы бесконтактной термометрии с использованием МРТ или УЗ-излучения. На практике эта идея осуществлена фирмой BSD, которая создала гибридный комплекс, состоящий из гипертермической установки BSD-2000 и МРТ-сканера [24]. Исследования на этих гибридных системах пока ведутся только в нескольких клиниках США и Европы. Ультразвуковая термометрия пока не вышла за рамки экспериментальных исследований [25].

Для стандартизации уровня нагрева опухоли условно принят параметр, определяющий дозу тепла при 43 °С – СЕМ 43 °С T₉₀ (Cumulative Equivalent Minutes at 43 °С 90 % of tumor) – кумулятивное время в минутах, в течение которого температура в 90 % объема опухоли равна или превышает 43 °С. Эквивалентная доза тепла при нагревании опухоли при других температурно-экспозиционных режимах определяется по формуле: СЕМ 43 °С = tR^(43-T), где СЕМ 43 °С является кумулятивной дозой, эквивалентной в минутах при 43 °С, t – продолжительность лечения, T – средняя температура в течение нагрева, R – изодозная константа, определенная в эксперименте (R = 0 для T < 39 °С, R = 0,25 для 39–43 °С и R = 0,5 при температуре > 43 °С). Также можно использовать максимальные (T_{макс}), мини-

мальные ($T_{\text{мин}}$) и средние ($T_{\text{ср}}$) показатели температуры в опухоли. Пороговой дозой для развития некроза мышц является 240 СЕМ 43 °С. Эта доза тепла достигается при нагревании до 45 °С в течение 60 мин [26]. De Bruijne M. et al. при ретроспективном исследовании показали, что после поправки на размер опухоли, термальная доза СЕМ 43 °С T_{90} не коррелирует с клиническим эффектом [27]. Скорее всего, это связано с широким разбросом температуры в объеме опухоли и, соответственно, с неточным расчетом термодозы из-за недостаточного количества внедренных в опухоль термодатчиков. Таким образом, расчет СЕМ 43 °С T_{90} затруднителен при каждом клиническом случае.

Аппаратура

К настоящему времени разработано свыше двух десятков различных видов аппаратов для ГТ, генерирующих электромагнитное или ультразвуковое излучение. В клинической практике в основном используются установки, генерирующие РЧ-излучение. Наиболее активно разработка ГТ-установок ведётся в России, США, Японии и Италии, в последние годы – в Китае. В зависимости от частоты излучения и типа аппликаторов, одни аппараты предназначены для нагрева поверхностных опухолей, другие – глубокорасположенных, третьи – для внутрисполостной или интратканевой ГТ. Важной составной частью гипертермических установок, определяющей эффективность нагрева опухоли, является аппликатор. У всех гипертермических установок он имеет схожие конструкции и состоит из излучателя или электрода, на рабочей поверхности которых расположен болюс для циркуляции воды. Часть болюса, обращенная к поверхности тела, имеет эластичную мембрану. Циркулирующая в болюсе вода выполняет несколько функций: 1) является элементом согласования волновых сопротивлений между излучателем и биологической тканью, 2) концентрирует РЧ-поле, 3) охлаждает прилегающие к аппликатору кожу или слизистую оболочку, что позволяет переносить температурный максимум в более глубокие слои нагреваемых тканей, 4) уменьшает неровности рельефа нагреваемой зоны.

Для равномерности нагрева неглубоко расположенных опухолей большей площади разработаны многопозиционные наружные аппликаторы.

Установки для локорегионарной ГТ по способу нагрева делятся на 3 типа: излучательные, ёмкостные и индуктивные.

Установки серии «Яхта». В России, в НПО «ИСТОК» разработаны 4 вида гипертермических аппаратов этой серии: Яхта-2 (2450 МГц), Яхта-3 (915 МГц), Яхта-4 (434 МГц) и Яхта-5 (40,68 и 13,56 МГц). В клиниках в основном используются Яхта-3, Яхта-4 и Яхта-5. Установки Яхта-3 и Яхта-4, в отличие от своих зарубежных аналогов, снабжены аппликаторами не только для наружной, но и внутрисполостной гипертермии, поэтому имеют более широкий диапазон применения. Методики ЛРТГ для лечения больных с различными

опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями на данных установках представлены в монографии и методических рекомендациях [28, 29].

Установка «Яхта-3». В комплекте имеются 5 наружных аппликаторов, которые имеют прямоугольную форму размерами 35×40, 80×70, 130×100, 150×130 и один округлый диаметром 150 мм. В набор внутрисполостных аппликаторов входят излучатели 7 видов, различающиеся по диаметру, углу раскрытия (циркулярные, направленные) и по длине зоны нагрева. Внутрисполостные аппликаторы с циркулярным нагревом (6 шт.), предназначенные для ГТ рака прямой кишки, имеют диаметры 7, 10 и 15 мм с длиной зоны нагрева 40 или 80 мм для каждого из них. Один внутрисполостной аппликатор с направленным излучением диаметром 18 мм и длиной зоны нагрева 40–50 мм предназначен для ГТ предстательной железы через прямую кишку (при раке предстательной железы, простатите, аденоме). Установка обеспечена 3-канальной термометрической системой, в которой предусмотрена автоматическая поддержка установленной оператором температуры. Прямая термометрия в опухоли проводится с помощью игольчатых и катетерных гибких полупроводниковых датчиков.

Установка «Яхта-4». В комплекте имеются 5 гибких наружных аппликаторов размерами 80×200; 150×160; 220×300; 210×200; 210×300 мм. Следует отметить, что гибкость аппликатора позволяет охватывать цилиндрические части тела (конечности). В этом случае возникает эффект квазиоптической фокусировки ЭМ-поля, что дает возможность создавать терапевтический нагрев на глубину до 8 см [13]. В набор внутрисполостных аппликаторов (7 шт.) входят излучатели нескольких видов, различающиеся по диаметру, углу раскрытия (циркулярные, направленные) и по длине зоны нагрева. Внутрисполостные аппликаторы с циркулярным нагревом (6 шт.) предназначены для ГТ рака прямой кишки и имеют диаметры 7, 10 и 15 мм, с длиной зоны нагрева 80 и 150 мм. Один внутрисполостной аппликатор с направленным излучением диаметром 18 мм и длиной зоны нагрева 40–50 мм предназначен для ГТ предстательной железы через прямую кишку (рак предстательной железы, простатит, аденома). Кроме того, по заказу изготавливается многопозиционный гибкий аппликатор для ГТ рака молочной железы и других опухолей. Установка обеспечена 3-канальной термометрической системой. Прямая термометрия в опухоли проводится с помощью игольчатых и катетерных гибких полупроводниковых датчиков. При этом в одном датчике могут находиться до 6 термоэлементов, что позволяет снимать температуру с 6 точек опухоли. Установка имеет программное обеспечение для теоретического расчета распределения температур в опухоли.

