

О.К. Курпешев

ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ СВЧ-ГИПЕРТЕРМИИ В ОНКОЛОГИИ

Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, Новосибирск

Контактное лицо: Оразакмет Керимбаевич Курпешев, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

В обзоре анализируются особенности взаимодействия электромагнитной (ЭМ) энергии с различными тканями и распределение температур в модельных, экспериментальных и клинических исследованиях от излучателей для наружной и внутритростной СВЧ-гипертермии (СВЧГТ). Изучено влияние СВЧГТ на противоопухолевую эффективность лучевой (ЛТ) и/или химиотерапии (ХТ), а также токсические воздействия на нормальные ткани. На основе данных литературы и собственного опыта определены некоторые подходы в лечении онкологических больных. Рассматривается также общие принципы реализации метода, особенности конструкции аппликаторов и их роль в создании гипертермического режима в опухолях поверхностных и подповерхностных локализации. Разработка способов термометрического контроля и подвода ЭМ поля (ЭМП), позволяющих нагревать опухоли без выраженного градиента температур, а также определение минимальных эффективных тепловых доз остается приоритетным направлением исследования как при СВЧ, так и при других методах гипертермии (ГТ).

СОКРАЩЕНИЯ

БРВ	– безрецидивная выживаемость	ОО	– объективный ответ
ВББ	– выживаемость без болезни	ПЖК	– подкожно-жировая клетчатка
ВБП	– выживаемость без прогрессирования	ПО	– полный ответ
ВПЛГ	– внутритростная лучевая терапия	РШМ	– рак шейки матки
ВПСВЧГТ	– внутритростная СВЧГТ	СВЧГТ	– СВЧ-гипертермия
ГП	– глубина проникновения	СОД	– суммарная очаговая доза
ГТ	– гипертермия	ТЛТ	– термолучевая терапия
ГПТ	– глубина проникновения тепла	ТХЛТ	– термохимиолучевая терапия
ЛГТ	– локальная гипертермия	УПМ	– удельная поглощенная мощность
ЛК	– локальный контроль	ХТ	– химиотерапия
ЛТ	– лучевая терапия	ЭМ	– электромагнитное
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость	ЭМИ	– электромагнитное излучение
ОВ	– общая выживаемость	ЭМП	– электромагнитное поле

Ключевые слова: гипертермия, СВЧ излучение, лучевая терапия, химиотерапия, термолучевая терапия, термохимиолучевая терапия, онкология

Для цитирования: Курпешев О.К. Возможности локальной СВЧ-гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66. №6. С. 81–92

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-81-92

Введение

Результаты лечения онкологических больных связаны не только с молекулярно-генетическими характеристиками клеток опухоли, но и с особенностями формирования её паренхимы и стромы. Неконтролируемый рост клеток приводит к отставанию развития сосудов и образованию гипо- и аноксических зон. Следствием является повышение радиорезистентности опухоли, снижение перфузии лекарственными препаратами, а также дедифференцировка нестволовых клеток в стволовые [1–4]. Одним из факторов, оказывающих тормозящее влияние на развитие этих процессов, является ГТ. Умеренный режим ГТ (40–42 °С) усиливает микроциркуляцию в опухоли, соответственно улучшает оксигенацию её клеток и их контакт с лекарственными препаратами. Кроме того, ГТ снижает лабильность клеточных мембран, уровень вне- и внутриклеточного рН, ингибирует функции ферментов репарации, экспрессию белков, ответственных за развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток, а также повышает их иммуногенность. По этой причине злокачественные клетки становятся более чувствительными к действию различных повреждающих факторов, в том числе ионизирующей радиации и химических агентов. Полученные данные стали основой для использования ГТ в комбинированной терапии онкологических больных [5–10]. Эффективность метода зависит от дозы тепла, подведенной к опухоли за курс лечения, то есть, от уровня температуры, длительности воздействия и количества сеансов ГТ. Большинство исследований свидетельствуют, что значимый вклад ло-

кальной ГТ (ЛГТ) на результаты ЛТ и/или ХТ проявляется при минимальной температуре 40 °С, с продолжительностью воздействия 40–60 мин. Достижение режима ГТ зависит от расстояния между источником нагрева и злокачественным новообразованием [11, 12]. Для радиочастотной ГТ, которая широко используется в онкологии, различают опухоли поверхностной (до 3 см), подповерхностной (3–6 см) и глубокой локализации (более 6 см) [11]. В зависимости от глубины залегания опухоли подбираются частота ЭМИ и способ ЛГТ. Для нагрева поверхностных и некоторых подповерхностных опухолей преимущественно используется ЭМИ СВЧ диапазона на специально выделенных для этого ISM (*Industrial Scientific Medicine*) частотах: 433, 915 и 2450 МГц.

Целью обзора является анализ распределения СВЧ излучения в модельных, экспериментальных и клинических исследованиях, оценка результатов и возможностей применения наружной и внутритростной СВЧГТ в клинической онкологии.

Распределение ЭМП при различных способах СВЧГТ

Распределение ЭМП в биологических объектах зависит от частоты излучения, электрических и магнитных свойств тканей: удельной электропроводности, диэлектрической и магнитной проницаемости. В силу высокой диэлектрической проницаемости воды, в тканях с высоким её содержанием (печень, почки, головной мозг, мышцы, опухоль) коэффициент поглощения ЭМ излучения (ЭМИ) значительно выше и соответственно проникающая спо-

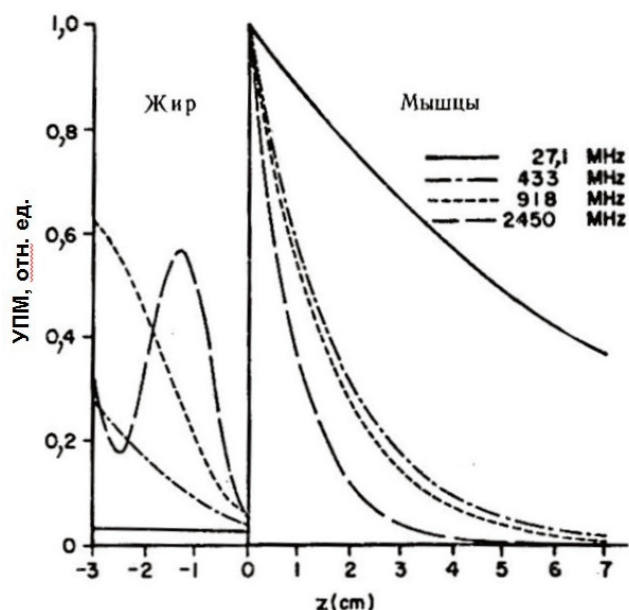


Рис. 1. Градиент УПМ для различных частот ЭМ излучения в жировой и мышечной ткани при облучении плоской волной. За единицу взята величина УПМ на границе раздела жира и мышечной ткани.
 Fig. 1. Gradient SAR for different frequencies of EM radiation in adipose and muscle tissue under plane wave irradiation. The value of the SAR at the interface between fat and muscle tissue is taken as a unit.

способность ниже, чем в тканях с меньшим содержанием воды (жир, кости). Поэтому, в первом случае имеет место высокий градиент удельной поглощенной мощности (УПМ) ЭМ энергии по глубине, который особенно выражен для СВЧ излучения [13].

На рис. 1 представлен градиент УПМ в жире и мышечной ткани при воздействии плоской волны СВЧ (2450, 918, 433 МГц) и ВЧ излучении (27,1 МГц) [13].

Как видно из рис. 1, для частоты 2450 МГц снижение на 50% УПМ в мышечной ткани происходит примерно на глубине 8 мм, для 918 и 433 МГц – 12–14 мм. В тоже время как в жире для всех рассмотренных частот градиент УПМ по глубине менее выражен. Глубину нагрева при СВЧГТ удалось увеличить благодаря разработке излучателей, имеющих высокую степень согласования с нагреваемым биообъектом, а также болюсов, позволяющих охлаждать нагреваемую поверхность [14–18].

Наружная СВЧГТ

Для этого метода используется два класса излучателей: волноводные и микрополосковые, по конструкции которые бывают с одной или многоканальной излучающей апертурой. В последнем случае, каждый канал имеет независимое управление, и такие излучатели предназначены для равномерного нагрева опухолей, занимающих большие площади. Существуют также аппликаторы сложной конфигурации – на основе спиральных антенн, тороидальных и эллиптических резонаторов [14–16]. В обзоре [16] рассматриваются результаты применения одноканальных излучателей, в связи с более широким использованием их в эксперименте и клинике. Для повышения качества ГТ наружные излучатели снабжены специальной вставкой (болюс), сторона, обращенная к поверхности тела, закрыта эластичной мембраной. Излучатель вместе с болюсом образуют аппликатор, и во время процедуры в нем циркулирует холодная вода для охлаждения кожи больного. Это позволяет осуществить съем температуры с поверхностных слоев нагреваемой ткани и сместить максимальную температуру вглубь (на 5–10 мм) и тем самым увеличить глубину проникновения тепла (ГПТ) [15]. Количественно ГПТ определяется как глубина, на которой прирост температуры уменьшается на 50%. Различные модельные и экспериментальные исследования показали, что ГПТ для частот 2450–400 МГц колеблется в пределах 10–40 мм [14–19]. ГПТ зависит от глубины проникновения (ГП) ЭМИ, которая оценивается по 50% уровню снижения УПМ. По данным Guirado F. N. et al [17], при СВЧГТ мышечного фантома на установке BSD-500 (915 МГц) ГП равняется 20 мм. Авторы считают, что электрофизическая характеристика тканей и ГП для ЭМП с частотой 915 и 434 МГц почти одинакова, что делает разницу в частоте не принципиальным в клинических условиях. В работе Kok H.P. et al [18] показано, что ГПТ при некоторых локализациях опухолей повышается с увеличением размера аппликатора и изогнутых его формах за счет квазиоптической фокусировки ЭМИ [18]. На рис. 2 представлено распределение УПМ при различной кривизне аппликатора типа 3Н от установки «Яхта-4». Из рисунка следует, что с увеличением кривизны аппликатора 50% уровень УПМ смещается на глубину от 20 до 40 мм. На клиническом примере (рис. 3), показано распределение УПМ от СВЧ излучения (434 МГц) в рецидивном раке молочной железы и окружающих её тканях [19]. В данном

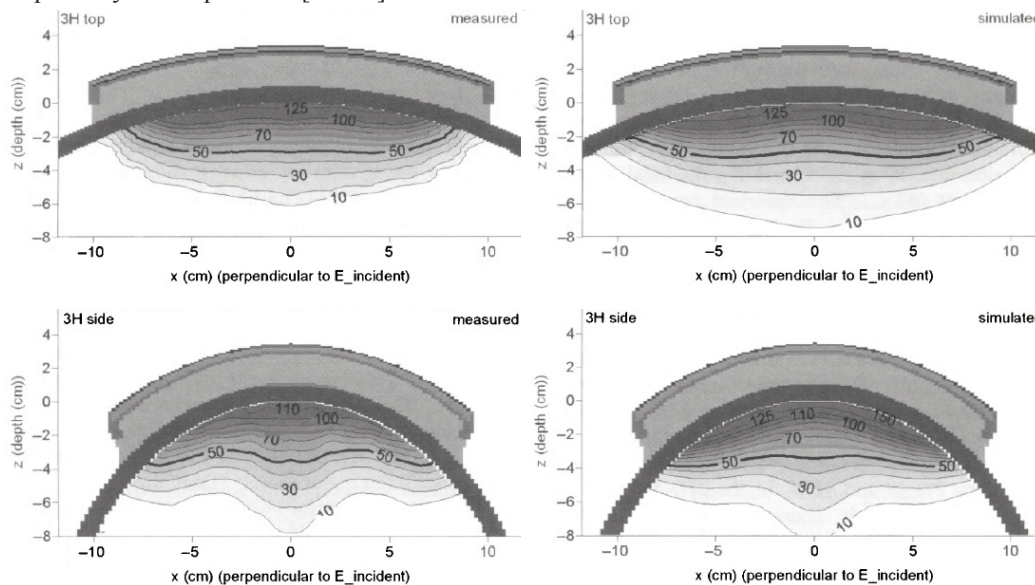


Рис. 2. Измеренные в фантоме (А) и смоделированные (Б) диаграммы УПМ по центру при различной кривизне аппликатора 3Н от установки «Яхта-4»

Fig. 2. Measured in the phantom (A) and simulated (B) SAR diagrams in the center with different curvature of the 3H applicator from the «Yakhta-4» device

клиническом случае у основания опухоли, которая находилась на расстоянии 54 мм от поверхности кожи, УПМ снизилась до 50 %. Такая высокая ГП СВЧ излучения была связана с тем, что основную часть нагреваемой ткани составляла радиопрозрачная ПЖК (толщиной 29 мм).

