

О.К. Курпешев¹, Я. ван дер Зее², М. Кавагнар³**ГИПЕРТЕРМИЯ ОПУХОЛЕЙ ГЛУБОКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ:
ВОЗМОЖНОСТИ ЕМКОСТНОГО МЕТОДА**

1. Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Новосибирская обл., Искитим-5;
2. Эразмусский медицинский центр, Университетский медицинский центр Роттердама, Роттердам, Нидерланды;
3. Университет Сапиенца, Рим, Италия

О.К. Курпешев – д.м.н., консультант; Я. ван дер Зее – PhD, MD, член ESHO;
М. Кавагнар – проф., PhD, член IEEE, ESHO и EBEA

Содержание

Рассмотрены общие принципы проведения емкостной электромагнитной гипертермии (ЭМГТ), распределение электромагнитной энергии в различных экспериментальных моделях и опухолях больных, особенности конструкции аппликаторов различных гипертермических систем и их возможности в создании гипертермического режима в новообразованиях глубокой локализации. При классической емкостной ЭМГТ основным препятствием в достижении необходимого температурного режима в таких опухолях является перегрев подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) под электродами. При некоторых емкостных гипертермических системах нагрев жировой ткани еще больше усиливается из-за несоответствия конструкции аппликаторов техническим требованиям. При емкостной ЭМГТ на частотах 8–13,56 МГц получение минимального гипертермического режима возможно при выходных мощностях 500–800 Вт, максимального – 1000–1200 Вт и выше.

Анализируются результаты применения различных емкостных гипертермических систем у больных со злокачественными новообразованиями внутренних органов.

Ключевые слова: лучевая терапия, химиотерапия, термолучевая терапия, термохимиотерапия, термохимиолучевая терапия, электромагнитные поля, гипертермия, емкостной метод

Поступила: 20.02.2019. Принята к публикации: 21.05.2019

Сокращения

ГТ – гипертермия
ЛТ – лучевая терапия
ЛРГТ – локорегионарная гипертермия
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
РЧ – радиочастотное
РЧГТ – радиочастотная ГТ
СОД – суммарная очаговая доза
УПМ – удельная поглощенная мощность
ХТ – химиотерапия
ХЛТ – химиолучевая терапия
ЭМ – электромагнитная
ЭМГТ – электромагнитная ГТ

Введение

Экспериментальные и клинические исследования показали, что локорегионарная гипертермия (ЛРГТ) при температуре 40–46 °С является мощным адъювантом лучевой (ЛТ), химио- (ХТ) и химиолучевой терапии (ХЛТ) опухолей. Это объясняется разнообразием ее биологического действия: прямым повреждающим, радио-, химио- и иммуномодулирующим, а также тормозящим влиянием на развитие лекарственной устойчивости опухолевых клеток [1–17]. В большинстве исследований продемонстрирована зависимость результатов гипертермии (ГТ) от уровня температуры и продолжительности нагревания, то есть от дозы тепла [8, 18–23]. Для ЛРГТ в основном используется электромагнитное излучение (ЭМИ) в микроволновом и радиочастотном диапазонах. При ЭМГТ интенсивность тепловыделения и распределения температуры в нагретом объеме зависит от диэлектрических и термодинамических свойств тканей, уровня кровотока и способа нагревания. Поэтому имеет место разброс температур в нагретом объеме ткани, и он может меняться в течение сеанса ГТ. Термометрия в основном

проводится инвазивным методом, путем введения термодатчиков в биомишень. Однако в клинических условиях такой метод измерения температуры не позволяет достаточно полно оценить уровень нагрева опухоли, поскольку количество термодатчиков, вводимых в нее, ограничено, а показатели температуры в значительной степени зависят от их местоположения.

Качество ЭМГТ зависит от степени повышения температуры в нагреваемом объеме и распределения температуры в опухоли. По последней рекомендации Европейского общества по гипертермической онкологии (European Society of Hyperthermic Oncology – ESHO), для качественного проведения ЭМГТ опухолей глубокой локализации скорость повышения температуры должна составлять в среднем 1 °С (от 0,6 до 2,0 °С) на каждые 5 мин нагревания. Средняя удельная поглощенная мощность (УПМ) в опухоли по сравнению с нормальными тканями должна быть выше не менее чем в 1,5 раза, а максимальная УПМ в 0,1 % от общего объема нормальной ткани (горячее пятно) не должна превышать более чем в 4 раза УПМ в мишени [24]. При чрезмерном накоплении энергии в отдельных участках нормальных тканей образуются так называемые «горячие точки». В этом случае больные субъективно ощущают чувство жжения и боли под аппликаторами, что препятствует дальнейшему повышению выходной мощности, соответственно, УПМ и температуры в опухоли [25].

В гипертермической онкологии опухоли по глубине расположения делятся на 3 типа: поверхностные (до 3 см в глубину), подповерхностные (от 3 до 6 см в глубину) и глубокие (более 6 см) [26]. Необходимый температурный уровень в поверхностных опухолях достигается с помощью микроволнового излучения без особых трудностей, в то время как создание гипертермического режима в подповерхностных и глубоких опухолях, особенно внутренних органов, явля-

ется проблематичным. Для этих целей используется радиочастотная ГТ (РЧГТ), подвод энергии в мишень при которой осуществляется двумя способами: многофазовым облучательным и емкостным. При многофазовом облучательном нагреве воздействие РЧ излучением (70–120 МГц) на опухоль проводится с помощью 4–8 синхронно работающих антенн. Они заключены в раму в виде кольца или эллипса, расположенную вокруг обрабатываемой области тела пациента. Для достижения максимальной энергии в мишени фаза и выходная мощность настраиваются для каждой антенны отдельно. При емкостном нагреве переменное ЭМ поле (8–40,68 МГц) создается между двумя или тремя электродами, расположенными напротив друг друга или под углом.

В обзоре анализируются возможности нагрева глубоко расположенных опухолей с помощью емкостной РЧГТ на различных гипертермических системах.

Ёмкостные гипертермические системы

В клинической практике в основном используются 2-электродные емкостные гипертермические установки. Существуют 3-электродные, а также компланарного типа, в которых две разнополярные кольцевые или плоские электроды расположены в одной и той же плоскости [27, 28]. Однако они не нашли применения в клинике. В последние годы появилась 2-канальная 4-электродная установка, на которой начаты только экспериментальные исследования [29]. Во всех емкостных гипертермических аппаратах электродное устройство имеет схожую конструкцию: на рабочей поверхности его имеется вставка, заполняемая циркулирующей жидкостью с высокой диэлектрической проницаемостью. Сторона вставки, прилегающая к телу больного, закрыта эластичной мембраной, что позволяет эффективно охлаждать и выравнять неровности тела в зоне нагрева. Электрод и вставка в целом образуют аппликатор. Иногда для лучшего заполнения пространства между аппликатором и телом больного используют дополнительные пакеты (болюсы) с физраствором.

В настоящее время нам известны 5 коммерческих 2-электродных емкостных систем: *Synchrotherm RF* (13,56 МГц), *Andromedic* (13,56 МГц), *Oncothermie* (13,56 МГц), *Celsius TCS* (13,56 МГц), *Thermotron RF-8* (8 МГц). Остальные подобные установки являются экспериментальными или о них нет достаточных сведений (в частности о выпускаемых в Китае).

Установки *Synchrotherm RF* (13,56 МГц) и *Andromedic* (13,56 МГц) разработаны в Италии. По конструкции эти два аппарата не отличаются друг от друга и снабжены 2–3 парами круглых аппликаторов разных диаметров. Нагрев осуществляется классическим ёмкостным методом. Максимальная выходная мощность составляет 600 Вт. Температура воды, циркулирующей в аппликаторах, может регулироваться от 6 °С до 20 °С. Эти установки имеют 4 основных недостатка. Первое – электроды изготовлены из гнущегося материала, второе – во время сеанса ГТ пара электро-

дов не фиксируется жестко по отношению друг к другу. Эти обстоятельства могут создавать неустойчивое взаиморасположение их на теле больного, и соответственно, не контролируемое распределение РЧ поля, что чревато развитием ожогов на коже или, наоборот, недогревом опухоли. Третье – аппликаторы крепятся к телу пациента с помощью банджа, мешающего визуальному контролю за уровнем воды в них. Четвертое – болюс не перекрывает площадь электрода и тем самым создает выраженный краевой эффект. В доступной литературе мы не нашли клинических исследований с термометрией, проведенных на этих установках (по нашим сведениям, эти установки уже не производятся).