Установка «Яхта-5» является многофункциональным комплексом для локальной, регионарной и общей гипертермии. В мире аналогичных установок нет. Локорегионарный нагрев осуществляется с по-

мощью генератора, работающего на частоте 40,68 МГц, общий – 13,56 МГц. Для ЛРГТ к установке прилагаются по 2 индуктивных (размерами 130×140 и 180×180 мм) и гибких компланарных аппликатора (размерами по 200×300 мм). Термометрия осуществляется игольчатыми и гибкими полупроводниковыми датчиками. Преимуществом этой установки является особенность конструкции индуктивных и компланарных электродов, которая позволяет нагревать опухоли на глубине до 60–150 мм без перегрева ПЖК [13]. Более глубокий нагрев можно проводить с помощью двух компланарных аппликаторов, располагая их синфазно друг против друга.

Установка Alba (434 МГц) выпускается в Италии. В отличие от российского гипертермического аппарата «Яхта-4», имеющего сходные физико-технические характеристики, она предусматривает только наружный нагрев. Прямая термометрия в опухоли проводится с помощью игольчатых и гибких терморезисторных датчиков.

Установки серии BSD разработаны компанией Ругехар (США). Наибольшее распространение получили модели BSD-500 и BSD-2000.

Установка BSD-500 (915 МГц) обеспечивает нагрев с помощью наружных и внутритканевых аппликаторов. Аппликаторы для наружного нагрева имеют прямоугольную форму и представлены 3 размерами: 40×50, 90×120, 180×240 мм. Кроме того, имеется многопозиционный гибкий аппликатор (a flexible multi-antennae applicator) для ГТ поверхностных опухолей. Установка обеспечена 8-канальной термометрической системой, и в ней предусмотрена автоматическая поддержка температуры.

Установка BSD-2000 (70–120 МГц) предназначена для нагрева глубокорасположенных опухолей. Для этого имеется 3 типа устройств в виде круглого или овального кольца. В каждое из них вмонтировано по 8 аппликаторов излучательного типа. Устройства работают по принципу кольцевых фазированных антенн, где выход РЧ-излучения из каждого канала можно регулировать для создания максимальной мощности в опухоли без чрезмерной тепловой нагрузки на кожу. Устройство диаметром 60 см используется для нагревания туловища взрослого человека, 40 см – для лечения детей, 30 см – для конечностей. По мнению разработчиков, особенность конструкции установки BSD-2000 состоит в том, что аппликаторы излучательного типа исключают чрезмерный перегрев ПЖК. Однако, учитывая разнородность по электрическим свойствам тканей, а также соизмеримость длины волны излучения (2,5–4 м) и размеров аппликаторов с размерами тела пациента и нагреваемым объемом, фокусировка температуры в опухоли практически невозможна. Хотя, по данным Van Rhoon G. C. et al. [30], при исследовании на фантоме действительно была получена фокусировка излучения. Но здесь надо учитывать, что использованный фантом, в отличие от тела челове-

ка, был более однородным, что значительно облегчало фокусировку излучения.

Для измерения температуры в опухоли используется изготовленный из графита и, соответственно, невозмущаемый в ЭМ-поле термодатчик Боумана.

Измерение температуры в опухолях внутренних органов при работе на BSD-2000, как и на любых других гипертермических установках, трудно выполнимо. Решением проблемы при ГТ рака мочевого пузыря, прямой кишки и шейки матки для некоторых исследователей являлось введение катетеров с несколькими термодатчиками в просвет органов [31]. Датчики в этих случаях располагались на поверхности слизистых оболочек и опухоли. Наличие горячих точек авторы определяли не только по температуре, но и жалобам пациента на болевые ощущения. Средние уровни температур в прямой кишке и мочевом пузыре составляли 40,5–40,8, во влагалище – 39,8–40,1 °С.

Необходимо отметить, что при таком способе нагрева (излучательном), РЧ-излучение, проходя через кости, может вызвать перегрев надкостницы с последующим развитием остеонекроза. Об этом свидетельствуют результаты исследований Balzer S. et al. [32]. По их данным, из 72 больных с опухолями органов малого таза, подвергшихся регионарной ГТ на BSD-2000 в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией, у 7 (9,7 %) развился аваскулярный остеонекроз. При этом в 2 случаях его наблюдали у больных, не подвергшихся ЛТ, что свидетельствует о чисто термическом повреждении костей. Подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что частота развития остеонекроза, как ни парадоксально, повышалась с уменьшением температурной дозы в опухоли. При $SEM43T_{90} > 10$ мин остеонекроз развился у 1 (3,4 %) из 29, тогда как при $SEM43T_{90} < 10$ мин – у 6 (14,6 %) из 41 пациентов ($p > 0,05$). Такое увеличение частоты остеонекроза с уменьшением дозы тепла в опухоли можно объяснить только неравномерным распределением температуры в нагреваемом регионе, то есть температура в опухоли была меньше, чем в некоторых участках нормальных тканей, в том числе и костях таза. В других исследованиях подобные осложнения не были отмечены [33].

Чтобы преодолеть трудности термометрии, в последние годы данная установка совмещена с МРТ (BSD-2000+МРТ), которая с помощью специальной программы позволяет дистанционно оценивать температуру в нагреваемой области в режиме on line. Однако и здесь не ясно, насколько соответствуют показания МРТ реальной температуре в опухоли. По некоторым данным, погрешность измерения температуры при этом методе в среднем может варьировать от 0,6 до 0,9 °С [34, 35].

Таким образом, гипертермическая установка BSD-2000 предназначена для регионарного нагрева. Эффективный контроль температуры в различных участках нагреваемого объема возможен при работе с гибридной системой BSD-2000+МРТ. Руководство по оптимизации планирования лечения на этой установ-

ке представлено в работах Bruggmoser G. et al. [36] и Kok H. P. et al. [37].