Внутриполостная СВЧГТ (ВПСВЧГТ).

В отличие от наружной, при данном способе ГТ имеет место более высокий градиент температуры как по глубине, так и по плоскости. Для улучшения качества и эффективности метода используются встроенные к излучателю болусы из эластичной мембраны с целью охлаждения нагреваемой поверхности. Это позволяет повысить подаваемую мощность излучения, соответственно увеличить глубину нагрева и уменьшить риск термического повреждения слизистой оболочки. Однако в этом случае одновременно охлаждаются и поверхностные слои опухоли, что может снизить эффективность ГТ. Кроме

того, болус увеличивает диаметр аппликатора, который ограничен размером входного канала в орган или степенью прорастания его просвета опухолью. При раке прямой кишки и анального канала, в зависимости от выраженности стеноза, используются аппликаторы диаметрами от 5–6 до 12–14 мм, для рака тела и шейки матки, пищевода – 6–10 мм, уретры и назофарингеальной области – 4–6 мм. Для трансректальной ГТ рака предстательной железы применяются аппликаторы диаметром до 16–18 мм. Если при наружной СВЧГТ глубина нагрева зависит от размера апертуры излучателя, при внутриполостной – от её диаметра, чем он меньше, тем больше градиент температуры, соответственно, ниже ГПТ [20–22]. По расчетным данным Kok H.P. et al [22] при внутриполостной ГТ на частотах 434 и 915 МГц распределение УПМ и температуры в тканеэквивалентном фантоме были почти одинаковы (рис. 4). В условиях охлаждения поверхностных слоев фантома

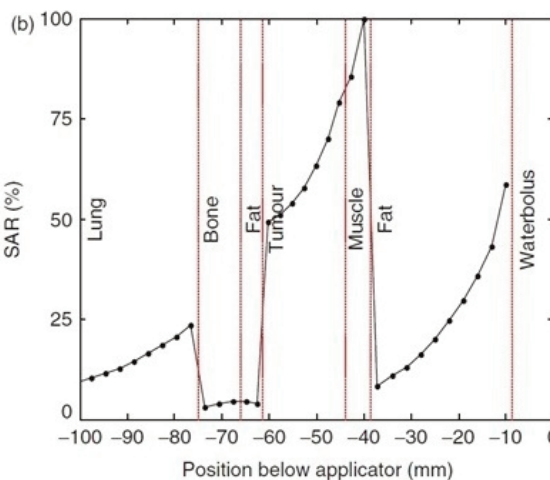
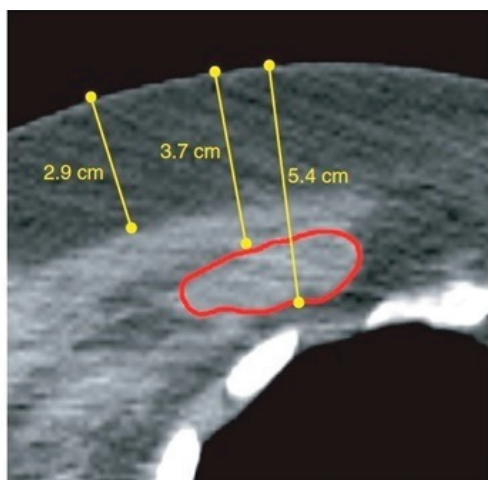


Рис. 3. А – данные компьютерной томографии рецидива рака молочной железы (срез проведен по центру опухоли). Граница опухоли обведена контуром. Стрелками показано расстояние от кожи до верхнего (3,7 см) и нижнего края опухоли (5,4 см), при толщине ПЖК 2,9 см.

В – нормализованный к мышцам профиль УПМ на уровне центра под аппликатором (направление Е-поля перпендикулярно). Толщина болуса аппликатора 10 мм, жира – 30 мм, мышцы – 8 мм, опухоли – 21 мм

Fig. 3. А – data of computed tomography of breast cancer recurrence (the section is made in the center of the tumor). The border of the tumor is outlined. The arrows show the distance from the skin to the upper (3.7 cm) and lower edges of the tumor (5.4 cm), with a thickness of subcutaneous fatty tissue 2.9 cm. В – profile of the SAR normalized to the muscles at the level of the center under the applicator (the direction of the E-field is perpendicular). The applicator bolus thickness is 10 mm, fat – 30 mm, muscles – 8 mm, tumors – 21 mm

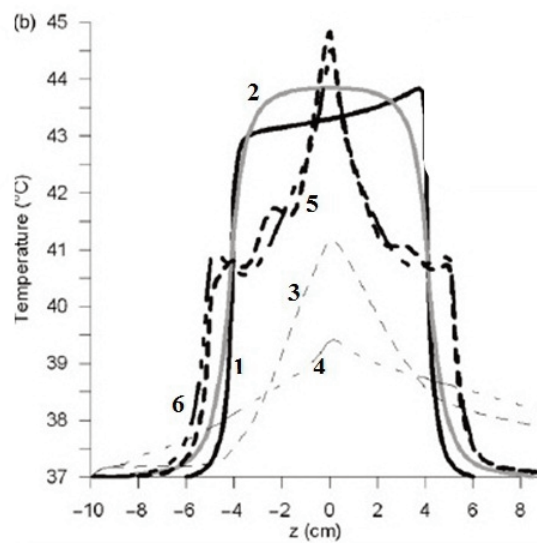
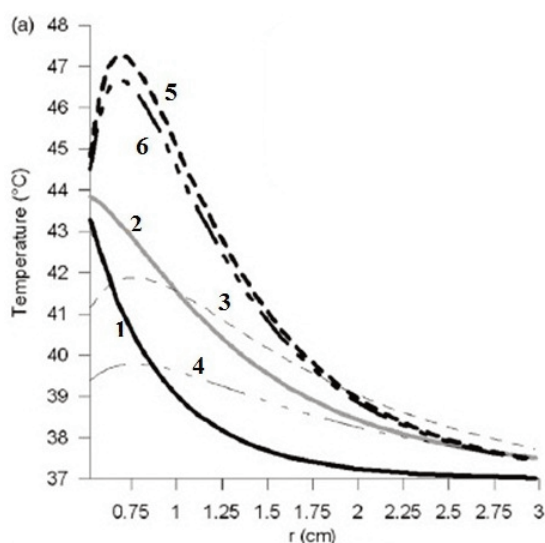


Рис. 4. Расчетное распределение температур по радиусу (а) и вдоль оси (б) в тканеэквивалентном фантоме от различных внутриполостных аппликаторов: 1 – баллон с подогреваемой водой, 2 – 27 МГц, 3 – 915 МГц (охлаждение воздухом 37 °С), 4 – 434 МГц (охлаждение воздухом 37 °С), 5 – 915 МГц (охлаждение водой 41 °С), 6 – 434 МГц (охлаждение водой 41 °С).

Fig. 4. Calculated distribution of temperatures along the radius (a) and along the axis (b) in a tissue-equivalent phantom from various intracavitary applicators: 1 – a balloon with heated water, 2 – 27 MHz, 3 – 915 MHz (air cooling 37 °C), 4 – 434 MHz (air cooling 37 °C), 5 – 915 MHz (water cooling 41 °C), 6 – 434 MHz (water cooling 41 °C).

(в аппликаторе циркулировала дистиллированная вода температурой 41 °С) максимальная температура смещалась на глубину до 6–7 мм, и ГПТ для обеих частот составила 10,3 мм. С увеличением расстояния от аппликатора температура резко падала и на глубине 6–7, 15 и 20 мм при обеих частотах она в среднем была равна 47, 40,8 и 38,8 °С соответственно. Такой же высокий градиент температуры был установлен и по высоте (вдоль) антенны, от её центра к периферии. Уменьшение прироста температуры на 50 % от центра аппликатора по плоскости отмечено на расстоянии 25 мм с каждой стороны, то есть при длине излучающей поверхности антенны в 80 мм эффективный нагрев осуществлялся на участке протяженности в 50 мм. Из представленных графических данных Силина А.О. [23] следует, что в биологическом фантоме уменьшение электрического сигнала ЭМП до 50 % от полостного аппликатора (диаметром 16 мм) установки «Яхта-3» (915 МГц) приходится на глубину около 10 мм, по сравнению с его уровнем на расстоянии 5 мм. Нормализация на глубину 5 мм связана с эффектом охлаждения нагреваемой поверхности циркулирующей водой в аппликаторе. Схожие результаты были получены нами при изучении распределения температур от внутриполостных аппликаторов диаметрами 8 и 15 мм в биоиммитаторе – поролоне, пропитанном физиологическим раствором. ГТ осуществляли на установках «Яхта-3» (915 МГц) при выходной мощности 20 Вт, длительностью 3 и 30 мин. Результаты показали, что градиент температур был более выражен для излучателей с меньшим диаметром. При нагревании в течение 3 мин, с помощью излучателя диаметром 8 мм температура на глубине 10 и 15 мм по сравнению с её уровнем на глубине 5 мм в среднем составила 40 % и 10 %, а от излучателя диаметром 15 мм – 56 % и 22 % соответственно. При нагревании в течение 30 мин градиент температуры уменьшался вследствие передачи тепла из зоны, близкой к аппликатору, в более глубокие слои биоиммитатора. При ГТ с помощью аппликатора диаметром 15 мм, температура на расстоянии 10, 20, 30, 40 мм, по сравнению с её значением на глубине 5 мм, составила 67, 43, 24 и 5 % соответственно. Высокий градиент температуры по глубине и вдоль внутриполостного СВЧ аппликатора может значительно снизить эффективность лечения. Об этом свидетельствуют экспериментальные исследования Kurosaki H. et al [24]. Авторы после радиочастотной внутриполостной гипертермии (13,56 МГц) и ЛТ изучали выживаемость клеток HeLa-TG вокруг аппликатора послыно. Для этого клетки в микротрубках были заключены в цилиндрический агаровый фантом на различном расстоянии от внутреннего аппликатора диаметром 15 мм и длиной 100 мм. Облучение проводили в дозах 1–7 Гр, нагревание – в течение 30 мин, в диапазоне 40–46 °С. Результаты показали, что при нагревании до 42 °С и дозах облучения 3–5 Гр, несмотря на нагрев длинноволновым радиочастотным излучением, самая низкая выживаемость клеток (до 0,005 %) имело место при локализации их около центральной зоны аппликатора: на глубине до 13 мм и вдоль до 25–30 мм с каждой стороны центра.