Установка *Oncothermie* (13,56 МГц), далее Онкотерм, разработана в Венгрии и представлена несколькими моделями: ЕНУ-2000 с максимальной выходной мощностью 150 Вт, ЕНУ2030 – 250 Вт, ЕНУ3010 – 600 Вт. Установка имеет функционально асимметричные электроды. Один, так называемый активный, подвижен, диаметром от 10 до 30 см. Пассивный или нейтральный электрод представляет собой большую пластину, покрывающую всю верхнюю поверхность кушетки, он неподвижен и заземлен. При таком большом различии размера электродов ЭМ поле в основном концентрируется под малым электродом.

Celsius TCS (13,56 МГц), далее Цельсиус, разработан в ФРГ и на рынке медицинской аппаратуры появилась в 2006 г. Установка имеет максимальную выходную мощность 600 Вт. Из пары электродов верхний перемещается с помощью кронштейна в горизонтальном и вертикальном направлениях, нижний – только горизонтально путем перестановки вручную из одного разъема в другой. Таким образом, электроды по отношению к больному могут располагаться только вертикально, горизонтальное расположение не предусмотрено. Для контроля температуры к установке прилагаются оптоволоконные гибкие термодатчики. Основной недостаток заключается в высокой плотности мембраны аппликаторов, которая имеет толщину около 1,5 мм. Поэтому во время лечения под давлением циркулирующей воды мембрана аппликатора приобретает выпуклую форму и тем самым уменьшает площадь контакта аппликатора с телом пациента. Это значительно ухудшает и основную функцию болюса – сглаживание неровностей тела и охлаждение кожи.

Thermotron RF-8 (8 МГц), далее Термотрон, разработан в Японии в 1980-е гг. Установка имеет максимальную выходную мощность 1500 Вт и снабжена 6 парами электродов-аппликаторов диаметром от 70 до 300 мм. Для проведения ГТ пара аппликаторов заключается в 360-градусную раму-гантри, и смещение их по отношению к больному происходит синхронно по кругу в одной плоскости. Контроль температуры осуществляется гибкими или игольчатыми 1–4-х элементными терморезисторными датчиками. Мембрана аппликатора имеет толщину около 0,7–0,8 мм. Температуру циркулирующей жидкости в аппликаторе можно снижать до 5 °С.

Установка *Cancerma* (8 МГц) разработана в Южной Корее и в основном используется для научных целей внутри страны, поэтому подробных сведений о ее технических характеристиках не имеется.

Гипертермические комплексы ***Супертерм ЭП-40*** (40,68 МГц) и ***Экстратерм*** (40,68 МГц) с максимальными выходными мощностями 600 Вт разработаны в России и с 1995 по 2017 гг. использовались для научных целей в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Установки были оснащены аппликаторами разных размеров и форм (круглые, прямоугольные) в количестве до 10 пар на установке «Супертерм ЭП-40», 6 пар – на установке «Экстратерм». Аппликаторы соответствовали основным техническим требованиям: мембраны их были изготовлены из латексной резины толщиной 0,6–0,8 мм, боковые стенки имели форму сифона (с гофрированными ребрами) и перекрывали площадь электрода на 1–3 см.

Общие принципы емкостной ГТ и распределение ЭМ поля в модельных и фантомных исследованиях

Преимущества емкостной РЧГТ в основном связаны с простотой оборудования и проведения процедуры нагревания. Недостатком является перегрев ПЖК под электродами из-за перпендикулярно направленного вектора электрического поля на поверхность тела [30]. Для уменьшения перегрева ПЖК в аппликаторе циркулирует соленая вода (0,4–1,0 %) температурой 5–10 °С. При больших размерах аппликатора по сравнению с электродами можно избежать перегрева кожи и по краям электродов, то есть минимизировать так называемый краевой эффект. Эффективность охлаждения зависит от ряда обстоятельств: температуры циркулирующей жидкости в аппликаторах, длительности охлаждения перед процедурой ГТ, толщины ПЖК. Поэтому охлаждение рекомендуют начинать за 20–30 мин до начала ГТ при толщине ПЖК не более 2 см [30–35]. В модельных расчетах и экспериментах на свиньях Kato H. et al [34] эффект охлаждения наблюдали при толщине ПЖК до 1,6 см. По мнению Brezovich I.A. [30], при толщине ПЖК более 1 см даже предварительное охлаждение не может принести желаемого результата.

Зависимость эффективности охлаждения ПЖК различной толщины представлена на рис. 1 [35].

Из рис. 1 следует, что при охлаждении кожи в течение 20 мин водой при температуре 10 °С, температура в ПЖК толщиной 2–2,5 см снижалась только на 3 °С при толщине 1,5 см – на 5 °С, при 0,5–1 см – на 7,5 °С. Таким образом, выраженный эффект предварительного охлаждения проявлялся при толщине ПЖК до 1 см.

Следует иметь в виду, что болюс не всегда может заполнить пространство между кожей пациента и электродом. При возникновении даже небольших зазоров между аппликатором и телом больного, на коже этих участков резко возрастает УПМ [36]. Во избежание этого, Brezovich I.A. et al. [31] считает, что материал

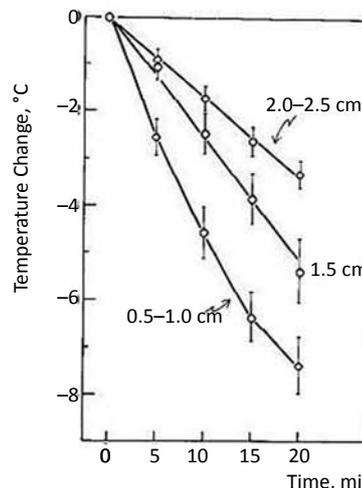


Рис. 1. Зависимость степени охлаждения ПЖК от ее толщины при циркуляции в аппликаторах соленой воды с температурой 10 °С

мембраны должен быть эластичным и обладать электрической проводимостью. В работе он использовал латексную резину толщиной 0,1 мм, а в болюсе циркулировал 0,4 % соляной раствор.

При емкостной ГТ распределение поглощенной энергии, соответственно, температуры, зависит от электро-физических характеристик тканей, формы и размера тела больного, диаметра электродов, а также расстояния между ними и взаимным расположением их [26, 31, 37, 38].

Из емкостных гипертермических систем наибольшее количество исследований по изучению распределения радиочастотных полей в моделях и фантомах выполнены на установке Thermotron RF8 [26, 34, 37, 38, 39] и несколько – на Celsius TCS [40, 41].

На рис. 2 показано распределение температуры при ГТ на установке Thermotron RF-8 в фантоме разных объемов в зависимости от размеров электродов при охлаждении поверхности кожи водой 20 °С, циркулирующей в аппликаторе [38]. Как видно, при одинаковых диаметрах электродов, если они соразмерны с толщиной нагреваемого объекта, температура в нагреваемом объеме распределяется относительно равномерно. Если диаметры обоих электродов меньше чем толщины объекта, то ЭМ энергия концентрируется преимущественно под электродами. В случае использования электродов разных размеров нагрев будет происходить в основном под меньшим электродом. При большой разнице размеров между парами электродов прирост температуры в центре мишени может быть минимальным или он может отсутствовать.