Установка Thermotron RF-8 (8 МГц) разработана в Японии и является первой установкой в мире, работающей по принципу классического ёмкостного нагрева с использованием 6 пар круглых электродов-аппликаторов размерами от 70 до 300 мм. Широкий набор аппликаторов позволяет проводить локальный и регионарный нагрев. Лечение больного производится на специальном процедурном столе в горизонтальном положении. Смещение пары аппликаторов по отношению к больному происходит синхронно в одной плоскости. Термометрия проводится гибкими или игольчатыми 1–4-элементными терморезисторными датчиками. Необходимо отметить, что болюс полностью закрывает нагреваемую площадь тела, а температуру циркулирующей жидкости в нем можно снижать до 5 °С, что позволяет эффективно охлаждать кожу больного. Тем не менее, обширные термометрические исследования на этой установке, проведенные в первые годы его клинического применения в Японии (1980–90), показали, что имеется высокий риск развития ожога кожи и ПЖК. По этой причине достижение гипертермического режима в опухолях внутренних органов на этой установке не всегда возможно. Исследования Narima et al. [38] показали, что при ГТ больных раком шейки матки максимальная температура в опухоли колебалась в пределах 40,1–44,6 °С, средняя – 39,6–42,5 °С с СЕМ 43°T₉₀ равной 3,8 мин.

Результаты рандомизированного мультицентрового исследования по термолучевой терапии рака шейки матки показали, что из четырех онкологических центров только в двух из них в опухоли была достигнута температура выше 41 °С, в одном – 40,2–40,6 °С, и еще в одном она варьировала в диапазоне 37,5–39 °С [39]. Следует отметить, что в данное исследование были включены больные с толщиной ПЖК до 3 см. В другом исследовании у 17 больных раком прямой кишки температура в опухоли достигала от 38 до 44 °С (в среднем 41 °С). Низкие уровни ее наблюдали у больных с выраженной ПЖК [40]. Более оптимистичные данные на этой установке были получены при ГТ опухолей печени, поджелудочной железы и легких. При лечении 173 больных с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени минимальная температура в опухоли в среднем составила 40,1 ± 0,2 °С, максимальная – 41,2 ± 0,2 °С, в паренхиме – 39,6 ± 0,2 °С [41]. При ГТ метастазов колоректального рака в печень и толщине ПЖК не более 2 см уровень температуры в опухолях колебался от 40 до 44 °С [42]. В последних двух исследованиях достижение гипертермического режима зависело от объема опухоли и толщины ПЖК. По данным Ohguri et al., при ГТ рака легких температура в пищеводе варьировала от 39 до 48 °С и зависела от размера грудной клетки и толщины ПЖК [43]. Yoshida et al. при ГТ 24 больных раком поджелудочной железы у 15 (62,5 %) достигли температуры в опухоли выше 42 °С [44].

Установка «Супертерм ЭП-40» является комплексом для локальной и регионарной УВЧ-гипертермии опухолей, разработанный в России Государственным космическим научно-производственным центром им. М.В. Хруничева. Нагрев осуществляется также классическим ёмкостным способом с использованием 10 пар электродов разной формы (круглые, прямоугольные). Термометрия проводится с помощью оптоволоконных термодатчиков. По физико-техническим и функциональным характеристикам установка не уступает, а по некоторым показателям даже превосходит аппарат Thermotron RF-8. В частности, в отличие от установки Thermotron RF-8, смещение аппликаторов по отношению к больному происходит в 2 плоскостях, и в каждой плоскости они могут дополнительно смещаться независимо друг от друга в 2 направлениях. Также к комплексу придается специальное кресло для нагрева опухолей головы и шеи в сидячем положении больного.

Несмотря на совершенство аппликаторов и системы охлаждения, при которой кожу можно охлаждать до 10 °С, гипертермия на этой установке, как и при любом ёмкостном методе нагрева, сопровождается перегревом ПЖК, что не всегда позволяет достичь режима гипертермии в глубокорасположенных новообразованиях, особенно в опухолях органов малого таза. При лечении нами 11 больных раком прямой кишки и шейки матки с ПЖК менее 2 см максимальная температура в просвете и внутри опухоли только у 2 (18 %) пациентов была выше 41 °С, у 3 (27 %) колебалась в пределах 40–40,7 °С, у 6 (54 %) – 39,4–39,9 °С. Таким образом, у более чем половины больных не был достигнут даже минимальный гипертермический режим. Ограничивающим фактором для достижения необходимой температуры в опухоли являлось чувство жжения на коже промежности и под электродами-аппликаторами, в связи с чем на этой установке дальнейшие исследования по гипертермии на опухолях данной локализации сочли нецелесообразным. Вместе с тем, при ГТ области головы, шеи и конечностей достигается хорошее согласование излучения с биообъектом и необходимый температурный режим в опухоли. Методики локальной и локорегионарной гипертермии опухолей различных локализаций на данной установке представлены в монографии и методических рекомендациях [28, 29].

Несмотря на то, что комплекс в клинических испытаниях показал высокие технические характеристики, надежность работы и был одобрен Минздравом РФ (регистрационное удостоверение № 98/72 РФ от 25.11.1998), он не был запущен в серийное производство.

Установка Synchronotherm (13,56 МГц), разработана в Италии. Нагрев осуществляется классическим ёмкостным методом. К установке прилагаются 3 пары круглых аппликаторов диаметрами 120, 230 и 260 мм. Выходная мощность составляет 1200 Вт. Важным недостатком является крепление аппликаторов с помощью бандажа. Это обстоятельство создает трудности при введении термодатчика в опухоль и мешает визу-

альному контролю уровня заполнения аппликатора охлаждающей жидкостью. В доступной литературе мы не нашли данных о результатах термометрии у онкологических больных на этой установке.

Установка Alba 4D. В 2014 г. на выставке в Турине была представлена 4-электродная гипертермическая установка, работающая на частоте 70 МГц по принципу фазированной излучательной антенной решетки подобно BSD-2000. Сведения о результатах применения данной установки в клинике еще отсутствуют.