Результаты применения СВЧГТ в клинике

До 2017 г в мире, для изучения вклада ГТ в результаты противоопухолевой терапии, проведены 47 рандомизированных исследований III фазы, из которых в 16 была использована наружная или внутриполостная СВЧГТ [7].

Наружная СВЧГТ.

В табл. 1 представлены результаты 9 рандомизированных исследований с использованием наружной СВЧГТ: по одному при раке молочной железы (РМЖ), желудка, меланоме кожи, 2 – раке прямой кишки, и 3 – метастати-

ческих поражениях поверхностных лимфоузлов [25–33]. Из 9 работ в 7 был получен значимый вклад ГТ в результаты ЛТ и/или ХТ, без выраженных повреждений нормальных тканей [25–31] в двух он отсутствовал [32, 33]. Эффект ГТ проявлялся в основном при консервативном и паллиативном лечении больных с местнораспространенными или рецидивными опухолями. По нашему мнению, в исследовании, где отсутствовал влияние ГТ на результаты лечения, были использованы не адекватные режимы нагревания, вследствие чего опухоли не получили достаточные дозы тепла для радиосенсибилизации. Trotter J.M. et al [32] сравнительную эффективность ЛТ (n = 37) и термолучевой терапии (ТЛТ, n = 36) изучали у больных с рецидивным и нерезектабельным первичным раком прямой кишки. Наружную СВЧГТ (434 МГц) осуществляли 2–3 раза в неделю, при которой каждая дневная процедура ГТ состояла из 2–3 сеансов с продолжительностью по 10 мин, проводимых с интервалами в 30 мин. Измерение температуры в опухоли не проводили. За курс ЛТ больные подвергались в среднем 26 (4–52) сеансам ГТ. Учитывая, что ГПТ при наружной СВЧГТ на частотах 915–434 МГц для тканей с высоким содержанием воды не превышает 4 см, авторы при такой схеме воздействия, практически не могли достичь в опухоли даже 38 °С, не говоря уже о минимальном гипертермическом режиме в 40 °С. Это в полной мере относится и к работе Shchepotin IB et al [33], которые для локальной наружной ГТ рака желудка использовали СВЧ излучение с частотой 460 МГц.

По нашему опыту, наружную СВЧГТ не всегда удается провести в полном объеме из-за выраженных болевых ощущений, если в зоне воздействия оказываются костная или хрящевая ткань. Боли связаны с перегревом хряща и надкостницы (сама костная ткань радиопрозрачна), хотя толщина последней намного меньше, чем длина волны СВЧ излучения (915, 434 МГц). В отличие от костной ткани хрящевая ткань, несмотря на высокую плотность, на 65–80 % состоит из воды, то есть для радиоволн она непрозрачна и может легко нагреваться. Нормальные ткани с высоким содержанием воды, имеющие высокую электропроводность и находящиеся над опухолью, интенсивно поглощают СВЧ излучение и этим «экранируют» опухоль. По этой причине при ТЛТ или термохимолучевой терапии (ТХЛТ) с использованием наружной СВЧГТ у больных раком гортани и глотки имело место высокая частота развития лучевых реакций и повреждений [34–36]. Масленникова А.В. [34] изучила сравнительную эффективность ЛТ и ХЛТ без и с использованием наружной СВЧГТ (915 МГц) у 171 неоперабельных больных раком гортани и у 105 – раком гортано- и ротоглотки. При ТЛТ больных раком гортани автор не обнаружила вклад ГТ на непосредственные результаты лечения, хотя общая выживаемость (ОВ) больных была значимо выше чем при ЛТ. Вместе с тем, ГТ усиливала токсические эффекты ЛТ на нормальные ткани. Частота развития дерматита II степени (ст.) после ТЛТ возросла от 23,5 % (ЛТ) до 42,9% (p=0,07), дисфагия III ст. – от 8,8 % до 28,6 % (p=0,03). При ТЛТ рака гортано- и ротоглотки значимого различия по непосредственному ответу опухоли, как и у больных раком гортани, также не было обнаружено, хотя отмечено повышение ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Вместе с тем, после ТЛТ развились выраженные токсические изменения в нормальных тканях. Частота мукозита и дисфагии III ст. по сравнению с ЛТ, повысилась от 20,3% до 36,5% (p = 0,04) и от 8,5% до 21,2% (p = 0,03) соответственно. Результаты ТХЛТ рака гортано-ротоглотки более отчетливо показали отсутствие эффекта от СВЧГТ на опухоли и усиление токсического

Таблица 1.

Результаты III фазы рандомизированных исследований с использованием наружной СВЧГТ
Results of phase III randomized trials using external MWHT

Литература	Диагноз, стадия [#]	n, - ГТ/+ГТ	Общая схема лечения	Критерий оценки	Результаты, %		P
					-ГТ	+ГТ	
25	Мтс рака назофарингеальной области в л/узлы, N ₂ -N ₃	78/76	ГТ + ЛТ (или ЛТ + ГТ) + ХТ ГТ (915 МГц): Т90 < 43 °С и ≥43 °С, 45 мин, 2 раза в нед, № 3-14; ЛТ: СОД 70-78 Гр ХТ: Цисплатин (Цис)	ПО ЛК – 5 л. ОВ – 5 л.	49 60 39	62 73 52	0,014 0,001 0,001
26	Меланома: – рецидивы – метастазы	65/63: 9/7 56/56	ЛТ + ГТ ЛТ: 3 фракции по 8-9 Гр. ГТ (144-915 МГц): 43 °С, 30 мин (№ 3)	ПО ОО ЛК – 5 л.	35 72 27	62 82 45	0,003 0,02 0,006
27	Мтс и рецидивы опухолей, поверхностной локализации, 3 – >7 см.	48/44	ГТ + ЛТ ГТ (600-915 и 2450 МГц) и ЁГТ*: (8 и 13 МГц). № 4-8, 41-45 °С, 40 мин, 1 раз в нед. ДЛТ, СОД 35-70 Гр	ОО	63	82	< 0,05
28	Мтс и рецидивы разных опухолей поверхностных локализаций	117/119	ГТ + ЛТ ГТ (915 МГц): 42,5 °С, 45-60 мин, 2 раза в нед (№ 8); ЛТ: РД 4 Гр, СОД в среднем 32 Гр.	Для опухолей ≤ 3см**: – ПО – ЛК – 1 г. – рецидив после ПО – 1 г.	39 12 45	52 82 7	> 0,05 0,02 0,05
29	Мтс плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи (IV ст.)	23/21	ГТ + ЛТ ГТ (280-300 МГц). № 2-6, 42,5 °С, 30 мин, 2 раза в нед. ДЛТ, СОД 64-70 Гр	ПО ЛК – 5 л. ОВ – 5 л.	41 24 0	83 69 53	0,016 0,015 0,02
30	РМЖ: 1. Первичный 2. Рецидивы после: – ЛТ – ХТ	135/171 12/18 123/153 90/120 33/33	ЛТ + ГТ ГТ (2450, 915, 433 МГц): 42,5-43 °С, 30-60 мин, 1-2 раза в нед, № 2-8, через 30-90 мин после ЛТ (СОД для первичной опухоли 60-69 Гр, для рецидивов – 40-47 Гр)	ПО для группы в целом ПО для ранее облученных опухолей ЛК для больных с ПО – 3 г.	41 31 20	59 57 47	0,001 < 0,05 0,007
31	РМЖ, T ₂₋₃	13/15	ХТ + ГТ + ОП ГТ (915 МГц)*: 44,6-45,6 °С, в среднем по 35 мин, № 2; ХТ: 4 курса «Докс+ЦФ»	Уменьшение объема опухоли в среднем по группе, в %	59	88	0,048
32	Рак прямой кишки: рецидивы, нерезектабельные первичные опухоли	37/36	ГТ + ЛТ ГТ (434 МГц), в течение дня 2-3 сеанса по 10 мин с 30 мин интервалом, 2-3 раза в нед, в среднем 26 (4-52) сеансов. ЛТ, СОД 42,8-45 Гр	ПО ОВ – 2 г.	5 19	6 11	> 0,05 > 0,05
33	Рак желудка	98/95	ГТ + ЛТ + ОП ГТ (460 МГц): 120 Вт, 60-70 мин, № 4 ЛТ: 4 фракций по 5 Гр	ОВ – 3 г. ОВ – 5 л.	52 45	58 51	> 0,05 > 0,05

Примечание: стадии заболевания представлены не для всех работ из-за отсутствия их в первоисточниках, *ЁГТ – ёмкостная ГТ, **для размера опухолей ≥ 3 см различия между ЛТ и ТЛТ по всем показателям незначимы, # – фокусированный нагрев.

действия на нормальные ткани. Курсы ХТ включали 5-ФУ в дозе 500 мг/м² ежедневно с первого по четвертый день, цисплатин – 100 мг/м² (в/в, на пятый день). В основной группе мукозит III–IV ст. развился у 53,3 % пациентов, тогда как при ХЛТ у 28,6 % ($p = 0,02$), дисфагия III–IV ст. – у 43,3 % и 20 % соответственно ($p=0,04$). Практически у всех пациентов (100%) после ТХЛТ наблюдались отёк кожи и мягких тканей II ст., после ХЛТ – у 36,7 %. Сроки стихания лучевых реакций были дольше в основной группе. Вместе с тем, в обеих группах не выявлено значимого различия в ОВ больных. В данных исследованиях вполне ожидаемо было усиление лучевых реакций и повреждений нормальных тканей при включении ГТ в схему ЛТ и отсутствие непосредственного эффекта на опухоль. Это объясняется высоким градиентом температуры по глубине при СВЧГТ. При отсутствии влияния ГТ на непосредственные результаты лечения, повышение ОВ и выживаемости без болезни (ВББ), по всей видимости связана с не рандомизированным исследованием. Схожие результаты, по лучевым реакциям и повреждениям, продемонстрировали Kouloulis V. et al [35] при ТХЛТ 25 больных раком гортани (T₃N₀). Наружную СВЧГТ проводили с помощью микрополосковых аппликаторов (433 МГц), контроль температуры – в ПЖК (42-45 °С), на фоне усиленного её охлаждения. Во избежания влияния наводки и перегрева термодатчика от СВЧ поля, съём температуры осуществляли через 2 с после выключения

генератора. ХТ проводили с цисплатин, по 40 мг/м² еженедельно в течение курса ТХЛТ. В связи с отказом пациентов от операции, ЛТ проводили до СОД 70 Гр в классическом режиме фракционирования. В результате, у 3 (12 %) больных развились лучевые реакции III степени кожи в виде сливного мокнувшего эпидермита и отека, у 6 (24 %) – отек слизистой оболочки и перихондриты II–III ст. После лечения полный ответ (ПО) диагностирован у 23 (92 %) больных и в течение 60 мес все больные были живы без рецидива.