В других модельных опытах и на фантомах, имитирующее туловище человека, было изучено распределения УПМ и температур в органах малого таза и опухолях для различных гипертермических систем [40, 41]. Frija E., Savagnaro M. [40] использовали гетерогенный фантом (кожа, ПЖК, мышцы), который имел цилиндрическую форму высотой 850 мм с основанием в форме эллипса с полуосями 12 и 18 см. Расчет проводили для многофазовых систем BSD-2000 и ALBA-4D и емкостной – Celsius TCS, с выходными мощностями

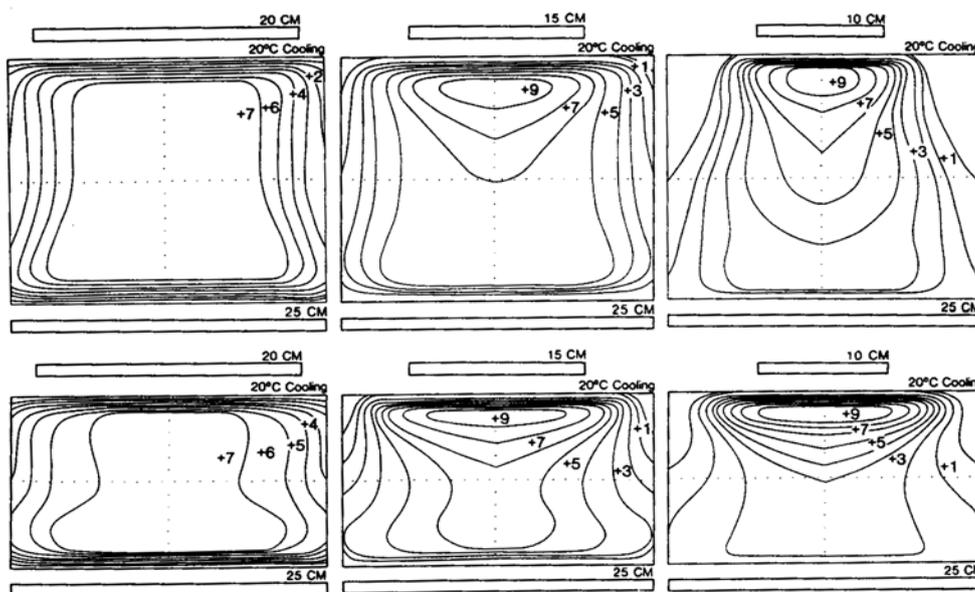


Рис. 2. Распределение температуры в фантоме при ГТ на установке Термотрон RF-8. Толщина фантома в верхнем ряду 20 см, в нижнем 15 см. Размеры аппликаторов и уровни температуры для различных условий нагрева приведены на рисунках. Затененные участки под аппликаторами являются горячими зонами

500 Вт. УПМ рассчитывали для малого таза, ПЖК, мочевого пузыря и шейки матки. Условия расчета УПМ были следующими: при ГТ мочевого пузыря, диаметр аппликатора спереди составлял 15 см, сзади – 25 см, при ГТ шейки матки – по 25 см.

На рис. 3 и 4 представлены распределения SAR в фантомах с толщиной ПЖК 1 см спереди и 2 см сзади.

Расчеты показали, что максимальное значение УПМ для установки Celsius TCS в проекции рака мочевого пузыря равнялась 46,1 Вт/кг, шейки матки – 10,3 Вт/кг. Показатель УПМ в ПЖК зависел от диа-

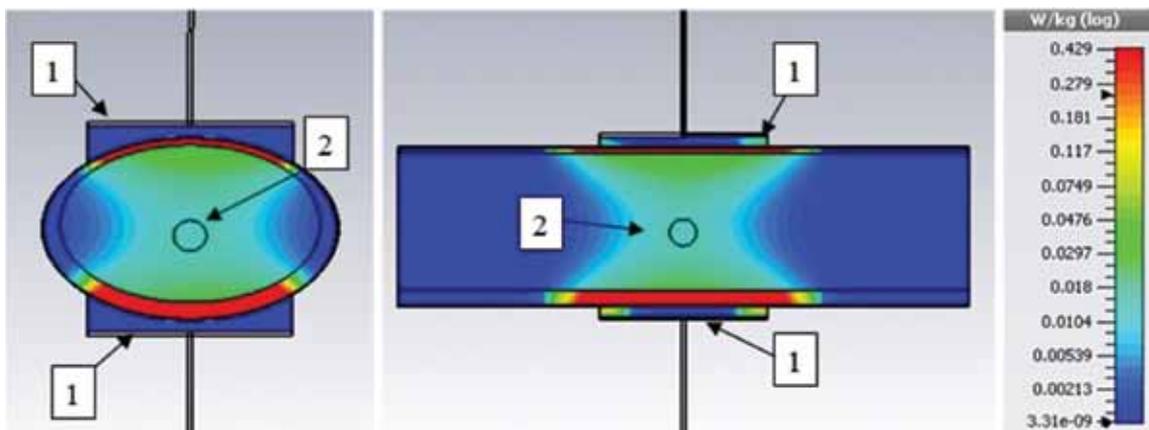


Рис. 3. Распределение ЭМ энергии в малом тазу и прямой кишке от установки Celsius TCS. 1 – аппликаторы; 2 – шейка матки

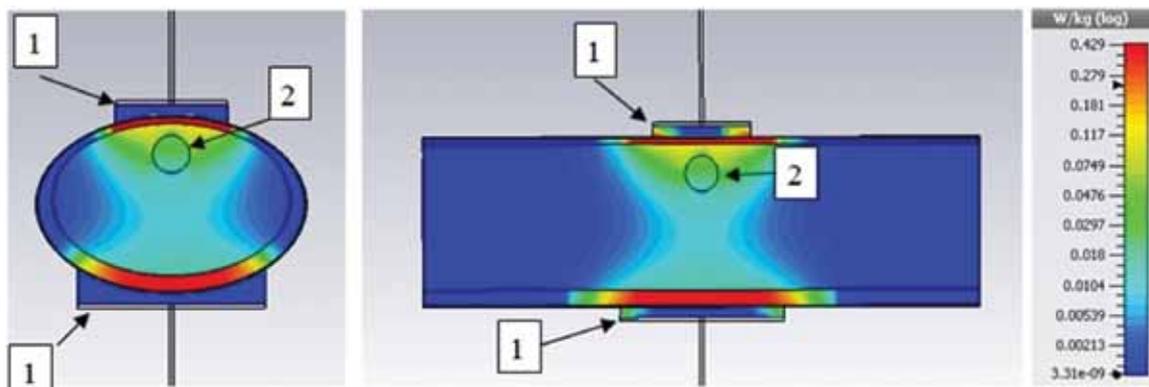


Рис. 4. Распределение ЭМ энергии в малом тазу и мочевом пузыре от установки Celsius TCS. 1 – аппликаторы; 2 – мочевого пузыря

метра аппликатора, при 15 см был равен 2038,9 Вт/кг, 25 см – 588,1 Вт/кг. Таким образом, максимальное значение УПМ в ПЖК по сравнению с мочевым пузырем было выше в 44,2 раза, с шейкой матки – 57 раз, что значительно ограничивает применение данной установки для ГТ опухолей внутренних органов, в то время как для установки BSD-2000 это соотношение составило 0,5 и 1,1, для ALBA-4D – 1,0 и 2,7 соответственно, что позволяет подвести в опухоли этих органов более высокие уровни энергии.

Beck M. et al. [41] также изучили распределение УПМ от Celsius TCS в гомогенных фантомах толщиной 10 и 14 см. Облучение проводили при выходной мощности 100 Вт и диаметрах пары электродов по 25 см. Результаты показали резкое снижение УПМ по глубине, уменьшение ее на 50 % имело место уже на глубине около 3 см, на 75 % – в 5 см. Таким образом, если допустить, что между УПМ и температурой нагрева имеется прямая связь, то можно ожидать такое же резкое снижение уровня нагрева по глубине ткани.

Следует отметить, что в исследованиях Frija E., Savagnaro M. [40] и Beck M. et al. [41] не учтен унос тепла кровотоком, который усиливается при ГТ и препятствует росту температуры. Кроме того, в их работе не учитывалось то обстоятельство, что аппликаторы на установке Celsius TCS в клинических условиях не полностью прилегают к нагреваемой поверхности, что еще больше повышает градиент температуры по глубине.