Установка Celsius TCS (13,56 МГц) – разработана в ФРГ и предназначена для классического ёмкостного способа нагрева. В отличие от установок Thermotron RF-8 и «Супертерм ЭП-40» является маломаневренной и значительно уступает им по функциональным характеристикам. Из пары электродов только один (верхний) может перемещаться с помощью кронштейна в горизонтальном и вертикальном направлениях. Нижний электрод перемещается только горизонтально и дискретно, путем перестановки вручную из одного разъема в другой. Таким образом, электроды по отношению к телу пациента могут располагаться только вертикально, горизонтальное расположение не предусмотрено. Главный недостаток установки состоит в конструкции аппликаторов, а именно, в большой толщине и жесткости мембраны болюса, что значительно снижает теплообмен между кожей и циркулирующей в нем водой. Кроме того, во время лечения под давлением циркулирующей воды мембрана приобретает выпуклую форму, что уменьшает площадь соприкосновения аппликатора с телом пациента. В этом случае ЭМ-энергия концентрируется в основном под участком соприкосновения аппликатора с телом пациента, что обуславливает высокий градиент температуры по глубине нагреваемого объема. Разработчики Celsius TCS рекомендуют пользоваться табличными данными, где рекомендованы параметры мощности излучения и длительность процедуры ГТ для опухолей различных локализаций. В основу были взяты экспериментальные данные Noh J.M. et al. [45], проведенные на свиньях. По их данным, при нагревании печени наркотизированных свиней температура в печени повысилась в среднем на 2,7 °С от исходного к концу 60-минутного воздействия. В доступной литературе мы не нашли каких-либо клинических исследований, обосновывающих табличные данные.

По нашему опыту работы на подобных установках («Супертерм ЭП-40», Thermotron RF-8), приведенные в таблицах мощности излучения недостаточны для ГТ опухолей внутренних органов. Данные термометрии, полученные при ГТ больных раком прямой кишки в одном из онкологических диспансеров России на установке Celsius TCS, были схожи с результатами исследований Noh J.M. et al. [45]. При воздействии на область малого таза РЧ-излучением при мощности от 60–80 до 130–150 Вт, согласно рекомендованным табличным данным, температура в просвете опухоли достигла 38–38,5°С только на 40–50 мин после начала ГТ.

Дальнейшее повышение мощности излучения было невозможно из-за появления у больного ощущения жжения на коже. Таким образом, используемые температурно-экспозиционные режимы ГТ на этой установке явно недостаточны для достижения радио- или химиомодифицирующего эффекта ГТ. Для получения при этих режимах такого же термосенсибилизирующего эффекта, как и при 41°С с продолжительностью 60 мин, требуется увеличение времени воздействия до 4 и более часов, что практически не осуществимо из-за необходимости нахождения больного без движения на такое продолжительное время.

Другой недостаток установки обусловлен программным обеспечением процедуры ГТ. Она предусматривает установку режима воздействия РЧ-полем на опухоль в начале лечения (согласно табличным данным), но возможность регулирования мощности в процессе сеанса отсутствует. Поэтому в случае появления у больного дискомфорта или других нежелательных явлений изменить уровень подаваемой мощности РЧ-излучения в процессе сеанса уже невозможно. В этом случае требуется переустановка режима лечения заново.

Установка Oncotherm (13,56 МГц) разработана в Венгрии. Первоначально разработчики аппарата на российском рынке продвигали его как гипертермический аппарат, позволяющий нагревать глубоко расположенные опухоли. Однако в дискуссиях различного уровня удалось убедить разработчиков, что установка не может создавать режим гипертермии в глубоко расположенных опухолях. Это связано с тем, что один электрод является активным (размерами 100–200 мм) и может перемещаться горизонтально, другим электродом (пассивным) является сама кушетка. Таким образом, нагрев глубоко расположенной опухоли локально осуществить невозможно, так как РЧ-излучение рассеивается по всему телу больного. В этом случае резко возрастает градиент температуры по глубине нагреваемого объема, что создает высокий риск развития ожогов кожи и ПЖК. В настоящее время разработчики рекламируют аппарат, как оказывающий действие на опухоль модулированными ЭМ-полями, со слабым компонентом теплового воздействия. По нашему мнению, при ГТ опухолей внутренних органов на этой установки температурный компонент может отсутствовать полностью или не превышать 38 °С, что не является гипертермическим режимом.

Разработка гипертермических установок в Китае. В разработке гипертермических установок в этой стране ведется несколькими компаниями: NY SenMo, ZD, ZRL, NRL, MoreStep и др. На собственном рынке и на рынке Юго-Восточной Азии ими были представлены аппараты нескольких видов для СВЧ-гипертермии и установки, основанные на ёмкостной системе нагреве. В последние годы появилась 4-электродная гипертермическая установка. Однако принцип работы этой установки пока нам не известен.

Заключение

Ввиду сложности проведения процедуры, гипертермическое лечение остается привилегией крупных онкологических клиник [1–6, 29, 33, 38, 46–53]. Основным принципом ГТ является создание относительно равномерного распределения температуры в опухоли без перегрева нормальных тканей. Различные гипертермические установки и способы ГТ имеют определенные недостатки.

1. Разнообразные способы ГТ не всегда обеспечивают равномерное распределение температуры в нагреваемом объеме или достижение гипертермического режима в глубокорасположенных опухолях, вследствие чего высока вероятность получения ожогов или усиления лучевых реакций и осложнений.

2. Общей проблемой для всех гипертермических установок является несовершенство контроля температуры. Ее решением в ближайшей перспективе является применение для этих целей магнитно-резонансной томографии или ультразвука.

3. Для проведения ГТ глубокорасположенных опухолей в основном используется ёмкостный способ подведения тепла или излучательные аппликаторы с фазированными антенными решетками. Ограничивающим фактором ёмкостной ГТ является перегрев подкожно-жировой клетчатки.

4. ГТ поверхностных опухолей лучше проводить с помощью излучательных аппликаторов. При таком методе нагрева, по сравнению с ёмкостным, тепловому воздействию подвергается меньший объем тела больного и происходит более равномерное распределение температуры по площади. Вместе с тем, при излучательном методе ГТ на частотах 915–2450 МГц высока вероятность перегрева поверхностных нормальных тканей.

Таким образом, вследствие многообразия способов подачи и особенностей распределения ЭМ-энергии в нагреваемом объеме в зависимости от частоты излучения, существуют только общие подходы к проведению ГТ, стандарты лечения отсутствуют. Такие стандарты должны разрабатываться для конкретного аппарата на основании экспериментальных и клинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курпешев О.К., Павлов В.В., Шкляев С.С. Эффективность локальной гипертермии при химиотерапевтическом и/или лучевом лечении лимфомы Ходжкина // Сибирский онкол. ж. 2013. Т. 58. № 4. С. 28–30.
2. Курпешев О.К., Андреев В.Г., Панкратов В.А. и соавт. Сравнительные результаты консервативной химиолучевой и термохимиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60. № 5. С. 602–606.
3. Maluta S. J., Omano M., Dall'oglio S. et al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum // Int. J. of Hyperthermia. 2010. Vol. 26. № 2. P. 108–117.
4. Van der Zee J., De Bruijne M., Mens J.W.M. et al. Reirradiation combined with hyperthermia in breast cancer recurrences: Overview of experience in Erasmus MC // Int. J. Hyperthermia. 2010. Vol. 26. № 7. P. 638–648.