Высокая частота и интенсивность повреждения нормальных тканей при СВЧГТ больных раком гортани и гортаноглотки отмечены и в наших исследованиях, которые частично освещены в монографии Андреева В.Г. и Мардынского Ю.С. [36]. СВЧГТ проведена 41 больному с противопоказаниями к операции или отказавшимся от нее. Нагрев осуществляли наружными микрополосковыми аппликаторами на установках «Плот» (915 МГц) и «Яхта-3» (915 МГц). Максимальная температура в опухоли, в зависимости от окружности шеи, колебалась в пределах 39,1–41,3 °С. Дальнейшее её повышение ограничивалось появлением боли в области гортани. Режим ГТ свыше 40 °С достигался при окружности шеи на уровне щитовидного хряща меньше 40 см. По методике лечения пациенты были разделены на две группы. В 1-ой (n = 15) – все больные были с категорией первичной опухоли T₃, где ГТ сочетали только с ЛТ. ТЛТ проводили по схеме:

1 Гр + СВЧГТ + 3 Гр три раза в неделю до СОД 20 Гр, далее ЛТ до СОД 52 Гр осуществляли в гиперфракционированном режиме (1 Гр + 1 Гр) с интервалом между фракциями в 4 ч. За курс лечения пациенты получали 4–5 сеансов ГТ. Через 4–6 недель после лечения объективный ответ (ОО) опухолей диагностирован у 10 (67 %) больных, в том числе ПО – в 3 (20 %) случаях, ЧО – в 7 (47 %), с одно- и трехгодичным локальным контролем (ЛК) в 46 % и 33 % соответственно. Поздние лучевые повреждения в течение года развились у 9 (47 %) пациентов: у 5 (26 %) – поздний отек слизистой оболочки, 4 (21 %) – перихондриты. Во второй группе ($n = 26$), с категорией первичной опухоли T₂₋₄, ЛТ до СОД 12 Гр проводили на фоне общей гипергликемии (ОГГ), ХТ и ГТ по схеме: 1 Гр + Блеоцин + ОГГ + СВЧГТ + 3 Гр. В целом осуществляли три введения блеомицина и столько же процедур ОГГ с ГТ. В дальнейшем ЛТ продолжали в гиперфракционированном режиме до СОД 56 Гр, как в 1-ой группе. ОГГ создавали путем внутривенного введения 2000–2500 мл 10 % раствора глюкозы в течение 2,5–3,0 ч, при котором уровень сахара в крови повышался до 20–24 ммоль/л. СВЧГТ начинали через 15–20 мин после завершения ОГГ. В результате из 19 больных с T₃ ОО опухоли получен у 14 (79 %), из них ПО – в 6 (32 %), ЧО – в 8 (42 %) случаях. В течение одного и трех лет ЛК составлял 68% и 53 % соответственно. Из 26 пациентов наблюдавшихся в течение года поздние лучевые повреждения развились у 16 (62%): у 9 (35 %) – поздний отек слизистой оболочки, 7 (27 %) – перихондрит. Из представленных данных следует, что использование наружной СВЧГТ при ЛТ и ХЛТ больных раком гортани и гортаноглотки приводит к значительному повышению частоты поздних лучевых повреждений в нормальных тканях. По этой причине, в дальнейших исследованиях при этих локализациях опухолей СВЧГТ не использовали.

В то же время, при ТХЛТ местнораспространенных сарком мягких тканей и РМЖ, несмотря на их преимущественно подповерхностную локализацию, у 1/3–1/2 больных диагностировали лечебный патоморфоз III–IV ст. Токсическое действие использованных схем лечения на кожу не превышало II ст. [37, 38]. Высокая эффективность ТЛТ и ТХЛТ при этих локализациях опухолей объясняется двумя причинами: 1) наличием между опухолью и аппликатором жировой ткани, являющейся радиопрозрачной для СВЧ волн, 2) использованием аппликаторов с большей апертурой и с изогнутой поверхностью, позволяющих увеличить глубину нагрева.

Внутриполостная СВЧГТ (ВПСВЧГТ)

В мире эта методика была применена в 7 рандомизированных исследованиях III фазы, и в 6 из них она значимо повышала результаты ЛТ, ХТ или ХЛТ без выраженных повреждений нормальных тканей (табл. 2) [39–45]. Только в работе Chen H.W. et al [39] при ТЛТ больных раком шейки матки (РШМ) не был выявлен вклад ГТ в результаты лечения, но в подгруппе с ТХЛТ он был значимым. Из 6 исследований, при которых был получен значимый вклад ВПСВЧГТ в результаты противоопухолевой терапии, отдельного внимания заслуживают работы You Q-S. et al [41] и Qingshan Y. et al [42]. Авторы установили высокий вклад ВПСВЧГТ на результаты предоперационной ЛТ больных раком прямой кишки. После завершения ТЛТ остаточная опухоль в операционном материале не была обнаружена у 22,7 % больных, ЛТ – только у 5,3 % ($p < 0,05$). Соответственно, 5-летняя ОВ оперированных больных в исследуемой группе была значимо выше (66,7 %), чем в контрольной

(50%). Авторы дополнительно проанализировали 3-летнюю ОВ у неоперированных пациентов, которая в исследуемой группе достигала 78 % (11 из 14), в контрольной из 10 больных до этого срока никто не дожил. По нашему мнению, в данном исследовании был проведен некорректный анализ по следующей причине. В исследуемой группе все 14 неоперированных пациентов получили предоперационную ТЛТ, из них 9 – отказались от операции в связи с улучшением общего состояния, остальные 5 имели противопоказания к хирургическому лечению. При этом, из 9 больных, отказавшихся от операции, 5 пациентам, в последующем была продолжена ЛТ. В то время как в контрольной группе (ХЛТ), из 10 неоперированных больных, с противопоказаниями к операции, только пятерым проведена предоперационная ЛТ. Таким образом, в контрольной группе больных прогноз изначально был плохим. Особого внимания заслуживают результаты работы Hua Y. et al [43] на больных назофарингеальным раком. Авторы при рандомизированном исследовании показали высокий вклад ВПСВЧГТ на результаты ЛТ и ХЛТ, оцененные как по частоте ПО опухоли, так и 5-летним ЛК и ВБП. Ими также было установлено, что частота ПО зависит от объема опухоли. В исследуемой группе для T₁ она была равна 100 %, T₂ – 97 %, T₃ – 97 %, T₄ – 71 %, в контрольной – 100 %, 80 % ($p = 0,03$), 77 % ($p = 0,02$) и 75 % ($p = 1,0$) соответственно. Таким образом, в этом исследовании значимые различия между группами были получены у больных с категорией первичной опухоли T₂₋₃, отсутствовали при T₁ и T₄.

Анализ результатов применения ВПСВЧГТ у больных раком прямой кишки в онкологических клиниках России свидетельствует, что её вклад зависит от общей схемы противоопухолевой терапии. При неoadьювантной ТЛТ вклад ГТ в результаты лечения выявлялся только по непосредственной реакции опухоли, а при радикальном курсе – и по отдаленным срокам наблюдения. По данным Кныш В.И. и др. [46] при неoadьювантной ТЛТ местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки частота ОО достигала 75 %, в контроле (ЛТ) она была равна 41 % ($p < 0,05$). В исследованиях Невольских А.А. [47] при таком же методе лечения первичных больных с T₃₋₄N₀₋₃M₀ этот показатель в группе с ТЛТ составил 64%, ЛТ – 44 % ($p < 0,05$). Автор не обнаружил различий между исследуемой и контрольной группами по 1–5-летней ОВ. В то же время при радикальных курсах консервативной ТЛТ неоперабельных больных раком прямой кишки значимый вклад ГТ выявлен и по ОВ [46, 48]. В работе Кныш В.И. и др. [46] средняя продолжительность жизни пациентов в основной группе достигала 15,3 мес, контрольной – 8 мес. В исследовании Курпешева О.К. и др. [48] двухлетняя ОВ после ТЛТ составила 39 %, ЛТ – 10 % ($p < 0,01$), с медианой 20,9 мес и 11,7 мес соответственно. Однако, при неoadьювантной ТХЛТ с использованием полирадиомодификации (ГТ + капецитабин + метранидазол), вклад ГТ не был выявлен ни по одному из изученных критериев оценки эффективности лечения: непосредственные реакции опухоли, лечебный патоморфоз, редукция заболевания по индексу “Т”, безрецидивная выживаемость [49, 50, 51]. Иванов С.А. и др. [52] также показали отсутствие преимущества ТХЛТ по сравнению с ХЛТ у больных раком прямой кишки с категорией первичной опухоли T₃₋₄. Данным пациентам ЛТ осуществляли в режиме классического фракционирования до СОД 50 Гр, ХТ – по схеме САРОХ. Частота ОО опухолей после ТХЛТ достигала 74 %, в том числе ПО – в 22 %, ЧО – 52 %, в то время как в контрольной группе (ХЛТ) эти показатели были равны 89 %, 14 % и 75 % соответственно. Расчеты показали, что различия между двумя группами

Таблица 2.

Результаты III фазы рандомизированных исследований с использованием внутритуполостной СВЧГТ
Results of phase III randomized trials using intracavitary MWHT

Литература	Диагноз, стадия [#]	n, -ГТ/+ГТ	Общая схема лечения	Критерий оценки	Результаты, %		P
					-ГТ	+ГТ	
39	РШМ, ШВ (23 %), ШВ (77 %) ст.	30/30	ЛТ + ГТ ЛТ: СЛТ (СОД 70-75 Гр), РД ВПЛТ 5-10 Гр (№ 5). ГТ: 42 °С, 45 мин, 2 раза в нед (№ 6), ч/з 1 ч. после ДЛТ	ПО	47	60	> 0,05
		30/30	ХТ + ЛТ + ГТ. ГТ: 42 °С/45 мин, 2 раза в нед (№ 6) ч/з 1 ч после ДЛТ. ДЛТ (СОД 90-95 Гр). ХТ: Цис, 5-ФУ, Винкристин	ПО	50	83	0,04
40	Рак пищевода, (≤ 7 см)	66/59	ГТ + ЛТ ГТ: 43,5 °С на поверхности опухоли, 45 мин, 1-2 раза в неделю (№ 4-8). ДЛТ: СОД 60 Гр без ГТ, 40 Гр с ГТ	ОВ – 1 г. ОВ – 3 г.	59 24	81 42	< 0,05 < 0,05
41, 42	Рак прямой кишки. Распространение по окружности в %: < 50 > 50 100	38/44	ЛТ + ГТ ЛТ: СОД 30-40 Гр ГТ: 45-50 °С/45 мин (на поверхности опухоли), ч/з 30 мин после ЛТ, 2 раза в нед. (№ 6-8)	Остаточной опухоли нет	5	23	< 0,05
		8/8		ОВ оперированных больных – 5 л.	50	67	> 0,05
		11/20 19/16		ОВ не оперированных больных – 3 г.	0	78	< 0,05
43	Рак носоглотки, T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₀ (I-IV ст.)	90/90	ХТ + ЛТ + ГТ ХТ (43 % больных с T ₃₋₄), Цис+5ФУ ЛТ: СОД 70 Гр ГТ (915 МГц), 42,5-43 °С, 50 мин (№ 7)	ПО (T ₁) ПО (T ₂) ПО (T ₃) ПО (T ₄) ЛК (T ₁₋₄) – 5 л. ВВП (T ₁₋₄) – 5 л.	100 80 77 75 79 59	100 97 97 71 91 69	– 0,03 0,02 1,0 0,022 0,042
44	Рак мочевого пузыря, T _a -T ₁ , G ₁₋₃	23/29	ТУР + ГТ + ХТ ТУР, ГТ: 42,5-46 °С / 60 мин (№ 6-8) ХТ: ММС (внутрипузырно)	рПО	22	66	0,01
45		42/41	ТУР + ММС (внутрипузырно)+ГТ (915 МГц), 42±2 °С, ≥40 мин (№ 12)	БРВ – 2 г. ВБВ – 10 л.	38 15	82 53	< 0,05 0,001

Примечание: # – стадии заболевания представлены не для всех работ из-за отсутствия их в первоисточниках.