Кок Н.Р. et al. [42] провели расчеты распределения ЭМ поля для многофазовой (70 МГц) и емкостной систем, аналогичных для Celsius TCS (13,6 МГц), в гетерогенных фантомах разных размеров, имитирующих таз человека, с толщиной ПЖК в 1 и 2 см и без жира. Расчет УПМ проводили для условных опухолей, расположенных в центре фантома (рак шейки матки и предстательной железы) и эксцентрично (рак мочевого пузыря и прямой кишки). Кроме того, были проведены расчеты по КТ-изображениям для пациентов раком органов малого таза. Авторы показали, что при емкостном нагреве любой жировой слой уменьшает энергию, передаваемую в глубину. Только отсутствие жира у пациентов позволяет достичь температуры выше 40 °С в выбранных мишенях. Расчеты на моделях пациентов показали, что T90 (уровень температуры достигаемый по меньшей мере в 90 % объема мишени) составляет приблизительно 37,3 °С в опухолях шейки матки и предстательной железы, 38–38,3 °С – мочевого пузыря и 37,5–38 °С – прямой кишки.

Результаты экспериментальных и клинических исследований на емкостных гипертермических системах

НТМ3000Р (13,56 МГц). Клиническое тестирование этой системы проведено в Голландии у 11 больных с рецидивами рака прямой и сигмовидной кишки. Из 496 измерений в 288 (58 %) температура в опухоли была ниже 40 °С. Средняя толщина ПЖК передней брюшной стенки была равна 1,5±0,3 см (1–2,7 см), об-

ласти крестца – 2,1±0,7 см (1,2–3,1 см). РЧГТ осуществляли большими электродами (300 см²) при средней выходной мощности 700 Вт (максимальная мощность установки 1400 Вт). Нагрев более высокой выходной мощностью был ограничен жалобами больных на ощущения жжения и боли под аппликаторами из-за перегрева ПЖК. Температура на границе ПЖК–мышцы была выше 44 °С несмотря на то, что кожа в течение 30 мин предварительно охлаждалась с 5–10 °С соленой водой в боллусе [33].

Супертерм ЭП-40 (40,68 МГц) и **Экстратерм** (40,68 МГц). Клинические исследования на этих установках также показали, что при толщине ПЖК более 1,5–2 см практически невозможно достичь гипертермического режима в злокачественных новообразованиях внутренних органов. При меньшей толщине ПЖК он возможен при опухолях легких, печени, прямой кишки, а также при саркомах мягких тканей и остеогенной саркоме глубоких локализаций [43].

Cancerthermia GHT-RF8 (8 МГц). Клинические работы на этой установке осуществлены в единичном количестве [44, 45]. Seong J. et al. [44] провели исследования у 84 больных с нерезектабельным первичным раком печени. ГТ продолжительностью 30–60 мин осуществляли в течение 30 мин после дистанционной ЛТ (СОД 30,6 Гр/3,5 нед). Максимальная, минимальная и средняя температура в опухоли составили 41,9±1,3 °С, 39,9±1,0 °С и 40,8±0,9 °С соответственно. Во время лечения 51,2 % больных чувствовали боль в области нагрева и в последующем у 13,1 % развился некроз ПЖК. Результаты лечения, оцененные у 67 больных, показали, что у 27 (40 %) опухоли регрессировали более чем на 50 %, в том числе у 2 – с полным ответом. Симптоматическое улучшение наблюдали у 78,6 % пациентов. Актуальная 1, 2 и 3-летняя выживаемости составили 44,8, 19,7 и 15,6 % соответственно, медиана выживаемости – 6 мес. Kim S-W. et al. [45] эту установку использовали при ТХЛТ больных местнораспространенным раком прямой кишки. В группе больных с ТХЛТ по сравнению с ХЛТ имела место тенденция снижения стадии заболевания ($p = 0,060$) и повышение частоты патоморфологического полного ответа опухоли ($p = 0,064$). Общая выживаемость значимо была выше ($p = 0,014$) в исследуемой группе.

Oncothermia (13,56 МГц). На данной установке Lee S-Y. et al. [46] термометрические исследования провели у 20 больных раком шейки матки (IIB–IVБ ст.). Воздействие на тазовую область осуществляли в течение 60 мин с использованием активного электрода диаметром 30 см при нарастающих мощностях: 80 Вт – 10 мин, 120 Вт – 10 мин и 150 Вт – 40 мин. Через 30 мин от начала лечения температура в просвете шейки матки в среднем повысилась от 36,7±0,2 до 37,5±0,5 °С, и только концу сеанса она достигла 38,5±0,8 °С.

Одним из авторов данного обзора (Курпешев О.К.) была проведена термометрия у больной раком шейки матки во время лечения на установке Oncotherm в одном из онкологических центров России [8]. Больная

была хрупкого телосложения: рост – 164 см, вес – 50 кг, передне-задний размер в области таза – 130 мм, толщина ПЖК на передней брюшной стенке – 9 мм. Термометрию осуществляли с помощью спиртового термометра и оптоволоконных датчиков. ГТ проводили на область таза с использованием активного электрода диаметром 30 см. Нагревание начинали с мощности 60 Вт, в течение 60 мин повышали до 110 Вт и этот режим поддерживали до конца 90-минутного лечения. Дальнейшее повышение мощности РЧ излучения было невозможно из-за появления у больной ощущения сильного жжения на коже под активным электродом. В конце сеанса температура в прямой кишке равнялась 37,2 °С, во влагалище – 37,1 °С, в уретре – 36,9 °С.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что на установке Онкотерм в опухолях глубокой локализации невозможно создать гипертермический режим в классическом его понимании. На это указывают и сами разработчики метода в описании новой медицинской технологии, утвержденной Минздравом России [47]. На стр. 5 они пишут: «... в теории онкотермии (так называют метод лечения, именованный по названию установки – примечания авторов) статическая/гипертермическая фаза воспринимается как нежелательная». И далее пишут: «... температура при онкотермии отвечает менее чем за четверть общей эффективности метода, тогда как остальные ¾ обеспечивают нетермические факторы (полевые, электродинамические)». С утверждениями авторов о минимальном вкладе ГТ в лечебный эффект можно согласиться, более того, считаем, что при таких температурах, которые достигаются на этой установке в опухолях внутренних органов, он может полностью отсутствовать.

Celsius TCS (13,56 МГц). За время существования этой установки на рынке медицинских приборов (около 12 лет) не были осуществлены полноценные термометрические исследования в клинике. В этой связи О.К. Курпешевым в одном из онкологических диспансеров России было проведено измерение температуры у больного раком прямой кишки при лечении на этой установке [8]. Передне-задний размер тела больного в области таза составлял 13,5 см, максимальная толщина ПЖК в этой области не превышала 12 мм. РЧГТ проводили на область таза в течение 60 мин с помощью пары электродов диаметрами по 25 см. Контроль температуры осуществляли через прямую кишку на поверхности новообразования (перитуморально) с помо-

щью спиртового термометра диаметром резервуарной части 5 мм, что обеспечивало плотный контакт его с опухолью. Нагрев начинали с выходной мощности 50–60 Вт и в течение 40 мин довели до 130 Вт, на 50-ой мин – до 150 Вт. Дальнейшее повышение мощности было невозможно из-за появления сильного жжения на коже под аппликаторами. Перитуморальная температура на 40-ой мин нагревания повысилась до 38 °С, а в конце сеанса (на 60-ой мин) – до 38,5 °С.

Эксперименты Noh J.M. et al. [48], проведенные на свиньях, также показали, что на установке Celsius TCS невозможно создать полноценный гипертермический режим в печени животных. Опыты проводили на свиньях с массой тела 40 кг под общим наркозом. В течение дня животные подвергались 6 сеансам ГТ, по 60 мин с интервалами в 30 мин. Несмотря на замедление кровотока в органе (вследствие общего наркоза), и, соответственно, теплоотвода, максимальное повышение температуры на 2,7 °С (с 34 до 36,7 °С) было отмечено только к концу шестого сеанса ГТ при достижении мощности в 200 Вт. На первых двух сеансах в принципе не было отмечено повышения температуры в печени, на 3, 4 и 5 сеансах к концу процедуры она повысилась примерно на 1, 1,5 и 2 °С. Таким образом, в этом эксперименте, несмотря на малый вес свиней и нахождение их под наркозом, не был достигнут прирост температуры, необходимый для создания гипертермического режима.