5. Canters R.A.M., Paulides M.M., Franckena M.F. et al. Implementation of treatment planning in the routine clinical procedure of regional hyperthermia treatment of cervical cancer: An overview and the Rotterdam experience // Int. J. Hyperthermia. 2012. Vol. 28. № 6. P. 570–581. DOI:10.3109/02656736.2012.675630.
6. Pang C.L.K. Hyperthermia in Oncology. – Guangzhou University of Chinese medicine. CRC Press. Tylor & Francis Group. 2016. 353 p.
7. Шорт Дж.Г., Тернер П.Ф. Применение физической гипертермии для лечения злокачественных новообразований. – ТИИЭР. 1980. Т. 68. С. 157–169.
8. El-Kareh A.W., Secomb T.W. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance // Neoplasia. 2004. № 6. P. 117–127.
9. González-Moreno S., González-Bayón L.A., Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique // World J. Gastroint. Oncol. 2010. Vol. 2. № 2. P. 68–75.
10. Mi D.H., Li Z., Yang K.H. et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Int. J. Hyperthermia. 2013. Vol. 29. № 2. P. 156–167.
11. Stehlin J.S., Giovanna B.C., Gutierrez A.E. et al. 15 year's experience with hyperthermic perfusion for treatment of soft tissue sarcoma and malignant melanoma of the extremities // Hypert. Radat. Ther. : Chemother. Treat. Cancer. 18th Annual Cancer Symposium. – Basel: 1984. P. 177–182.
12. Klicks R.J., Vrouenraets B.C., Nieweg O.E., Kroon B.B.R. Vascular complications of isolated limb perfusion // Eur. J. Surg. Oncol. 1998. Vol. 24. P. 281–291.
13. Klausner J.M., Lev-Chelouche D., Meller I. et al. Isolated limb perfusion in the treatment of advanced soft-tissue sarcomas // In: Musculoskeletal Cancer Surgery: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases. Ed. Malawar M.M., Sugarbaker P.H. –New-York, Boston, Dordrecht, London, Moscow. Kluwer Academic Publishers. 2004. P. 75–84.
14. Гельвич Э.А., Мазохин В.Н. Технические аспекты электромагнитной гипертермии в медицине // Медицина и биотехнология. 1998. № 1. С. 37–47.
15. Штемлер В.М., Колесников С.В. Особенности взаимодействия электромагнитных полей с биообъектами // Физиология человека и животных. Т. 22. – М.: Медицина. 1978. С. 9–67.
16. Corry P.M., Barlogie B., Tilchen E.J., Armour E.P. Ultrasound induced hyperthermia for of human superficial tumors // Int. J. Radiat. Oncol., Biol. and Phys. 1982. Vol. 8. № 9. P. 1225–1229.
17. Rossmann C., Haemmerich D. Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures // Crit Rev. Biomed. Eng. 2014. Vol. 42. № 6. P. 467–492.
18. Kok H. P., Crezee J. A comparison of the heating characteristics of capacitive and radiative superficial hyperthermia // Int. J. Hyperthermia. 2017. Vol. 33. № 4. P. 378–386. DOI: 10.1080/02656736.2016.1268726.
19. Trefná H. D., Crezee H., Schmidt M. et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. Int. J. of Hyperthermia. 2017. Vol. 33. № 4. P. 471–482. DOI: 10.1080/02656736.2016.1277791.
20. Brezovich I. A. Heating of subcutaneous fat in localized current field hyperthermia with external electrodes // Med. Phys. 1979. Vol. 6. № 4. P. 352–361.
21. Moon C.W., Yum H.Y. Results of hyperthermia in combination of radiation and/or chemotherapy for locally advanced gastric cancer // Proc. Int. Congress on Hyperthermic Oncol., 7th. – Roma: 1996. Vol. 2. P. 40–42.