по этим показателям не значимы. Однако частота лечебного патоморфоза IV ст. в исследуемой группе была значимо выше (34 %) по сравнению с контрольной (4 %). Повышение частоты этого показателя в исследуемой группе можно объяснить тем, что в зоне опухоли, расположенной близко к аппликатору, клетки гибнут по некротическому типу, вследствие воздействия высокой температуры. В более глубоких слоях местно-распространенных опухолей, из-за высокого градиента температуры, радио- и химио-сенсibiliзирующий эффекты ВПСВЧГТ минимальны или могут отсутствовать, о чем свидетельствуют данные ряда экспериментальных и клинических исследований [22, 23, 24, 53, 54]. Прямое измерение температуры при этой методике нами проведено у 26 больных раком прямой кишки (36 измерений), 47 – эндометрия, 21 – шейки матки, 9 – анального канала, 6 – предстательной железы. ГТ создавали на установках «Яхта-3» (915 МГц) и «Яхта-4» (434 МГц). При раке прямой кишки контроль температуры осуществляли с помощью 3-6 элементных гибких терморезисторных или световолоконных термодатчиков при локализации новообразования в средне- и нижеампулярном отделах. Датчики вводили через промежность на различную глубину опухоли. Мощность СВЧ излучения повышалась до появления у больных дискомфорта: чувства жжения, боли и/или покалывания в кишке. При таких режимах ГТ максимальная температура в опухоли на расстоянии 10-12 мм и 14-16 мм от аппликатора (по центральной оси) на 10 минуте достигала в среднем 38,1°С (37,8-38,4 °С) и 37,4 °С (37,2-37,6 °С), на 30 минуте – 39,4 °С (39,1-39,6 °С) и 38,6 °С (38,2-39,1 °С), на 50 минуте – 40,1 °С (39,8-40,7 °С) и 39,4 °С (38,8-39,7 °С) соответственно. Полученные данные свидетель-

ствовали о том, что при ВПСВЧГТ (915, 434 МГц) температура ≥ 40 °С может создаваться на расстоянии до 10–16 мм от аппликатора, в 20 мм – она не превышает 39 °С. Термометрические исследования при раке тела и шейки матки, анального канала показали, что достижение терапевтического режима ГТ в этих опухолях затруднено еще больше. При ВПСВЧГТ (915, 434 МГц) рака тела матки термометрию проводили на поверхности опухоли (перитуморально), раке анального канала, предстательной железы и РШМ – интрамурально, на глубине 5-20 мм от аппликатора. Была установлена зависимость максимального уровня температуры от выходной мощности и субъективными ощущениями больного. При субъективно переносимых большими мощностями СВЧ излучения, при раке анального канала и шейки матки, максимальная температура на глубине 10–12 мм от аппликатора не превышала 39,3 °С. Причиной, ограничивающей дальнейшее повышение температуры, являлись выраженные боли и чувство жжения в области нагрева, вплоть до развития ожога, несмотря на усиленное охлаждение. Появление дискомфорта при низких мощностях СВЧ излучения мы связываем с механическим давлением аппликатора на окружающие ткани. В этом случае происходит замедление кровотока и, соответственно, уменьшение теплоотвода, что приводит к значительному повышению температуры в нормальных тканях. Такие проблемы наблюдаются и при ВПСВЧГТ рака эндометрия и ниже-ампулярного отдела прямой кишки, так как часть активной зоны аппликатора остается в канале шейки матки и анального канала, что также приводит к их перегреву. При раке предстательной железы температура в центре опухоли, при максимально переносимых большими

мощностях СВЧ излучения (915 МГц), в течение 15–20 мин повышается максимально до 40,6–41,8 °С из-за большего расстояния от аппликатора. В последующем, вследствие усиления кровотока в опухоли, соответственно, теплоотвода, снижается до 39,6–40,8 °С. Высокий градиент температуры при ВПСВЧГТ были зарегистрированы и другими исследователями при раке влагалища, тела и шейки матки. Li R-Y. et al. [53], из института онкологической клиники Тяньцзиня (г. Тяньцзинь, Китай), при внутриполостной СВЧГТ (915 МГц) больных раком шейки матки (Па-ШВ st.) для достижения 42 °С в центре опухоли, на её поверхности поддерживали температуру в пределах 44–48 °С. Li D.J. et al. [54] из отдела радиационной онкологии институтской клиники им. Хэнана (Чжэнчжоу, Китай) при ВПСВЧГТ (2450 и 915 МГц) больных раком влагалища, тела и шейки матки, чтобы достичь в центре опухоли 46 °С и на периферии 44,5 °С, температуру на её поверхности (под аппликатором) повышали до 51,5 °С. You Q-S et al. [41] при ВПСВЧГТ (915 МГц) на поверхности опухоли температуру поддерживали на уровне 45–50 °С (съем температуры осуществляли при выключенной системе охлаждения). В этой связи вызывают вопросы результаты лечения, полученные Малиховым Г.Г. [55], Кимом Д.Ф. [56], Kouloulas V. et al. [57] при раке анального канала, со стадией первичной опухоли T_{3–4}, где глубина инвазии превышает 20 мм. В этих случаях достичь у основания опухоли 40–41 °С, без выраженных термических и термолучевых повреждений нормальных тканей, почти невозможно. Также считаем абсолютным нонсенсом проведение трансректальной СВЧГТ (915 МГц) при рецидивах рака мочевого пузыря, трансуретральной (434 МГц) – при местнораспространенном раке предстательной железы [58, 59]. Полученные результаты в этих исследованиях вызывают большие сомнения.

Наш опыт применения ВПСВЧГТ при раке прямой кишки показывает, что полностью подвести к опухоли «активную» зону аппликатора технически не всегда возможно. Это проблема возникает у всех больных с локализацией новообразования в верхнем, и у 1/2 – в среднем отделе органа. Расулов А.О. и др. [60] из 81 пациента раком прямой кишки у 30 (37 %) не смогли провести внутриполостную СВЧГТ по причине технических ограничений трансректального аппликатора.

Обсуждение

Большинство рандомизированных и не рандомизированных исследований свидетельствуют, что ГТ существенно повышает эффективность ЛТ и ХТ [6–10, 37, 38, 39, 43, 45, 48]. Однако, в ряде работ её вклад в результаты противоопухолевой терапии отсутствовал, в основном из-за применения неадекватных режимов нагревания. Как показали результаты модельных, экспериментальных и клинических исследований, при СВЧГТ имеет место высокий градиент температуры по глубине. Поэтому, данный метод применим для лечения больных в основном с опухолями поверхностной локализации и использовании СВЧ излучения с частотой 300–915 МГц. В то время как частота в 2450 МГц в клинике почти не используется из-за не большой ГПТ и соответственно низкой её эффективности. Van der Zee J. et al. [61] при ТЛТ больных рецидивным РМЖ показали, что для опухолей с глубиной распространения < 3 см частота ПО при наружной СВЧГТ с 2450 МГц и 434 МГц была одинакова и составила 91 % и 87 %, при > 3 см – 31 % и 65 % соответственно ($p < 0,05$). Режим ГТ в опухолях с более глубокой локализацией (подповерхностных) может быть достигнут только при использовании наружных аппликаторов с большей

апертурой. В некоторых случаях при локализации подповерхностных опухолей на участках тела, имеющих цилиндрические или полуцилиндрические формы (конечности, молочная железа), эффективный нагрев может быть осуществлен при использовании изогнутых аппликаторов, при которых из-за квазиоптической фокусировки СВЧ-излучения увеличивается глубина нагрева [18]. Глубина СВЧГТ повышается также при наличии между аппликатором и опухолью большой прослойки жировой ткани, являющейся радиопрозрачной для СВЧ волн. В то же время, при локализации опухоли под тканями, обладающими высокой диэлектрической проницаемостью и/или низким кровотоком (мышцы, сухожилия, хрящи), значительно уменьшается ГПТ и возрастает риск термического повреждения [34–36].

При внутриполостной СВЧГТ глубина нагрева зависит от диаметра аппликатора. Для излучателей диаметрами от 6 до 12 мм, широко используемых в клинике, ГПТ при частотах 915–434 МГц не превышает 10–12 мм [20, 21, 22, 23]. Для увеличения ГПТ до 15–20 мм необходимо использовать аппликаторы больших диаметров (16–18 мм), а перитуморальная температура под ними должна быть выше 48–50 °С. Однако в этом случае механическое давление излучателя будет усиливаться на окружающие нормальные ткани, что может привести к перегреву последних, вследствие снижения кровотока и теплоотвода.

Как правило, это сопровождается выраженными болевыми ощущениями, что не позволяет выйти на полноценный режим ГТ, даже при усиленном охлаждении нагреваемой поверхности. В таком случае возможен высокий риск развития ожогов, а также тяжелых лучевых реакций и повреждений на слизистой оболочке. С другой стороны, в связи с тем, что при раке полостных органов опухоль непосредственно соприкасается с аппликатором, усиленное охлаждение может привести к недогреванию её поверхностных слоев. В связи с высоким градиентом температур при ВПСВЧГТ важным представляется анализ результатов комбинированного лечения при местнораспространенном раке. В частности, Hua Y. et al [43] при радикальных курсах ТХЛТ больных раком назофарингеальной области установили значимое повышение частоты ПО первичной опухоли с категорией T₂ и T₃ в исследуемой группе, по сравнению с контрольной ($p = 0,02-0,03$). В то время как при T₁ и T₄ эти показатели в обеих группах не различались. Отсутствие вклада ГТ при T₁ можно объяснить высокой эффективностью самой ХЛТ, а при T₄ – недогревом опухоли в связи с большим объемом. Как было отмечено, ВПСВЧГТ при этой локализации рака осуществляется излучателями диаметром 6–8 мм, при которых уменьшение УПМ на 50 % происходит на глубине 6–8 мм [21, 22]. В то время как по данным МРТ диаметр первичного очага рака носоглотки при T₁ в среднем составляет 27,9 мм, T₂ – 37,5 мм, T₃ – 45 мм, T₄ – 61,3 мм [62]. Это свидетельствует о том, что при опухолях с T_{3–4}, где радиус поражения достигает 22–30 мм, не реально создать полноценный режим ГТ при внутриполостном воздействии.