В связи с отсутствием данных по термометрии в клинике, разработчики Celsius TCS для практических врачей рекомендуют пользоваться табличными данными, где даны режимы проведения ГТ для основных локализации опухолей. Лечение предусматривает 10 сеансов ГТ по 60 мин, с постепенным повышением мощности излучения в течение каждого сеанса. В частности, при лечении больных с опухолями печени на 1-ом сеансе лечение начинается с 40 Вт и завершается при 100 Вт. В каждом последующем сеансе выходная мощность увеличивается на 10–20 Вт. На 10-ом сеансе лечение начинается со 100 Вт и в течение 50 мин повышается до 170 Вт, далее, в течение 10 мин, если позволяет состояние больного, допускается подъем мощности до максимально переносимой. Но, как показывает практика, выход на 200 Вт при ГТ опухолей внутренних органов на данной установке весьма проблематичен.

Подобная схема воздействия на установке Celsius TCS использована Yu J.I. et al. [49] при термолучевой терапии (ТЛТ) 10 больных с метастазами (МТС) колоректального рака в печень (таблица). Как видно, в на-

Таблица

Табличные данные, использованные Yu J.I. et al. [49] при лечении больных с МТС колоректального рака в печень

Сеанс №	Мощность излучения (Вт) для различных уровней облучения в течение сеанса					Общая доза, кДж за 60 мин
	1	2	3	4	5	
1	40	60	70	90	100	240
2	50	70	85	100	120	285
3	60	80	100	120	150	342
4	75	100	130	160	180	432
5	85	110	135	160	200	465

чале первого сеанса на МТС воздействовали при мощности 40 Вт и в течение 60 мин поднимали ее до 100 Вт. В последующих 4 сеансах повышалась как исходная выходная мощность (от 50 до 85 Вт), так и конечная (от 120 до 200 Вт). Было проведено 5 сеансов ГТ и 7 фракций (по 3 Гр каждая) тотального облучения печени. К сожалению, авторы не проводили измерение температуры в МТС. С учетом общих закономерностей распределения ЭМ энергии на этой установке [40, 41] и результатов исследований на других подобных системах, можно предположить, что в МТС при использованных мощностях ЭМИ не был достигнут гипертермический режим. Возможно, по этой причине вклад ГТ в эффективность ЛТ оказался незначительным. В течение 1 мес после лечения частичный ответ был достигнут у 3 (30 %), стабилизация – у 4 (40 %), уменьшение боли – также у 4 (40 %). Трехмесячная выживаемость больных без локального прогрессирования и без прогрессирования боли были равны 30 % (медиана 2,2 мес) и 58,3 % соответственно. За это время один пациент умер от прогрессирования МТС в плевре, у трех пациентов развилась токсичность III степени. Сравнение полученных данных с предыдущими работами авторов, в том числе с протокольными исследованиями радиотерапевтической онкологической группы (Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)), не показали значимых различий по болевому синдрому [50–52]. В исследовании RTOG уменьшение болевого синдрома через 1 мес после лечения отмечен у 50 % больных, тогда как в этой работе (после ТЛТ) – у 40 %. Функция печени и общее состояние больных после ТЛТ улучшились на 40 %, в исследовании RTOG – на 49 %. В итоге Yu J.I. et al. [49] заключают, что полученные ими данные схожи с результатами других подобных исследований без ГТ, то есть они не выявили влияние ГТ на эффективность тотального облучения печени с МТС.

Таким образом, экспериментальные исследования на фантомах и животных, а также измерение температуры у больных показывают, что на установке Celsius TCS невозможно создать гипертермический режим в опухолях внутренних органов. Как уже отмечали, предлагаемые для работы в клинике табличные данные (используемые и в эксперименте) предусматривают увеличение мощности с 60–90 до 160–190 Вт в течение 40–50 мин лечения, а на оставшиеся 10 мин допускается повышение ее до максимально переносимой. Однако, в силу особенностей конструкции аппликатора, выход на 200 Вт в клинических условиях весьма проблематичен. Сравнительный анализ с данными литературы показывает, что использованные мощности РЧ излучения на Celsius TCS оказались значительно ниже, чем на установках того же типа, проведенные другими исследователями [33, 45, 53–55]. В этих работах было показано, что при емкостной РЧГТ на частотах 8 и 13,56 МГц минимальная мощность ЭМИ, необходимая для достижения минимального порога гипертермического режима в опухолях внутренних органов, колеблется в пределах 500–800 Вт, максимальная – 1000–1200 Вт и выше. В частности, по дан-

ном Van Rhooon G.C. et al. [33], на установке НТМ3000Р (13,56 МГц) при средней толщине ПЖК передней брюшной стенки в $1,5 \pm 0,3$ см (1–2,7 см), области крестца – $2,1 \pm 0,7$ см (1,2–3,1 см) и использовании электродов площадью 300 см², выходная мощность в среднем составила 700 Вт, максимальная – 1400 Вт.

Kim S-W. et al. [45] при ТХЛТ больных местнораспространенным раком прямой кишки на установке Cancermia GHT-RF8 (8 МГц) применяли минимальную выходную мощность в среднем 800 ± 229 Вт, максимальную – 1005 ± 232 Вт.

Narima Y. et al. [54, 55], при лечении больных раком шейки матки на Термотроне использовали выходные мощности от 800 до 1500 Вт. Причиной невозможности повышения мощности ЭМИ до этих величин является появление жжения на коже и болей под аппликаторами, что свидетельствует о неправильном подходе к лечению или отбору больных.

На основании имеющихся экспериментально-клинических данных, результатов модельных расчетов и измерений на фантомах [8, 40, 41, 48, 49] считаем не вполне обоснованными данные некоторых публикаций, где утверждается, что в опухолях внутренних органов больных (рак легких, шейки матки, прямой кишки), на установке Celsius TCS достигается температура 41–45 °С [56, 57]. И в этой связи, полученные высокие результаты ГТ на этой установке при лечении опухолей этих локализаций требуют тщательного рассмотрения и обсуждения.

Thermotron RF-8. На этой установке проведено наибольшее количество экспериментальных и клинических исследований по ГТ. Результаты показали прямую зависимость между температурой в опухолях внутренних органов и выходной мощностью ЭМИ и толщиной ПЖК [6, 26, 32, 37–39, 53–55, 58–70]. На данной установке с больными злокачественными новообразованиями внутренних органов проведены 7 рандомизированных исследований. В 5 из них показан высокий вклад ГТ в противоопухолевое лечение, в двух он отсутствовал в связи с недогревом опухоли и/или малой выборкой [8].

Abe M. et al. [26] в межинститутском исследовании показали, что при ГТ уровень температуры и непосредственный ответ опухоли зависит от глубины расположения новообразования. В целом в группе ($n = 63$) средняя температура равнялась $42,5 \pm 0,5$ °С. В новообразованиях поверхностной локализации частота полного ответа составила 68 %, в подповерхностных – 54 %, в глубоких – 23 %. Из 20 опухолей с глубокой локализацией температура выше 42 °С не была достигнута в 7 (35 %) случаях. У больных, у которых в опухоли не была достигнута температура 42 °С, толщина ПЖК была более 2 см.