22. Tanaka Y., Kawamori J., Shimada T. et al. Clinical experience with RF-capacitive heating in the treatment of deep seated tumors: analysis on relationship of the treatment parameters and local responses // *Abstr. Int. Congress on Hyperthermic Oncol.*, 7th. Vol. 2. – Roma: 1996. P. 44–46.
23. Saxena I.F., Hui K. Polymer coated fiber Bragg grating thermometry for microwave hyperthermia // *Med. Phys.* 2010. Vol. 37. № 9. P. 4615–4619.
24. Kuroda K., Morita S., Lam M.K. et al. Feasibility of noninvasive magnetic resonance temperature imaging of fat and water based on methylene proton spin-lattice relaxation time and water proton resonance frequency // *Thermal Med.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 87–96.
25. van Dongen K.W.A., Verweij M.D. A feasibility study for non-invasive thermometry using non-linear ultrasound // *Int. J. Hyperthermia.* 2011. Vol. 27. № 6. P. 612–624.
26. Sapareto S.A., Dewey W.C. Thermal dose determination in cancer therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984. Vol. 10. P. 787–800.
27. De Bruijne M., van der Holt B., van Rhoon G.C., van der Zee J. Evaluation of CEM 43°C T₉₀ thermal dose in superficial hyperthermia // *Strahlentherapie und Onkologie.* 2010. Vol. 186. № 8. P. 436–443.
28. Курпешев О.К., Пасов А.К., Курпешева А.К. Локальная гипертермия при лечении поздних лучевых повреждений. Методические рекомендации. ФС № 2016/266 от 12.09.2011. – Обнинск. 2012. 17 с.
29. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и соавт. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). – Обнинск. 2007. 219 с.
30. Van Rhoon G.C., Van Der Heuvel D.J., Ameziane P. et al. Characterization of the SAR-distribution of the Sigma-60 applicator for regional hyperthermia using a Schottky diode sheet // *Int. J. of Hyperthermia.* 2003. Vol. 19. № 6. P. 642–654. DOI:10.1080/0265673031000140813
31. Fatehi D., Van Der Zee J., Wielheesen D. H. M. et al. Intraluminal thermometry: Is tissue type assignment a necessity for thermal analysis? // *Int. J. Hyperthermia.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 463–473.
32. Balzer S., Schneider D.T., Bernbeck M.B. et al. Avascular osteonecrosis after hyperthermia in children and adolescents with pelvic malignancies: A retrospective analysis of potential risk factors // *Int. J. of Hyperthermia.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 451–461.
33. Van der Zee J., Gonzales D., van Rhoon G.O. et al. Comparison of radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomised, multicentre trial // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 1119–1125.
34. Wust P., Wlodarczyk W., Ganter H. et al. MR monitoring for deep heating of pelvic tumors present status and outlook. // 22nd An. Meeting of the Europ. Soc. for Hyperthermic Oncology. Abstracts. – Graz. Austria. 2005. P. 1–2.
35. Bing C., Staruch R.M., Tillander M. et al. Drift correction for accurate PRF-shift MR thermometry during mild hyperthermia treatments with MR-HIFU // *Int. J. Hyperthermia.* 2016. Vol. 32. № 6. P. 673–687.
36. Bruggmoser G., Bauchowitz S., Canters R. et al. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia // *Strahlenther. Onkol.* 2012. Suppl. 2. Vol. 188. P. 198–211. DOI 10.1007/s00066-012-0176-2.
37. Kok H. P., Kotte A.N.T. J., Crezee J. Planning, optimisation and evaluation of hyperthermia treatments // *Int. J. Hyperthermia.* 2017 (in press). Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2017.1295323>.
38. Harima Y., Ohguri T., Imada H. et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer // *Int. J. of Hyperthermia.* 2016. Vol. 32. № 7. P. 801–808.
39. Vasanthan A., Mitsumori M., Park J.H. et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 61. № 1. P. 145–53.
40. Konishi F., Furuta K., Kanazawa K. et al. The effect of hyperthermia in the preoperative combined treatment of radiation, hyperthermia and chemotherapy for rectal carcinoma // *Jpn. J. Gastroenterol. Surg.* 1994. № 27. P. 789–796.
41. Nagata Y., Okuno Y., Hiraoka M. et al. Radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors // *Proc. 7th Int. Congress on Hyperthermic Oncology.* – Rome. 1996. Vol. 2. P. 28–30.
42. Курпешев О.К., Флоровская Н.Ю. Результаты паллиативной термолучевой терапии метастазов колоректального рака в печень // *Мед. радиол. и радиаци. безопасность.* 2014. Т. 59. № 5. С. 32–36.
43. Ohguri T., Imada H., Yahara K. et al. Radiotherapy with 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for stage III non-small-cell lung cancer: the radiofrequency-output power correlates with the intraesophageal temperature and clinical outcomes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73. № 1. P. 128–135.
44. Yoshida M., Shioura H., Tomi M. et al. Multimodal combination therapy including hyperthermia for inoperable pancreatic cancer // *Proc. 7th Internat. Congress on Hyperthermic Oncology.* Rome. – 1996. Vol. 2. P. 38–39.
45. Noh J.M., Kim H.Y., Park H.C. et al. *In vivo* verification of regional hyperthermia in the liver // *Radiat. Oncol. J.* 2014. Vol. 32. № 4. P. 256–261.
46. Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Курпешев О.К. и соавт. Локальная гипертермия в комбинированном лечении местнораспространенных сарком мягких тканей // *Сибирский онкол. ж.* 2015. № 3. С. 55–60.
47. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Курпешев О.К. и соавт. Применение термохимиолучевого лечения у больных с местнораспространенным раком гортани и гортаноглотки // *Российский онкол. ж.* 2006. № 4. С. 20–23.
48. Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Невольских А.А. и соавт. Междисциплинарный подход в лечении рака прямой кишки // *Поволжский онкол. вестник.* 2015. № 4. С. 21–28.
49. Курпешев О.К., Рагулин Ю.А., Мозеров С.А. и соавт. Возможности локальной гипертермии при лечении больных отечной формой рака молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2016. Т. 62. № 5. С. 680–687.
50. Datta N. R., Grobholz R., Puric E. et al. Enhanced tumour regression in a patient of liposarcoma treated with radiotherapy and hyperthermia: Hint for dynamic immunomodulation by hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia.* 2015. Vol. 31. № 5. P. 574–577. doi: 10.3109/02656736.2015.1033482.
51. Wust P. *Thermotherapy in Oncology.* 1st ed. – Bremen: UNI-MED. 2016 (UNI-Med Science). 95 pp.
52. Kok H.P., Crezee J., Franken N.A. et al. Quantifying the combined effect of radiation therapy and hyperthermia in terms of equivalent dose distributions // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88. P. 739–745.
53. Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 – Clinical group consensus // *Int. J. Hyperthermia.* 2008. Vol. 24. № 2. P. 111–122.

DOI 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385

Locoregional Hyperthermia of Malignant Tumors: Methods, Thermometry, Machines**O.K. Kurpeshev¹, J. van der Zee²**

1. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

2. Erasmus Medical Centre, Cancer Institute, Rotterdam, the Netherlands

O.K. Kurpeshev – Dr. Sc. Med., Head of Local and Whole Body Hyperthermia Department, Member of European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO);

J. van der Zee – Ph.D., MD, Member of European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO)

Abstract

The review presents an analytical review of the basic techniques of radiofrequency HT, thermometry, characteristics of some hyperthermic apparatus for locoregional HT (LRHT). All methods of LRHT aim to create a relatively uniform temperature distribution in the tumor in the range of 41–46 °C without overheating the normal tissues. However, this is not always achievable, and especially difficult for deep-seated tumors. This is due to certain limitations or disadvantages of the available hyperthermic systems. Application of LRHT is a complex procedure and therefore hyperthermia treatment remains a privilege for the major cancer clinics. There are only general guidelines for the application of LRHT, standards of treatment are difficult to define due to the inhomogeneous distribution of the electromagnetic (EM) power in organs and tissues (tumors) at different frequencies. Standards of treatment should be developed for each specific device on the basis of experimental and clinical studies. A common problem for all hyperthermia systems is the limited possibility to temperature monitoring. A possible solution to this problem is to use magnetic resonance imaging (MRI) or ultrasound (US) for non-invasive thermometry. The application of LRHT to deep-seated tumors is mainly done with capacitive systems, or radiative systems with phased array antennas. The limiting factor in capacitive HT is overheating of the subcutaneous fat (SF). The application of LRHT to superficial tumors is best done with radiative applicators, because this method has the optimal temperature distribution. The heating pattern of radiative systems in depth depends of the frequency of the used electromagnetic radiation. The superficial temperature can be influenced by a perfused water bolus.