По нашему мнению, высокий вклад ВПСВЧГТ, полученный Hua Y. et al. [43] при больших объемах рака назофарингеальной области (при T₃), возможно связан с тем, что при радикальных курсах ТХЛТ (ТЛТ), длящихся как правило 6–8 недель, в опухоли развиваются ряд биологических процессов, приводящих к повышению её радио- и химиочувствительности. В первую очередь, это связано с тем, что злокачественные клетки, находящиеся вблизи аппликатора, подвергаются воздействию высокой температуры (48 °С и выше), что приводит к их термической гибели (некрозу). В этом случае доля повреждающего действия ЛТ и/или ХТ в лечебном эффекте сводится к

минимуму или вообще не играет особой роли. Кроме того, эти данные показывают, что радиус местно-распространенного рака прямой кишки намного превышает ГПТ при внутрисполостной СВЧГТ. В то же время на клетки, находящиеся более глубоко, ГТ оказывает радио- и химиосенсибилизирующий эффект и они претерпевают репродуктивную гибель. Поэтому при длительных курсах консервативной терапии клетки опухоли погибшие от прямого термического воздействия высокой температуры успевают элиминироваться в процессе лечения, что приводит к уменьшению объема новообразования и улучшению микроциркуляции. Эти изменения способствуют более эффективному нагреву опухоли при каждом последующем сеансе ГТ, а также повышению радиочувствительности её клеток за счет реоксигенации и доступа к ним лекарственных препаратов. При неoadьювантных режимах ТХЛТ (ТЛТ), из-за более короткого курса лечения (2–4 нед), эти процессы не успевают реализоваться в полной мере. Выше рассмотренные механизмы эффективности консервативных методов ТЛТ и ТХЛТ, в полной мере относятся к любой локализации местно-распространенных опухолей, в том числе и для рака прямой кишки. При этой локализации, первичная опухоль с индексом T_{3-4} имеет большие размеры, в 1,5–2 раза превышающие ГПТ для ВПСВЧГТ, что также исключает её нагрев в полноценном режиме. По исследованиям Zlobek I. et al. [63] из 418 первичных больных раком прямой кишки, с pT_{1-2} (28,5 %) и pT_{3-4} (71,5 %), диаметр опухоли в среднем составлял 45 мм (12–100 мм), то есть опухоли с pT_{3-4} вероятнее всего были еще большего размера. О больших размерах местно-распространенного рака прямой кишки указывает и исследование Ерыгина Д.В. и др. [64]. В этой работе у больных раком прямой кишки с категорией первичной опухоли T_{3-4} через 6–8 нед после неoadьювантной ХЛТ с использованием 5-ФУ+лейковарина (1 гр.) или капецитабина (2 гр.) объективный ответ со стороны первичной опухоли был получен в 50 % и 84 % случаев соответственно. Тем не менее, в операционном материале диаметр остаточного новообразования был значительным: в 1-ой гр. в среднем

составил 37 мм (диапазон 7–80 мм), во 2-ой – 40 мм (20–110 мм). Из этого следует, что исходные их размеры были больше не менее чем на 30–100 % (степень регрессии опухоли при частичном и полном ответе). Поэтому отсутствие вклада внутрисполостной СВЧГТ при неoadьювантной ХЛТ больных местно-распространенным раком прямой кишки [48–51] можно объяснить невозможностью создания в них полноценного режима ГТ. Наблюдаемое в некоторых исследованиях увеличение частоты ОО [46, 47, 52], скорее всего связано не с радиосенсибилизирующим, а прямым повреждающим действием (вплоть до некроза); высокой температуры на клетки опухоли, расположенных близко к аппликатору. Значимый вклад ВПСВЧГТ при консервативной ТЛТ и ТХЛТ больных раком прямой кишки [46, 48] можно объяснить теми же механизмами, которые были изложены, при обсуждении результатов лечения больных местно-распространенным раком назофарингеальной области. Дополнительной проблемой при внутрисполостной СВЧГТ рака прямой кишки является техническое ограничение. Аппликаторы представляют собой полугибкие конструкции с длиной рабочей части от 40 до 150 мм, у которых расстояние между 50 % уровнем излучающей поверхности и дистальным концом составляет 30–60 мм. Поэтому, чем выше располагается опухоль в прямой кишке, тем меньше возможность подведения к ней активную зону излучателя.

Заключение

Наш опыт и анализ литературы свидетельствуют о необходимости строгого отбора больных для различных способов СВЧГТ, а также выбора гипертермических устройств и аппликаторов для конкретной локализации опухоли. В противном случае происходит только дискредитация метода. Разработка методов термометрии, способов воздействия ЭМП, позволяющих нагревать опухоли относительно равномерно, с меньшим градиентом температур, а также определение минимальных эффективных тепловых доз, остается приоритетным направлением исследования как при СВЧГТ, так и других методах ГТ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 18.09.2021. Принята к публикации: 22.10.2021.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared by one author.
Article received: 18.09.2021. Accepted for publication: 22.10.2021.

Possibilities of Local Microwave Hyperthermia in Oncology

O.K. Kurpeshev

Siberian Scientific Research Institute of Hyperthermia, Novosibirsk, Russia.

Contact person: Orazakhmet Kerimbaevich Kurpeshev, e-mail: kurpeshev-ok@yandex.ru

CONTENTS

The review analyzes the features of the interaction of electromagnetic (EM) energy with various tissues and the temperature distribution in model, experimental and clinical studies from emitters for external and intracavitary microwave hyperthermia (MWHT). The effect of MWHT on the antitumor efficacy of radiation (RT) and / or chemotherapy (CT), as well as toxic effects on normal tissues, was studied. Based on the literature data and our own experience, some approaches to the treatment of cancer patients have been identified. The general principles of the method, the design features of the applicators and their role in creating a hyperthermic regime in tumors of superficial and subsurface localization are also considered. The development of methods for thermometric control and supply of the EM field, allowing relatively uniform heating of tumors, as well as the determination of the minimum effective thermal doses, remains a priority area of research both in MW and other hyperthermia methods.

Based on the literature data and our own experience, some approaches to the treatment of cancer patients have been identified.

Keywords: hyperthermia, microwave radiation, radiation therapy, chemotherapy, thermoradiotherapy, thermochemoradiation therapy

For citation: Kurpeshev OK. Possibilities of Local Microwave Hyperthermia in Oncology. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):81–92.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-81-92

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Изд-во «Высшая школа». 2004. 549 с.
2. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. Механизмы развития и пути преодоления химиорезистентности опухоли. Часть 2. Роль взаимоотношений стромы и паренхимы в эффективности химиотерапии // Российский онкологический журнал. 2003. № 1. С. 50–2.
3. Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, Kaestli AJ, Wiggins PA, Rodrigues LO, Brooks M, Reinhardt F, Su Y, Polyak K, Arendt LM, Kuperwasser C, Bierie B, Weinberg RA. Normal and Neoplastic Nonstem Cells Can Spontaneously Convert to a Stem-Like State. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS). 2011;108(19):7950–5. DOI: 10.1073/pnas.1102454108.
4. Heddlestone JM, Li Z, Lathia JD, Bao S, Hjelmeland AB, Rich JN. Hypoxia Inducible Factors in Cancer Stem Cells. Br J Cancer. 2010;102(5):789–95. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605551.
5. Van der Heijden AG, Dewhurst MW. Effects of Hyperthermia in Neutralizing Mechanisms of Drug Resistance in Non-Muscleinvasive Bladder Cancer. Int J Hyperthermia. 2016;32(4):434–45. http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761.
6. Ohguri T. Current Status of Clinical Evidence for Electromagnetic Hyperthermia on Prospective Trials. Thermal Med. 2015;31(2):5–12.
7. Курпешев О.К., van der Zee J. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(3):52–67. DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640.
8. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А., Гулидов И.А., Барышев В.В., Бужакова М.Е., Вдовина С.Н., Курпешев О.К., Подлесных Н.И. Одновременное применение химио- и лучевой терапии при самостоятельном консервативном и комбинированном лечении больных местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007;1:18–22.
9. Курпешев О.К. Закономерности радиосенсибилизирующего и повреждающего эффектов гипертермии на нормальные и опухолевые ткани. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Обнинск, 1989. 35 с.
10. Курпешев О.К., Van der Zee J. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(1): 57–77. DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227.
11. Abe M, Hiraoka M, Takahashi MI, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y, Morita K, Kakehi M, Sugahara T. 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.
12. Курпешев О.К., van der Zee J. Локорегионарная гипертермия злокачественных опухолей – методики, термометрия, аппаратура // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017;62(5):53–63. DOI 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385.
13. Johnson CC, Guy AW. Nonionizing Electromagnetic Wave Effects in Biological Materials and Systems. Proceedings of IEEE. 1972;60(6):692–718.
14. Trefná H.D., Crezee H., Schmidt M, Marder D, Lamprecht U, Ehmann M, Nadobny J, Hartmann J, Lomax N, Abdel-Rahman S, Curto S, Bakker A, Hurwitz MD, Diederich CJ, Stauffer PR, Van Rhoon GC. Quality Assurance Guidelines for Superficial Hyperthermia Clinical Trials: I. Clinical requirements. Int J Hyperthermia, 2017. http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2016.1277791
15. Kok HP, De Greef M, Correia D, Vorde Sive Vording Zum, Van Stam PJ, Gelvich EA, Bel A, Crezee J. FDTD Simulations to Assess the Performance of CFMA-434 Applicators for Superficial Hyperthermia. Int J Hyperthermia. 2009;25: 462–476.
16. Kok HP, Cressman ENK., Ceelen W, Brace CL, Ivkov R, Grull H, ter Haar G, Wustk P, Crezee J. Heating Technology for Malignant Tumors: a Review. Int J Hyperthermia. 2020 ; 37(1): 711–741. doi:10.1080/02656736.2020.1779357.
17. Guirado FN, Martinez JC, Sanchez AF. Hipertermia Oncológica Profunda Conformada Provocada por Campos Electromagnéticos No Ionizantes. Conformated Deep Oncologic Hyperthermia Caused by Electromagnetic Fields. Rev. Fis. Med. 2018;19(1):11–44.
18. Kok HP, Correia D, de Greef M, Van Stam G, Bel A, Crezee J. SAR Deposition by Curved CFMA-434 Applicators for Superficial Hyperthermia: Measurements and Simulations. Int J Hyperthermia. 2010;26(2):171–84.
19. De Bruijne M, Wielheesen DHM., van der Zee J, Chavannes N, Van Rhoon GC. Benefits of Superficial Hyperthermia Treatment Planning: Five Case Studies. Int J Hyperthermia. 2007;23(5):417–29.
20. Petrovich Z, Debicki P, Astrahan MA, Baert L. Clinical Practice of Intracavitary Thermoradiotherapy. Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy Volume 2: Clinical Applications 1996. P. 263–74.
21. Roos DI, Seegenschmiedt MH, Sorbe B. Intracavitary Heating Technologies. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC. (eds). Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy. Medical Radiology (Diagnostic Imaging and Radiation Oncology). Springer, Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995. P. 321–29.
22. Kok HP, van Haaren PMA, van de Kamer JB, Crezee J. Theoretical Comparison of Intraluminal Heating Techniques. Int J Hyperthermia. 2007;23(4):395–411. DOI: 10.1080/02656730701344520.
23. Силин А.О. Особенности пространственного распределения электромагнитных полей медицинских СВЧ-аппликаторов // Системы обработки информации. 2015;136(11):163–6.
24. Kurosaki H, Sakurai H, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Akimoto T, Takahashi T, Furuta M, Saitoh J-I, Hayakawa K, Niibe H. Biological Cell Survival Mapping for Radiofrequency Intracavitary Hyperthermia Combined with Simultaneous High Dose-Rate Intracavitary Irradiation. Jpn. J. Cancer Res. 2001;92:95–102.
25. Kang M, Liu WQ, Qin YT, Wei Z-X, Wang R-S. Long-Term Efficacy of Microwave Hyperthermia Combined with Chemoradiotherapy in Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma with Cervical Lymph Node Metastasis. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14:7395–400.
26. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangelis G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM. Randomized Trial of Hyperthermia as Adjuvant to Radiotherapy for Recurrent or Metastatic Malignant Melanoma. Lancet. 1995;345(8949):540–3.
27. Egawa S, Tsukiyama I, Watanabe S, Ohno Y, Morita K, Tominaga S, Onoyama Y, Hashimoto S, Yanagawa S, Uehara S, Abe M, Mochizuki S, Sugiyama A, Inore T. A Randomized Clinical Trial of Hyperthermia and Radiation Versus Radiation Alone for Superficially Located Cancers. J Jpn. Soc Ther Radiol Oncol. 1989;1:135–40.
28. Perez CA, Pajak T, Emami B, Tupchong L, Rubin P. Randomized Phase III Study Comparing Irradiation and Hyperthermia with Irradiation Alone in Superficial Measurable Tumors. Final Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1991;14(2):133–41.
29. Valdagni R, Amichetti M. Report of Long-Term Follow-Up in a Randomized Trial Comparing Radiation Therapy and Radiation Therapy Plus Hyperthermia to Metastatic Lymphnodes in Stage IV Head and Neck Patients. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1994;28:163–9.
30. International Collaborative Hyperthermia Group (Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, González González D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Hyperthermia in the Treatment of Superficial Localized Primary and Recurrent Breast Cancer – Results From Five Randomized Controlled Trials. Int J Rad Oncol Biol Phys. 1996;35:731–44.
31. Vargas HI, Dooley WC, Fenn AJ, Tomaselli MB. Study of Preoperative Focused Microwave Phased Array Thermotherapy in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy for Large Breast Carcinomas. Cancer Therapy. 2007;5:401–8.
32. Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, Cassidy B. Adjuvant VHF Therapy in Locally Recurrent and Primary Unresectable Rectal Cancer. Australias Radiol. 1996;40(3):298–305.
33. Shechepotin IB, Evans SRT, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P. Intensive Preoperative Radiotherapy with Local Microwave Hyperthermia for the Treatment of Gastric Carcinoma. Surg Oncol. 1994;3(1):37–44.
34. Масленникова А.В. Термолучевая и химиолучевая терапия местно-распространенного рака глотки и гортани. – Нижний Новгород: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2008. 37 с.
35. Kouloulis V, Triantopoulou S, Vrouvas J, Gennatas K, Ouzounoglou N, Kouvaris J, Karaiskos P, Aggelakis P, Antypas C, Zygogianni A, Papavasiliou K, Platoni K, Kelekis N. Combined Chemoradiotherapy with Local Microwave Hyperthermia for Treatment of T3N0 Laryngeal Carcinoma: A Retrospective Study with Long-Term Follow-Up. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014;34(3):167–73.
36. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. М., 1998. 115 с.
37. Курпешев О.К., Зубарев А.И. Результаты химио- и термолучевой терапии больных с саркомой мягких тканей, подвергшихся и не подвергшихся опера-