Ohguri T. et al. [53] у 35 больных с немелкоклеточным раком легких (III ст.) при РЧГТ на установке Термотрон (8 МГц) установили статистически значимую корреляцию между уровнем температуры в пищеводе, выходной мощностью, толщиной ПЖК и результатами лечения. Нагревание проводили электродами

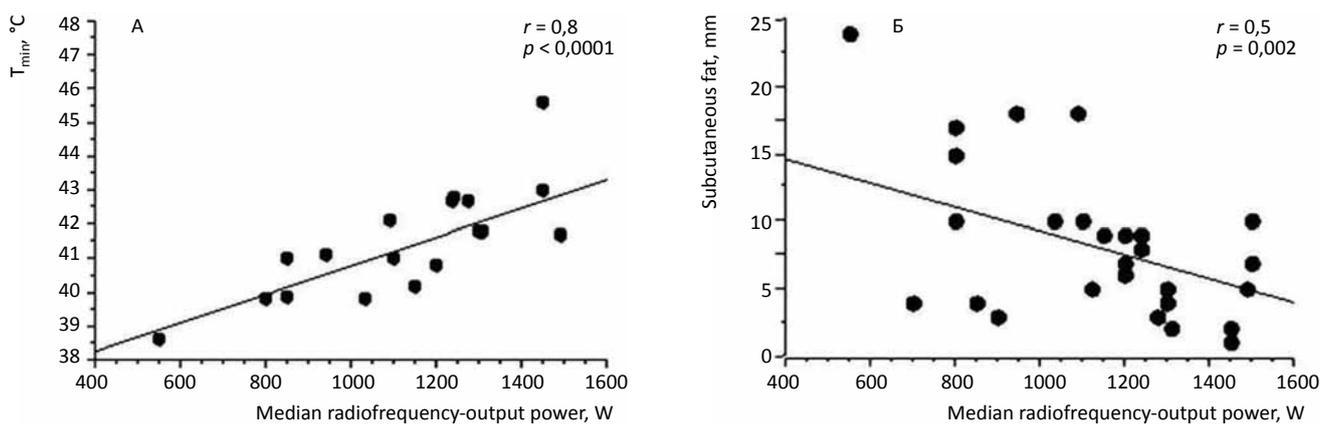


Рис. 5. Корреляция между выходной мощностью и минимальной внутрипищеводной температурой (А) и толщиной ПЖК (Б)

диаметром по 30 см, при выходной мощности от 548 до 1560 Вт. Термометрию в пищеводе выполнили у 22 больных. Температура варьировала от 39 до 48 °С и зависела от размера грудной клетки и толщины ПЖК. Значимое повышение общей выживаемости ($p = 0,01$), локального контроля ($p = 0,004$) и безметастатической выживаемости ($p = 0,02$) наблюдали при медиане выходной мощности не менее 1200 Вт. При такой мощности минимальная температура в пищеводе была выше 41,5 °С (рис. 5А), и ее можно было достичь при толщине ПЖК в среднем 0,75 см (рис. 5Б). В этой работе медианы внутрипищеводной минимальной (41,7 °С) и максимальной температур (43,2 °С) высоко коррелировали с соответствующими медианами выходных мощностей, которые равнялись 548 и 1679 Вт соответственно.

По данным Harima Y. et al. [54], при многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании у больных раком шейки матки с ШБ ст. РЧГТ значительно повышала результаты ХЛТ. В этих случаях средняя температура 40,6 °С в опухоли достигалась при выходной мощности 800–1500 Вт. Однако, при расширении контингента больных до ПА–IVА ст. значимый вклад ГТ на эффективность ХЛТ не был получен, хотя 5-летняя выживаемость (общая, без болезни, безрецидивная) была выше на 9–13 % по сравнению с контролем [55]. В работе были использованы выходные мощности от 800 до 1500 Вт. При этих мощностях максимальная температура в прямой кишке и во влагалище колебалась от 40,1 до 44,6 °С (в среднем 42,2 °С), средняя – от 39,6 до 42,5 °С (в среднем 41,1 °С), СЕМ₄₃T₉₀ – от 0,1 до 46,6 мин (в среднем 3,8 мин).

Hiraoka M. et al. [58, 59] изучили взаимосвязь между толщиной ПЖК и максимальной температурой при ГТ на опухолях с локализацией на глубине более 5 см (область головы и шеи, грудная клетка, абдоминальная область, органы таза, нижние конечности). Для снижения перегрева ПЖК они проводили длительное предварительное охлаждение кожи на 5–10 °С соленой водой в болюсе. Размеры болюсов превышали размер электрода на 6 см. Температуру в опухоли выше 43 °С они достигли в 38 % случаях, 41–43 °С – в 44 %, у остальных 18 % – она была ниже 41 °С. При этих темпе-

ратурных режимах объективный ответ опухолей диагностирован в 53, 82 и 33 % случаях соответственно. Во время лечения из 40 пациентов 27 (68 %) испытывали боль, но у 20 (50 %) она исчезала после завершения сеанса ГТ. В более позднем периоде у 4 (10 %) развился некроз ПЖК, у 2 (5 %) – ожог кожи II степени, у 4 (10 %) – видимый отек на нижней конечности и шее. При толщине ПЖК до 0,5 см максимальная температура в опухоли свыше 41 °С была достигнута в 86 % случаях (в 6 из 7), при 0,5–1 см – в 89 % (в 16 из 18), 1–1,5 см – в 95 % (в 18 из 19), 1,5–2 – в 60 % (в 6 из 10), а при 2 см и более – только в 17 % (в 1 из 6). Авторы считают, что при емкостной РЧГТ толщина ПЖК не должна превышать 1,5 см.

Рандомизированные мультицентровые исследования по ТЛТ рака шейки матки показали, что из 4 онкологических центров только в двух клиниках в опухолях была достигнута температура выше 41 °С, в третьей – в пределах 40,2–40,6 °С, в четвертой – в диапазоне 37,5–39 °С [60]. Следует отметить, что в данное исследование были включены больные с толщиной ПЖК до 3 см. Еще большие колебания температуры отмечены в исследовании Konishi F. et al. [61] у больных раком прямой кишки ($n = 17$). Температура в опухоли варьировала от 38 до 44 °С (в среднем 41 °С). Низкие уровни температур авторы также связывают с перегревом ПЖК.

Такие же результаты получены у больных раком печени и поджелудочной железы [26, 62–64]. Yoshida M. et al. [62] при емкостной РЧГТ 24 больных раком поджелудочной железы у 15 (62,5 %) достигли температуры в опухоли выше 42 °С. В исследованиях Nagata Y. et al. [63, 64] при термометрии у больных с первичными и вторичными злокачественными новообразованиями печени была установлена зависимость уровня температуры от типа опухоли и толщины ПЖК. При гепатоцеллюлярном раке максимальная температура достигала 41,2±0,2 °С, средняя – 40,3±0,3 °С, минимальная – 40,1±0,2 °С. При этом для массивной формы опухоли они были равны соответственно 41,1±0,2 и 40,0±0,2 °С, для узловой – 41 ± 0,3 °С и 40,0±0,4 °С, для диффузной – 42,1±0,6 и 40,6±0,5 °С. В то же время в метастазах уровень температуры был как при диф-

фузной форме рака печени: максимальная температура равнялась $42,4 \pm 0,2$ °С, средняя – $41,8 \pm 0,2$ °С, минимальная – $40,7 \pm 0,2$ °С. Максимальная температура в паренхиме печени в среднем составила $39,6 \pm 0,2$ °С ($38,2$ – $41,4$ °С), а в ПЖК – $40,3 \pm 0,3$ °С ($38,7$ – $41,4$ °С). Толщина ПЖК колебалась от 3 до 12 мм (в среднем 8 мм). Непосредственная реакция опухолей больше зависела от максимальной, а не от минимальной температуры. Некроз ПЖК развился у 20 (12 %) пациентов, изъязвление желудка у 4 (2 %), некроз печени у 1 (1 %). Последствиями термометрии были тяжелая перитонеальная боль у 7 (11 %) пациентов, внутрибрюшинные гематомы у 1 (1 %) и пневмоторакс – у 1 (1 %).

Согласно компьютерной модели распределения температуры у больного гепатоцеллюлярным раком, при ГТ в течение 50 мин на установке Термотрон средняя температура в опухоли равнялась $39,7$ °С, а при прямом измерении – $40,3$ °С, то есть отличалась ненамного [39].