Key words: *hyperthermia, electromagnetic fields, radio frequency radiation, ultrasonic radiation, laser radiation, thermometry, hyperthermic devices*

REFERENCES

- Kurpeshev O.K., Pavlov V.V., Shklyayev S.S. Effektivnost' lokal'noy gipertermii pri khimioterapevticheskom i/ili luchevom lechenii limfomy Khodzshkina // *Sibirskiy onkologicheskiy zh.* 2013. Vol. 58. № 4. P. 28–30.
- Kurpeshev O.K., Andreyev V.G., Pankratov V.A. et al. Sravnitel'nyye rezul'taty konservativnoy khimioluchevoy i termokhimioluchevoy terapii mestnorasprostrannogo raka gortani // *Voprosy onkologii.* 2014. Vol. 60. № 5. P. 602–606.
- Maluta S. J., Omano M., Dall'oglio S. et al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum // *Int. J. of Hyperthermia.* 2010. Vol. 26. № 2. P. 108–117.
- Van der Zee J., De Bruijne M., Mens J.W.M. et al. Reirradiation combined with hyperthermia in breast cancer recurrences: Overview of experience in Erasmus MC // *Int. J. Hyperthermia.* 2010. Vol. 26. № 7. P. 638–648.
- Canters R.A.M., Paulides M.M., Franckena M.F. et al. Implementation of treatment planning in the routine clinical procedure of regional hyperthermia treatment of cervical cancer: An overview and the Rotterdam experience // *Int. J. Hyperthermia.* 2012. Vol. 28. № 6. P. 570–581. DOI:10.3109/02656736.2012.675630.
- Pang C.L.K. *Hyperthermia in Oncology.* – Guangzhou University of Chinese medicine. CRC Press. Tylor & Francis Group. 2016. 353 pp.
- Short Dzh. G., Terner P.F. *Primeneniye fizicheskoy gipertermii dlya lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy.* – TIIEP. 1980. Vol. 68. P. 157–169.
- El-Kareh A.W., Secomb T.W. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance // *Neoplasia.* 2004. № 6. P. 117–127.
- González-Moreno S., González-Bayón L. A., Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique // *World J. Gastroint. Oncol.* 2010. Vol. 2. № 2. P. 68–75.
- Mi D.H., Li Z., Yang K.H. et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Int. J. Hyperthermia.* 2013. Vol. 29. № 2. P. 156–167.
- Stehlin J.S., Giovanella B.C., Gutierrez A.E. et al. 15 year's experience with hyperthermic perfusion for treatment of soft tissue sarcoma and malignant melanoma of the extremities // *Hypert. Radat. Ther. : Chemother. Treat. Cancer. 18th Annual Cancer Symposium.* – Basel: 1984. P. 177–182.
- Klicks R.J., Vrouwenraets B.C., Nieweg O.E., Kroon B.B.R. Vascular complications of isolated limb perfusion // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1998. Vol. 24. P. 281–291.
- Klauser J.M., Lev-Chelouche D., Meller I. et al. Isolated limb perfusion in the treatment of advanced soft-tissue sarcomas // In: *Musculoskeletal Cancer Surgery: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases.* Ed. Malawar M.M., Sugarbaker P.H. – New-York, Boston, Dordrecht, London, Moscow. Kluwer Academic Publishers. 2004. P. 75–84.
- Gel'vich E.A., Mazokhin V.N. Tekhnicheskkiye aspekty elektromagnitnoy gipertermii v meditsine // *Meditsina i biotekhnologiya.* 1998. № 1. P. 37–47.
- Shtemler V.M., Kolesnikov S.V. Osobennosti vzaimodeystviya elektromagnitnykh poley s bioob'yektami // *Fiziologiya cheloveka i zhivotnykh.* Vol. 22. –M.: Meditsina. 1978. P. 9–67.
- Corry P.M., Barlogie B., Tilchen E.J., Armour E.P. Ultrasound induced hyperthermia for of human superficial tumors // *Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys.* 1982. Vol. 8. № 9. P. 1225–1229.
- Rossmann C., Haemmerich D. Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures // *Crit Rev. Biomed. Eng.* 2014. Vol. 42. № 6. P. 467–492.
- Kok H. P., Crezee J. A comparison of the heating characteristics of capacitive and radiative superficial hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia.* 2017. Vol. 33. № 4. P. 378–386. DOI: 10.1080/02656736.2016.1268726.
- Trefná H. D., Crezee H., Schmidt M. et al. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements. *Int. J. of Hyperthermia.* 2017. Vol. 33. № 4. P. 471–482. DOI: 10.1080/02656736.2016.1277791.
- Brezovich I. A. Heating of subcutaneous fat in localized current field hyperthermia with external electrodes // *Med. Phys.* 1979. Vol. 6. № 4. P. 352.