тивному вмешательству // Онкология. 2006;8(3):255–9.

38. Курпешев О.К., Рагулин Ю.А., Мозеров С.А., Орлова А.В., Лебедева Т.В. Возможности локальной гипертермии при лечении больных огечной формой рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2016;62(5):680–7.
39. Chen HW, Fan JJ, Luo W. A Randomized Trial of Hyperthermo-Radiochemotherapy for Uterine Cervix Cancer. *Chinese J. Clin. Oncol.* 1997;24:249–51.
40. Wang J, Li D, Chen NA. A Clinical Study on Intraluminal Hyperthermia Combined with External Irradiation for Esophageal Carcinoma. *Chinese J Cancer Research.* 1996;8(3):200–04.
41. You Q-S, Wang R-Z, Suen G-Q, Yan F-C, Gao Y-J, Cui S-R, Zhao J-H, Zhao T-Z, Ding L. Combination Preoperative Radiation and Endocavitary Hyperthermia for Rectal Cancer: Long-Term results of 44 Patients. *Int J Hyperthermia.* 1993;9(1):19–24.
42. Qingshan Y, Shuhua Q, Min L, Ruezhi W. Clinical Results of Thermoradiotherapy of Patients with Carcinoma of Rectum. *Jpn J Hyperthermic Oncol.* 1996;12(3):251. (Abstracts. The First Congress of the Asian Society of Hypert. Oncol. (ASHO), 1996. AO-21).
43. Hua Y, Ma S, Fu Z, Hu Q, Wang L, Piao Y. Intracavity Hyperthermia in Nasopharyngeal Cancer: A Phase III Clinical Study. *Int J Hyperthermia.* 2011;27(2):180–6. DOI:10.3109/02656736.2010.503982.
44. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant Combined Microwave Induced Local Hyperthermia and Topical Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Superficial Bladder Cancer. *J Urol.* 1996;155(4):1227–32.
45. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-Term Outcomes of a Randomized Controlled Trial Comparing Thermochemotherapy with Mitomycin-C Alone as Adjuvant Treatment for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). *BJU International.* 2011;107(6):912–18.
46. Кныш В.И., Голдобенко Г.В., Ким Ф.П., Кожушков А.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Ожиганов Е.Л. Терморadioтерапия местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 1991;27(2):33–46.
47. Невольских А.А. Влияние локальной гипертермии на отдаленные результаты комбинированного лечения местно-распространенного рака прямой кишки. Обнинск: Диссертация канд. мед. наук, 2001. 118 стр.
48. Курпешев О.К., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А., Курпешева А.К. Локальная гипертермия в лучевой терапии злокачественных опухолей (экспериментально-клиническое исследование). Обнинск, 2007. 219 с.
49. Власов О.А., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Гордеев С.С., Царюк В.Ф., Алиев В.А. Редукция стадии заболевания и показатели лечебного патоморфоза при различных вариантах программы полирадиоимодификации в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. 2018;8(2):63–72.
50. Барсуков Ю.А., Кныш В.И., Ткачев С.И., Николаев А.В., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Перевощиков А.Г., Градишюк А.Т., Шестопалова И.М., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Глебовская В.В. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки в условиях полирадиоимодификации //

REFERENCES

1. Yarmonenko SP, Wainson AA. Radiobiology of humans and animals. –M.: Publishing house “Higher School”. 2004. 549 pp. (In Russ.).
2. Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YuS, Berdov BA. Development mechanisms and ways to overcome tumor chemoresistance. Part 2. The role of the relationship of stroma and parenchyma in the effectiveness of chemotherapy. *Russian Oncological J.* 2003;1:50–2. (In Russ.).
3. Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, Kaestli AJ, Wiggins PA, Rodrigues LO, Brooks M, Reinhardt F, Su Y, Polyak K, Arendt LM, Kuperwasser C, Bierie B, Weinberg RA. Normal and Neoplastic Nonstem Cells Can Spontaneously Convert to a Stem-Like State. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS).* 2011;108(19):7950–5. DOI: 10.1073/pnas.1102454108.
4. Heddlston JM, Li Z, Lathia JD, Bao S, Hjelmeland AB, Rich JN. Hypoxia Inducible Factors in Cancer Stem Cells. *Br. J. Cancer.* 2010;102(5):789–95. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605551.
5. Van der Heijden AG, Dewhurst MW. Effects of Hyperthermia in Neutralizing Mechanisms of Drug Resistance in Non-Muscleinvasive Bladder Cancer. *Int. J. Hyperthermia.* 2016;32(4):434–45. <http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2016.1155761>.
6. Ohguri T. Current Status of Clinical Evidence for Electromagnetic Hyperthermia on Prospective Trials. *Thermal Med.* 2015;31(2):5–12.
7. Kurpeshev OK, van der Zee J. Analysis of the Results of Randomized Studies of Hyperthermia in Oncology. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(3):52–67. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5b179d60437d54.24079640.
8. Pankratov VA, Andreev VG, Rozhnov VA, Gulidov IA, Baryshev VV, Buyakova ME, Vdovina SN, Kurpeshev OK, Podlesnykh NI. Simultaneous use of Chemotherapy and Radiation Therapy in Self-Conservative and Combined Treatment of Patients with Locally Advanced Cancer of the Larynx and Laryngopharynx. *Siberian J. Oncology.* 2007;1:18–22. (In Russ.).
9. Kurpeshev OK. Patterns of the Radiosensitizing and Damaging Effects of Hyperthermia on Normal and Tumor Tissues. Author’s abstract. diss. PhD, MD. Obninsk, 1989. 35 pp. (In Russ.).
10. Kurpeshev OK, Van der Zee J. The Experimental Basis for the Use of Hyperthermia in Oncology. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(1):57–77. (in Russ.). DOI: 10.12737/article_5a8556b4be3e24.36808227.
11. Abe M, Hiraoka M, Takahashi MI, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y, Morita K, Kakehi M, Sugahara T. 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.
12. Kurpeshev OK, van der Zee J. Locoregional Hyperthermia of Malignant Tumors Methods, Thermometry, Equipment. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017;62(5):53–63. (In Russ.). DOI 10.12737/article_59f30321207ef4.88932385.
13. Johnson CC, Guy AW. Nonionizing Electromagnetic Wave Effects in Biological Materials and Systems. *Proceedings of IEEE.* 1972;60(6):692–718.
14. Trefná H.D., Crezee H., Schmidt M, Marder D, Lamprecht U, Ehmann M, Nadobny J, Hartmann J, Lomax N, Abdel-Rahman S, Curto S, Bakker A, Hurwitz MD, Diederich CJ, Stauffer PR, Van Rhooen GC. Quality Assurance Guidelines for Superficial Hyperthermia Clinical Trials: I. Clinical requirements. *Int J Hyperthermia.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2016.1277791>
15. Kok HP, De Greef M, Correia D, Vorde Sive Vording Zum, Van Stam PJ, Gelvich EA, Bel A, Crezee J. FDTD Simulations to Assess the Performance of CFMA-434 Applicators for Superficial Hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* 2009;25: 462–476.
16. Kok HP, Cressman ENK., Ceelen W, Brace CL, Ivkov R, Grull H. ter Haarj G, Wustk P, Crezee J. Heating Technology for Malignant Tumors: a Review. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1): 711–741. doi:10.1080/02656736.2020.1779357.
17. Guirado FN, Martinez JC, Sanchez AF. Hipertermia Oncológica Profunda Conformada Provocada por Campos Electromagnéticos No Ionizantes. Conformado Deep Oncologic Hyperthermia Caused by Electromagnetic Fields. *Rev. Fis. Med.* 2018;19(1):11–44.
18. Kok HP, Correia D, de Greef M, Van Stam G, Bel A, Crezee J. SAR Deposition by Curved CFMA-434 Applicators for Superficial Hyperthermia: Measurements and Simulations. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(2):171–84.
19. De Bruijne M, Wielheesen DHM., Van der Zee J, Chavannes N, Van Rhooen GC. Benefits of Superficial Hyperthermia Treatment Planning: Five Case Studies. *Int J Hyperthermia.* 2007;23(5):417–29.
20. Petrovich Z, Debicki P, Astrahan MA, Baert L. Clinical Practice of Intracavitary Thermoradiotherapy. *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy Volume 2: Clinical Applications* 1996. P. 263–74.
21. Roos DI, Seegenschmiedt MH, Sorbe B. Intracavitary Heating Technologies. In: Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC. (eds). *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy.* Medical Radiology (Diagnostic Imaging and Radiation Oncology). Springer, Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995. P. 321–29.
22. Kok HP, van Haaren PMA, van de Kamer JB, Crezee J. Theoretical Comparison of Intraluminal Heating Techniques. *Int J Hyperthermia.* 2007;23(4):395–411. DOI: 10.1080/02656730701344520.
23. Silin AO. Features of the Spatial Distribution of Electromagnetic Fields of Medical Microwave Applicators. *Processing Systems Information.* 2015;136(11):163–6. (In Russ.).
24. Kurosaki H, Sakurai H, Mitsuhashi N, Tamaki Y, Akimoto T, Takahashi T, Furuta M, Saitoh J-I, Hayakawa K, Niibe H. Biological Cell Survival Mapping for Radiofrequency Intracavitary Hyperthermia Combined with Simultaneous High Dose-Rate Intracavitary Irradiation. *Jpn. J. Cancer Res.* 2001;92:95–102.
25. Kang M, Liu WQ, Qin YT, Wei Z-X, Wang R-S. Long-Term Efficacy of Microwave Hyperthermia Combined with Chemoradiotherapy in Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma with Cervical Lymph Node Metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:7395–400.
26. Overgaard J, Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangelis G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM. Randomized Trial of Hyperthermia as Adjuvant to Radiotherapy for Recurrent or Metastatic Malignant Melanoma. *Lancet.* 1995;345(8949):540–3.
27. Egawa S, Tsukiyama I, Watanabe S, Ohno Y, Morita K, Tominaga S, Onoyama Y, Hashimoto S, Yanagawa S, Uehara S, Abe M, Mochizuki S, Sugiyama A, Inore T. A Randomized Clinical Trial of Hyperthermia and Radiation Versus Radiation Alone for Superficially Located Cancers. *J Jpn. Soc Ther Radiol Oncol.* 1989;1:135–40.
28. Perez CA, Pajak T, Emami B, Tupchong L, Rubin P. Randomized Phase III Study Comparing Irradiation and Hyperthermia with Irradiation Alone in Superficial Measurable Tumors. Final Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1991;14(2):133–41.