Намазов R. et al. [65] проанализировали профили 318 гипертермических сеансов при лечении 39 больных с рецидивирующими или неоперабельными злокачественными новообразованиями органов пищеварения. Они наблюдали высокую корреляцию между максимальной выходной мощностью ЭМ энергии и максимальной температурой в опухоли ($p < 0,001$). Также была выявлена взаимосвязь между непосредственными реакциями опухолей и выходной мощностью РЧ излучения. Высокую частоту ответа опухоли наблюдали при средней выходной мощности 1000 Вт, минимальной – 700 Вт и при 4 и более сеансах ГТ. Авторы считают, что уровень максимальной выходной мощности является хорошим показателем эффективности нагрева опухолей органов брюшной полости.

В других исследованиях также было показано, что при РЧГТ на Термотроне нагрев опухолей глубоких локализаций до 40 °С и выше возможен при толщине ПЖК меньше 1,5 см [66–70].

Обсуждение

Основной проблемой классической емкостной ЭМГТ злокачественных новообразований глубокой локализации является перегрев ПЖК, вплоть до развития ожогов. Термическая нагрузка на нее может быть снижена путем интенсивного охлаждения кожи. Однако этот эффект наблюдается только у больных с толщиной ПЖК менее 1,5–2 см. Это означает, что емкостная система не всегда применима к больным с опухолями глубокой локализации. Еще одним недостатком емкостного нагрева является ограниченная возможность управления мощностью для подведения максимальной энергии в опухоль. Это достигается только подбором размеров и расположением электродов над опухолью. Для улучшения глубины нагрева при использовании этих систем необходимо соблюдение ряда технических требований и условий проведения ГТ. В первую очередь, это касается характеристики мембран аппликаторов и дополнительных водяных

болюсов. Они должны быть эластичными и тонкими – не более 0,7–0,8 мм. Это способствует лучшему прилеганию мембраны к телу больного, то есть без образования воздушных зазоров между ним и телом больного. Для уменьшения перегрева по краям аппликаторов (краевой эффект), размеры болюсов должны быть больше размеров электродов, то есть перекрывать площадь нагрева. При емкостной РЧГТ на частотах 8–13,56 МГц, получение минимального гипертермического режима возможно при выходных мощностях 500–800 Вт, максимального – при 1000–1200 Вт и выше.

Заключение

Результаты как экспериментальных, так и клинических исследований показывают, что при некоторых емкостных системах, рассмотренных в этом обзоре, невозможно создать гипертермический режим в опухолях глубокой локализации. Такие установки могут быть использованы для ГТ поверхностных, в ряде случаев, подповерхностных опухолей. И, наконец, измерение температуры при ГТ является фундаментальным условием для применения этого вида лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berdov BA, Kurpeshev OK, Mardynsky YuS. Influence of hyperthermia and hyperglycemia on the efficacy of radiotherapy for cancer patients. *Russian Oncol J*. 1996;(1):12-6. (Russian).
2. Pankratov VA, Andreev VG, Rozhnov VA, et al. Simultaneous use of chemo- and radiotherapy with independent conservative and combined treatment of patients with locally advanced cancer of the larynx and the laryngopharynx. *Siberian Oncol J*. 2007;(1):18-22. (Russian).
3. 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 Hyperterm*. 2008;24(2):111-22.
4. Westermann A, Mella O, Van der Zee J, et al. Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB-III-IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia – an update. *Int J Hyperterm*. 2012;28(6):549-53. DOI: 10.3109/02656736.2012.673047.
5. Kurpeshev OK, Mardynsky YuS, Maksimov SA. Combined treatment of patients with oral cancer using the “conditionally-dynamic” mode of fractionation of radiation therapy and locoregional hyperthermia. *Siberian medical review*. 2011;67(1):80-4. (Russian).
6. Ohguri T. Current Status of Clinical Evidence for Electromagnetic Hyperthermia on Prospective Trials. *Thermal Med*. 2015;31(2):5-12.
7. Van der Zee J, Van Rhooen GC. Hyperthermia with radiotherapy and with systemic therapies. In: *Breast Cancer: Innovations in Research and Management* (Eds: U. Veronesi A. Goldhirsch P. Veronesi OD. Gentilini MCL). Springer Int. Publ. 2017:855-62. DOI: 10.1007/978-3-319-48848-6_75.
8. Kurpeshev OK, van der Zee J. Analysis of results of randomized studies on hyperthermia in Oncology. *Medical radiology and radiation safety*. 2018; 63(2):52-67. (Russian). DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640.
9. Konoplyannikov AG, Dedenkov AN, Kurpeshev OK, et al. Local hyperthermia in radiation therapy of malignant neoplasms. *Scientific review*. Ed. A.F. Tsyb. Series overview information in medicine and health. Moscow: The Medicine. Oncology. 1983. 72 p. (Russian).
10. Kurpeshev OK. Patterns of radiosensitizing and damaging effects of hyperthermia on normal and tumor tissues (experimental