21. Moon C.W., Yum H.Y. Results of hyperthermia in combination of radiation and/or chemotherapy for locally advanced gastric cancer // Proc. Int. Congress on Hyperthermic Oncol., 7th. – Roma: 1996. Vol. 2. P. 40–42.
22. Tanaka Y., Kawamori J., Shimada T. et al. Clinical experience with RF-capacitive heating in the treatment of deep seated tumors: analysis on relationship of the treatment parameters and local responses // Abstr. Int. Congress on Hyperthermic Oncol., 7th. Vol. 2. – Roma: 1996. P. 44–46.
23. Saxena I.F., Hui K. Polymer coated fiber Bragg grating thermometry for microwave Hyperthermia // Med. Phys. 2010. Vol. 37. № 9. P. 4615–4619.
24. Kuroda K., Morita S., Lam M. K. et al. Feasibility of noninvasive magnetic resonance temperature imaging of fat and water based on methylene proton spin-lattice relaxation time and water proton resonance frequency // Thermal Med. 2012. Vol. 28. № 4. P. 87–96.
25. van Dongen K. W. A., Verweij M.D. A feasibility study for non-invasive thermometry using non-linear ultrasound // Int. J. Hyperthermia. 2011. Vol. 27. № 6. P. 612–624.
26. Sapareto S.A., Dewey W.C. Thermal dose determination in cancer therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984. Vol. 10. P. 787–800.
27. De Bruijne M., van der Holt B., van Rhoon G. C., van der Zee J. Evaluation of CEM 43 °C T₉₀ thermal dose in superficial hyperthermia // Strahlentherapie und Onkologie. 2010. Vol. 186. № 8. P. 436–443.
28. Kurpeshev O.K., Pasov A.K., Kurpesheva A.K. Lokal'naya gipertermiya pri lechenii pozdnykh luchevykh povrezhdeniy. Metodicheskiye rekomendatsii. FS № 2016/266 ot 12.09.2011. – Obninsk. 2012. 17 pp.
29. Kurpeshev O.K., Tsyb A.F., Mardynskiy Y.U.S. et al. Lokal'naya gipertermiya v luchevoy terapii zlokachestvennykh opukholey (eksperimental'no-klinicheskoye issledovaniye). – Obninsk. 2007. 219 pp.
30. Van Rhoon G.C., Van Der Heuvel D.J., Ameziane P. et al. Characterization of the SAR-distribution of the Sigma-60 applicator for regional hyperthermia using a Schottky diode sheet // Int. J. of Hyperthermia. 2003. Vol. 19. № 6. P. 642–654. DOI:10.1080/0265673031000140813
31. Fatehi D., Van Der Zee J., Wielheesen D. H. M. et al. Intraluminal thermometry: Is tissue type assignment a necessity for thermal analysis? // Int. J. Hyperthermia. 2006. Vol. 22. № 6. P. 463–473.
32. Balzer S., Schneider D.T., Bernbeck M.B. et al. Avascular osteonecrosis after hyperthermia in children and adolescents with pelvic malignancies: A retrospective analysis of potential risk factors // Int. J. of Hyperthermia. 2006. Vol. 22. № 6. P. 451–461.
33. Van der Zee J., Gonzales D., van Rhoon G.O. et al. Comparison of radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomised, multicentre trial // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 1119–1125.
34. Wust P., Wlodarczyk W., Ganter H. et al. MR monitoring for deep heating of pelvic tumors present status and outlook. // 22nd An. Meeting of the Europ. Soc. for Hyperthermic Oncology. Abstracts. – Graz. Austria. 2005. P. 1–2.
35. Bing C., Staruch R. M., Tillander M. et al. Drift correction for accurate PRF-shift MR thermometry during mild hyperthermia treatments with MR-HIFU // Int. J. Hyperthermia. 2016. Vol. 32. № 6. P. 673–687.
36. Bruggmoser G., Bauchowitz S., Canters R. et al. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia // Strahlenther. Onkol. 2012. Suppl. 2. Vol. 188. P. 198–211. DOI 10.1007/s00066-012-0176-2.
37. Kok H.P., Kotte A.N.T.J., Crezee J. Planning, optimisation and evaluation of hyperthermia treatments // Int. J. Hyperthermia. 2017 (in press). Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2017.1295323>.
38. Harima Y., Ohguri T., Imada H. et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer // Int. J. of Hyperthermia. 2016. Vol. 32. № 7. P. 801–808.
39. Vasanthan A., Mitsumori M., Park J.H. et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 61. № 1. P. 145–53.
40. Konishi F., Furuta K., Kanazawa K. et al. The effect of hyperthermia in the preoperative combined treatment of radiation, hyperthermia and chemotherapy for rectal carcinoma // Jpn. J. Gastroenterol. Surg. 1994. Vol. 27. P. 789–796.
41. Nagata Y., Okuno Y., Hiraoka M. et al. Radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors // Proc. 7th Int. Congress on Hyperthermic Oncology. – Rome. 1996. Vol. 2. P. 28–30.
42. Kurpeshev O.K., Florovskaya N.Yu. Rezul'taty palliativnoy termoluchevoy terapii metastazov kolorektalnogo raka v pechen' // Med. radiol. i radiats. bezopasnost'. 2014. Vol. 59. № 5. P. 32–36.
43. Ohguri T., Imada H., Yahara K. et al. Radiotherapy with 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for stage III non-small-cell lung cancer: the radiofrequency-output power correlates with the intraesophageal temperature and clinical outcomes // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 73. № 1. P. 128–135.
44. Yoshida M., Shioura H., Tomi M. et al. Multimodal combination therapy including hyperthermia for inoperable pancreatic cancer // Proc. 7th Internat. Congress on Hyperthermic Oncology. – Rome. 1996. Vol. 2. P. 38–39.
45. Noh J.M., Kim H.Y., Park H.C. et al. *In vivo* verification of regional hyperthermia in the liver // Radiat. Oncol. J. 2014. Vol. 32. № 4. P. 256–261.
46. Zubarev A.L., Kuril'chik A.A., Kurpeshev O.K. et al. Lokal'naya gipertermiya v kombinirovannom lechenii mestnorasprostranennykh sarkom myagkikh tkaney // Sibirskiy onkol. zh. 2015. № 3. P. 55–60.
47. Pankratov V.A., Andreyev V.G., Kurpeshev O.K. et al. Primeneniye termokhimioluchevogo lecheniya u bol'nykh s mestno-rasprostranennym rakom gortani i gortanoglotki // Rossiyskiy onkol. zh. 2006. № 4. P. 20–23.
48. Berdov B.A., Yerygin D.V., Nevol'skikh A.A. et al. Mezhdistsiplinarnyy podkhod v lechenii raka pryamoy kishki // Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik. 2015. № 4. P. 21–28.
49. Kurpeshev O.K., Ragulin Yu.A., Mozerov S.A. et al. Vozmozhnosti lokal'noy gipertermii pri lechenii bol'nykh otechnoy formoy raka molochnoy zhelezy // Voprosy onkologii. 2016. Vol. 62. № 5. P. 680–687.
50. Datta N.R., Grobholz R., Puric E. et al. Enhanced tumour regression in a patient of liposarcoma treated with radiotherapy and hyperthermia: Hint for dynamic immunomodulation by hyperthermia // Int. J. Hyperthermia. 2015. Vol. 31. № 5. P. 574–577. doi: 10.3109/02656736.2015.1033482.
51. Wust P. Thermotherapy in oncology. 1st ed. – Bremen: UNI-MED. 2016 (UNI-Med Science). 95 pp.
52. Kok H.P., Crezee J., Franken N.A. et al. Quantifying the combined effect of radiation therapy and hyperthermia in terms of equivalent dose distributions // Int. J. Radiat Oncol Biol Phys. 2014. Vol. 88. P. 739–745.
53. Van der Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. Part I. Clinical Hyperthermia. The Kadota Fund International Forum 2004 – Clinical group consensus // Int. J. Hyperthermia. 2008. Vol. 24. № 2. P. 111–122.