29. Valdagni R, Amichetti M. Report of Long-Term Follow-Up in a Randomized Trial Comparing Radiation Therapy and Radiation Therapy Plus Hyperthermia to Metastatic Lymphnodes in Stage IV Head and Neck Patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1994;28:163–9.
30. International Collaborative Hyperthermia Group (Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, González González D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Hyperthermia in the Treatment of Superficial Localized Primary and Recurrent Breast Cancer – Results From Five Randomized Controlled Trials. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1996;35:731–44.
31. Vargas HI, Dooley WC, Fenn AJ, Tomaselli MB. Study of Preoperative Focused Microwave Phased Array Thermoablation in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy for Large Breast Carcinomas. *Cancer Therapy.* 2007;5:401–8.
32. Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, Lamb MH, Bayliss EJ, Shepherd JM, Cassidy B. Adjuvant VHF Therapy in Locally Recurrent and Primary Unresectable Rectal Cancer. *Australias Radiol.* 1996;40(3):298–305.
33. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P. Intensive Preoperative Radiotherapy with Local Hyperthermia for the Treatment of Gastric Carcinoma. *Surg Oncol.* 1994;3(1):37–44.
34. Maslennikova AV. Thermoradiation and Chemoradiotherapy of Localized Cancer of the Pharynx and Larynx. – Author's Abstract. Diss. PhD Med. Nizhny Novgorod. 2008. 37 pp. (In Russ.).
35. Kouloulis V, Triantopoulou S, Vrouvas J, Gennatas K, Ouzounoglou N, Kouvaris J, Karaiskos P, Aggelakis P, Antypas C, Zygogianni A, Papavasiliou K, Platoni K, Kelekis N. Combined Chemoradiotherapy with Local Microwave Hyperthermia for Treatment of T3N0 Laryngeal Carcinoma: A Retrospective Study with Long-Term Follow-Up. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014;34(3):167–73.
36. Andreev VG, Mardynsky YuS. Beam and Combined Treatment of Laryngeal Cancer. Moscow. 1998. 115 pp. (In Russ.).
37. Kurpeshev OK, Zubarev AL. The Results of Chemo- and Thermo-Radiation Therapy of Patients with Soft Tissue Sarcoma Who Underwent and Did Not Undergo Surgery. *Oncology.* 2006;8(3):255–9. (In Russ.).
38. Kurpeshev OK, Ragulin YuA., Mozerov SA, Orlova AV, Lebedeva TV. Possibilities of Local Hyperthermia in the Treatment of Patients with Edematous Form of Breast Cancer. *Problems in Oncology.* 2016;62(5):680–7. (In Russ.).
39. Chen HW, Fan JJ, Luo W. A Randomized Trial of Hyperthermo-Radiochemotherapy for Uterine Cervix Cancer. *Chinese J. Clin. Oncol.* 1997;24:249–51.
40. Wang J, Li D, Chen NA. A Clinical Study on Intraluminal Hyperthermia Combined with External Irradiation for Esophageal Carcinoma. *Chinese J Cancer Research.* 1996;8(3):200–04.
41. You Q-S, Wang R-Z, Suen G-Q, Yan F-C, Gao Y-J, Cui S-R, Zhao J-H, Zhao T-Z, Ding L. Combination Preoperative Radiation and Endocavitary Hyperthermia for Rectal Cancer: Long-Term results of 44 Patients. *Int J Hyperthermia.* 1993;9(1):19–24.
42. Qingshan Y, Shuhua Q, Min L, Rueizhi W. Clinical Results of Thermoradiotherapy of Patients with Carcinoma of Rectum. *Jpn J Hyperthermic Oncol.* 1996;12(3):251. (Abstracts. The First Congress of the Asian Society of Hypert. Oncol. (ASHO), 1996. AO-21).
43. Hua Y, Ma S, Fu Z, Hu Q, Wang L, Piao Y. Intracavity Hyperthermia in Nasopharyngeal Cancer: A Phase III Clinical Study. *Int J Hyperthermia.* 2011;27(2):180–6. DOI:10.3109/02656736.2010.503982.
44. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant Combined Microwave Induced Local Hyperthermia and Topical Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Superficial Bladder Cancer. *J Urol.* 1996;155(4):1227–32.
45. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-Term Outcomes of a Randomized Controlled Trial Comparing Thermochemotherapy with Mitomycin-C Alone as Adjuvant Treatment for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). *BJU International.* 2011;107(6):912–18.
46. Knysh V, Goldobenko GV, Kim FP, Kozhushkov AI, Barsukov YA, Tkachev SI, Ozhiganov EL. Thermoradiotherapy of Locally Advanced and Recurrent Colorectal Cancer. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 1991;27(2):33–46. (In Russ.).
47. Nevolskikh AA. The Effect of Local Hyperthermia on the Long-Term Results of the Combined Treatment of Locally Advanced Colorectal Cancer. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Obninsk. 2001. 118 p. (In Russ.).
48. Kurpeshev OK, Tsyb AF, Mardynsky YuS, Berdov BA, Kurpesheva AK. Local Hyperthermia in Radiation Therapy of Malignant Tumors (Experimental-Clinical Trial). Obninsk, 2007. 219 pp. (In Russ.).
49. Vlasov OA, Barsukov YA, Tkachev SI, Gordeev SS, Tsaryuk VF, Aliev VA. Reduction of the Stage of the Disease and Indices of Therapeutic Pathomorphosis in Various Variants of the Polyradiomodification Program in the Combined Treatment Regimens for Patients with Rectal Cancer. *Oncological Coloproctology.* 2018;8(2):63–72. (In Russ.).
50. Barsukov YA, Knysh VI, Tkachev SI, Nikolaev AV, Oltarzhenskaya ND, Korovina MA, Perevoshchikov AG, Gradyushko AT, Shestopalova IM, Aliev VA, Kuzmichev DV, Mamedli ZZ, Glebovskaya VV. Results of the Combined Treatment of Colorectal Cancer under Conditions of Polyradiomodification. *Bulletin of the Moscow Cancer Society.* 2009;2:3–7. (In Russ.).
51. Malikhov AG. Modern Treatment Strategy for Patients with Operable Rectal Cancer. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Moscow. 2015. 42 pp. (In Russ.).
52. Ivanov SA, Petrov LO, Erygin DV, Gulidov IA, Karpov AA. Direct Effectiveness of Adding Local Hyperthermia to the Scheme of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Research and Practical Medicine Journal.* 2020;7(3):10–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-1>
53. Li R-Y, Lin SY, Wang P. Long-Time Results of Cervix Cancer in Hyperthermia Combined with Radiotherapy. *Jpn J Hyperthermic Oncol.* 1996;12(3):257. (Abstracts. The First Congress of the Asian Society of Hypert. Oncol. (ASHO), 1996. AP-46).
54. Li DJ, Chou CK, Luk KH, Wang JH, Xie CF, McDougall JA, Huang GZ. Design of Intracavitary Microwave Applicators for the Treatment of Uterine Cervix Carcinoma. *Int J Hyperthermia.* 1991;7(7):693–701.
55. Malikhov GG. Combined and Complex Treatment of Patients with Squamous Cancer of the Anal Canal. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Moscow. 2004. 23 pp. (In Russ.).
56. Kim DF. Combined Organ-Preserving Treatment of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Moscow. 2014. 24 pp. (In Russ.).
57. Kouloulis V, Plataniotis G, Kouvaris J, Dardoufas C, Gennatas C, Uzunoglu N, Papavasiliou C, Vlahos L. Chemoradiotherapy Combined with Intracavitary Hyperthermia for Anal Cancer: Feasibility and Long-Term Results From a Phase II Randomized Trial. *Am. J. Clin. Oncol.* 2005;28(1):91–9.
58. Kozlov AA. The Role of Microwave Hyperthermia in the Palliative Treatment of Patients with Prostate Cancer and Recurrence of Bladder Cancer. Author's Abstract. Diss. PhD Med. St. Petersburg. 2006. 24 pp. (In Russ.).
59. Karnaukh PA. Multiple Treatment of Patients With Prostate Cancer. Author's Abstract. Diss. PhD Med. Moscow. 2007. 42 pp. (In Russ.).
60. Rasulov AO, Gordeev SS, Ivanov VA, Barsukov YA, Malikhov AG, Baichorov AB, Tkachev SI, Kozak E.N. A Short Course of Preoperative Radiation Therapy in Combination with Chemotherapy, Local Hyperthermia, and a Prolonged Interval Before Surgery in the Treatment of Rectal Cancer: Phase II study. *Oncological Coloproctology.* 2016;6(4):24–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2220 3478 2016 6 4 24 30.
61. Van der Zee J, Van der Holt B, Rietveld PJM, Helle PA, Wijnmaalen AJ, Van Putten WLJ, Van Rhoon GC. Reirradiation Combined with Hyperthermia in Recurrent Breast Cancer Results in a Worthwhile Local Palliation. *Br J Cancer.* 1999;79(3/4), 483–490.
62. Liang S-B, Deng Y-M, Zhang N. Prognostic Significance of Maximum Primary Tumor Diameter in Nasopharyngeal Carcinoma. *BMC Cancer* 2013;13:260. DOI:10.1186/1471-2407-13-260. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/260>
63. Zlobec I, Mino P, Karamitopoulou E. Role of Tumor Size in the Preoperative Management of Rectal Cancer Patients. *BMC Gastroenterology* 2010;10:61–9. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/61>
64. Erygin DV, Berdov BA, Nevolskikh AA, Titova LN, Smirnova SG. Neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced colorectal cancer. *Oncology J. named P.A. Herzen.* 2015;1:13-20. (In Russ.).