- clinical study): – Author's abstract. diss. PhD Med. Obninsk, 1989. 35 p. (Russian).
11. Kurpeshev OK. Possibilities and prospects for the use of hyperthermia in medicine. *Clinical Medicine*. 1996. (1):14-6. (Russian).
 12. Pankratov VA, Andreev VG, Kurpeshev OK, et al. Application of thermochemical treatment in patients with locally advanced cancer of the larynx and hypopharynx. *Russian Oncol J*. 2006;(4):20-3. (Russian).
 13. Wainson AA, Mescherikova VV, Lavrova Yu E, Mazokhin VN. The efficacy of simultaneous and sequential irradiation and hyperthermic treatment of tumor cells *in vitro* and transplantable tumors *in vivo*. *Radiat Biol Radioecol*. 2012;52(5):510-6. Russian
 14. Wainson AA, Mescherikova VV, Tkachev SI. Radiothermomodifying effect of cisplatin, Gemzar and Paclitaxel on tumor cells *in vitro*. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2016; 61(2):25-9. Russian
 15. Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YuS, Berdov BA. Mechanisms of development and ways of overcoming chemoresistance of tumors. Part 3. Possible ways to overcome the chemoresistance of tumors. *Russian Oncol J*. 2003;(2):50-2. (Russian).
 16. Toraya-Brown S, Sheen MR, Zhang P, et al. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8⁺ T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. *Nanomedicine*. 2014;10(6):1273-85. DOI: 10.1016/j.nano.2014.01.011.
 17. Van der Heijden AG, Dewhurst MW. Effects of hyperthermia in neutralizing mechanisms of drug resistance in non-muscleinvasive bladder cancer. *Int J Hyperterm*. 2016;32(4):434-45. <http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761>
 18. Franckena M, Fatehi D, de Bruijne M, et al. Hyperthermia dose-effect relationship in 420 patients with cervical cancer treated with combined radiotherapy and hyperthermia. *Eur J Cancer*. 2009; 45:1969-78. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.03.009.
 19. Dewhurst MW, Sim DA, Sapareto S, Connor WG. Importance of minimum tumor temperature in determining early and long-term responses of spontaneous canine and feline tumors to heat and radiation. *Cancer Res*. 1984;44(1):43-50.
 20. Sherar M, Liu FF, Pintilie M, et al. Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):371-80.
 21. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3079-85.
 22. Hand JW, Machin D, Vernon CC, Whaley JB. Analysis of thermal parameters obtained during phase III trials of hyperthermia as an adjunct to radiotherapy in the treatment of breast carcinoma. *Int J Hyperterm*. 1997;13(4):343-64.
 23. Xia T, Sun Q, Shi X, et al. Relationship between thermal parameters and tumor response in hyperthermia combined with radiation therapy. *Int J Clin Oncol*. 2001; 6(3):138-42.
 24. Canters RAM, Wust P, Bakker JF, Van Rhooon G. A literature survey on indicators for characterization and optimization of SAR distributions in deep hyperthermia, a plea for standardization. *Int J Hyperterm*. 2009;25:593-608.
 25. 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;188(Suppl. 2):198-211. DOI: 10.1007/s00066-012-0176-2.
 26. Abe M, Hiraoka M, Takahashi M.I, et al. Multi-Institutional Studies on Hyperthermia Using an 8-MHz Radiofrequency Capacitive Heating Device (Thermotron RF-8) in Combination With Radiation for Cancer Therapy. *Cancer* 1986;58(8):1589-95.
 27. Sidi J, Jasmin C, Convert G, et al. Shortwave regional hyperthermia of the pelvis. *Biomed Thermol*. 1982;107:739-44.
 28. Van Rhooon GC, Sowinski MJ, Van Den Berg et al. A ring capacitor applicator in hyperthermia: energy distributions in a fat-muscle layered model for different ring electrode configurations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;18:77-85.
 29. Kim KS, Hernandez D, Lee SY. Time-multiplexed two-channel capacitive radiofrequency hyperthermia with nanoparticle mediation. *BioMed Eng OnLine*. 2015;14:95. DOI: 10.1186/s12938-015-0090-9.
 30. Brezovich I. A. Heating of subcutaneous fat in localized current field hyperthermia with external electrodes. *Med Phys*. 1979;6(4):352.
 31. Brezovich I.A, Lilly M.B, Durant J.R, et al. A practical system for clinical hyperthermia radiofrequency. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7(3):423-30.
 32. Yanagawa S, Sone Y, Doi H, Yamamoto G. A new procedure for the prevention of surface overheating in deep hyperthermia using RF capacitive heating equipment. *Jpn J Hyperterm Oncol*. 1985;1:187-91.
 33. Van Rhooon GC, Van der Zee J, Broekmeyer-Reurink MP, et al. Radiofrequency capacitive heating of deep-seated tumours using pre-cooling of the subcutaneous tissues: results on thermometry in Dutch patients. *Int J Hyperterm*. 1992; 8:843-854.
 34. Kato H, Hiraoka M, Nakajima T, Ishida T. Deep heating characteristics of an RF capacitive heating device. *Int J Hyperterm*. 1985;1:15-28.
 35. Rhee JG, Lee CKK, Osborn J, et al. Precooling prevents overheating of subcutaneous fat in the use of RF capacitive heating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(5):1009-15. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90198-D](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(91)90198-D).
 36. Kumagai K, Saito K. Air Gap Filler Material for Hot Spot Reduction in the Capacitive Heating Device. *Thermal Med*. 2016;32(2):5-11.
 37. Tanaka H, Kato H, Nishida T, et al. Physical basis of RF hyperthermia for cancer therapy (2). Measurement of distribution of absorbed power from radiofrequency exposure in agar phantom. *J Radiat Res*. 1981;22:101-8.
 38. Lee CKK, Song CW, Rhee JG, Levitt SH. Clinical Experience with Thermotron RF-8 Capacitive Heating for Bulky Tumors: University of Minnesota Experience. *Radiol Clin of North America*. 1989;27(3):543-58.
 39. Chen C-C, Kiang J-F. Efficacy of Magnetic and Capacitive Hyperthermia on Hepatocellular Carcinoma. *Progress Electromagn Res*. 2018;64:181-92.
 40. Frija E, Cavagnaro M. A comparison between radiative and capacitive systems in deep hyperthermia treatments. 31st An Meet of the Eur Soc for Hyperterm Oncol. Greece, Athens, 21-23 June 2017:62-3. OP-07.
 41. Beck M, Chrozon B, Lim A, et al. SAR profiles generated with a capacitive hyperthermia system in a porcine phantom. *Strahlenther Onkol*. 2018;194:493-4.
 42. Kok HP, Navarro F, Strigari L, et al. Locoregional hyperthermia of deep-seated tumors applied with capacitive and radiative systems: a simulation study. *Int J Hyperterm*. 2018. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1448119>
 43. Lopatin VF. Method of local UHF hyperthermia. *Med Fizika*. 2011;(4):85-95. (Russian).
 44. Seong J, Lee HS, Han KH, et al. Combined treatment of radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatocellular carcinoma. *Yonsei Medical J*. 1994;35(3):252-9.
 45. Kim SW, Yea JW, Kim JH, et al. Selecting patients for hyperthermia combined with preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(2):287-97. DOI: 10.1007/s10147-017-1213-z.
 46. Lee S-Y, Kim J-H, Han Y-H, Cho D-H. The effect of modulated electro-hyperthermia on temperature and blood flow in human cervical carcinoma. *Int J Hyperterm*. 2018. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1423709>
 47. Rusakov SV, Sas A, Sas O, Sas N. A method for the treatment of solid malignant tumors by the method of Oncothermia (medical technology). Moscow. 2011:96 p. (Russian).

48. Noh JM, Kim HY, Park HC, et al. *In vivo* verification of regional hyperthermia in the liver. *Radiat Oncol J*. 2014;32(4):256-61.
49. Yu JI, Park HC, Choi DH. Prospective phase II trial of regional hyperthermia and whole liver irradiation for numerous chemorefractory liver metastases from colorectal cancer. *Radiat Oncol J*. 2016;34(1):34-44. DOI: 10.3857/roj.2016.34.1.34.
50. Park JS, Park HC, Choi DH, et al. Prognostic and predictive value of liver volume in colorectal cancer patients with unresectable liver metastases. *Radiat Oncol J*. 2014;32(2):77-83.
51. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, et al. Whole-liver radiotherapy for end-stage colorectal cancer patients with massive liver metastases and advanced hepatic dysfunction. *Radiat Oncol*. 2010;5:97.
52. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7(5):587-91.
53. 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;73(1):128-35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.059.
54. Harima Y, Nagata K, Harima K, et al. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperterm*. 2001;17(2):97-105. DOI: 10.1080/02656730010001333.
55. 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 Hyperterm*. 2016;32(7):801-8.
56. Gordeev SS. Master class on the use of local hyperthermia in patients with rectal cancer in Krasnodar. *Onkol Coloproctology J*. 2013; 3(2):9-10. (Russian).
57. Startseva JA, Choyzonov ET. Local hyperthermia in the combined treatment of patients with malignant neoplasms. *Russian Cancer J*. 2015;(4):47-8. (Russian). <http://www.studmedlib.ru/ru/doc/1028-99844-SCN0030.html>
58. Hiraoka M, Jo S, Akuta K. Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors. I. Studies on thermometry. *Cancer*. 1987; (60):121-7.
59. Hiraoka M, Jo S, Akuta K, et al. Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors II. Effects of thermoradiotherapy. *Cancer*. 1987;60:128-35.
60. Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, 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;61(1):145-53.
61. 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):789-796.
62. Yoshida M, Shioura H, Tomi M, et al. Multimodal combination therapy including hyperthermia for inoperable pancreatic cancer. *Proc 7th Int Cong Hypertherm Oncol*. Rome. 1996;2:38-9.
63. Nagata Y, Hiraoka M, Akuta K, et al. Radiofrequency thermotherapy for malignant liver tumors. *Cancer*. 1990; 65(8):1730-6.
64. Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y, et al. Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(2):359-5.
65. Hamazoe R, Maeta M, Murakami A, et al. Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity. *J Surg Oncol*. 1991;48:176-9.
66. Nakajima K, Hisazumi H, Yamamoto H, et al. A study of regional temperature rise in bladder cancer patients during RF-hyperthermia. *Jpn J Hyperterm Oncol*. 1986(2):43-8.
67. Nakajima K, Hisazumi H. Studies of temperature rise in subcutaneous fat tissue during RF-hyperthermia. *Jpn J Hyperterm Oncol*. 1987;(3):87-91.
68. Kubota Y, Sakai N, Watai K, et al. Hyperthermia by regional capacitive heating. In: *Hyperthermic oncology*. 1988, Vol. 2. Sugahara T, Saito M. (Eds.). Taylor & Francis, London, 1989, 605-8.
69. Masunaga S-I, Hiraoka M, Akuta K. Non-randomized trials of thermoradiotherapy versus radiotherapy for preoperative treatment of invasive urinary bladder cancer. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol*. 1990;2:313-20.
70. Lee CK, Song CW, Rhee JG, et al. Clinical experience using 8 MHz radiofrequency capacitive hyperthermia in combination with radiotherapy: results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(3):733-45. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00608-N.

Для цитирования: Курпешев О.К., ван дер Зее Я., Кавагано М. Гипертермия опухолей глубокой локализации: возможности емкостного метода // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 64–75.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-4-64-75