

**В.М. Нагірняк**Буковинський державний медичний  
університет, Чернівці**ВИКОРИСТАННЯ ГІПЕРТЕРМІЇ В  
РАДІАЦІЙНІЙ ОНКОЛОГІЇ****Ключові слова:** гіпертермія,  
променева радіотерапія, онкологія.

**Резюме:** Стаття містить аналіз останніх опублікованих даних про результати застосування гіпертермії при лікуванні онкологічних хворих та дослідженню ефективності її дії у різних випадках. Приведені результати клінічних та лабораторних досліджень демонструють переваги застосування гіпертермії в комбінації з променевою терапією у порівнянні з застосуванням лише променевої терапії або лише хіміотерапії. Аналіз статистичних даних по онкохворих, які пройшли курс комбінованого лікування гіпертермії з радіотерапією, свідчить про збільшення кількості пацієнтів, що повністю видужали, та збільшення тривалості часу після якого трапляється рецидив раку. Проведене порівняння різних технічних засобів для проведення гіпертермії дає змогу оцінити їх переваги та недоліки. Нові центри променевої терапії, що відкриваються в Україні, починаючи з 2007 року не мають технологічних засобів для проведення гіпертермічного лікування онкологічних хворих. Світова практика застосування цього методу довела його ефективність. Додаткові інвестиції у існуючих клінічних центрах дозволили б підвищити ефективність нехірургічного лікування, як первинних хворих так і пацієнтів із рецидивами раку.

**Вступ**

Вплив температури на стан здоров'я людей відомий ще з давніх часів. У Єгипті (3000-2500 до н.е.), а потім у древніх Греції та Римі пацієнтів занурювали у гарячу воду або пісок для збільшення температури їх тіла. Починаючи з XIX сторіччя, відомі випадки цільового зараження онкохворих інфекцією стрептококу, що призводило до захворювання пацієнтів рожистим запаленням та наступної лихоманки. Як результат, після підвищення температури усього тіла і відповідно підвищеної імунної реакції організму, відбулася повна ремісія лицьової саркоми та рецидиву меланому. В іншому випадку, завдяки лихоманці відбулося зникнення раку шийки матки та гланд [1-3].

Використання регіональної гіпертермії в сучасній медицині почалося у 1898 році у Швеції. Гінеколог Ф. Вестермарк для лікування раку шийки матки використовував внутрішньо-порожнинну спіральну трубку з гарячою проточною водою [4]. У 1959 Барн Вудхолл використав екзотермічні хімічні реагенти для лікування раку мозку за допомогою гіпертермії [5]. При цьому температура в ділянці лікування досягала 43°C.

Завдяки сучасним технічним засобам, використання гіпертермії для локального контролю за злоякісними пухлинами розповсюдилось в області шкірних онкологічних захворювань, ней-

рології, гастронології, урології та гінекології. Дослідження, проведені в 70-х роках, показали, що приблизно кожен четвертий онкохворий, після приведених сумісно гіпертермії та променевої радіотерапії, продемонстрував відсутність ракових захворювань. При застосуванні однієї лише гіпертермії, чотири з п'яти хворих продемонстрували хоча і тимчасову, але відсутність ознак раку [6,7].

**Мета дослідження**

Мета публікації продемонструвати переваги застосування гіпертермічної медицини у лікуванні онкохворих. Базуючись на історії використання термальної медицини, використовуючи опубліковані результати лабораторних досліджень в області радіобіології та радіоонкології, та закінчуючи широким аналізом статистичних даних за результатами застосування гіпертермії в клінічній практиці в онкологічних центрах Західної Європи та США, автор намагається продемонструвати ефективність даного методу лікування раку.

Приведений перелік наявних гіпертермічних установок, що уже використовуються у світових онкологічних центрах, має на меті довести доступність та маркетингову доцільність використання гіпертермії в клініках променевої терапії. Порівняно невеликі інвестиції дозволили б покращити якість лікування онкологічних хворих і

розширити гаму типів раку, що лікуються в Україні.

#### **Категорії, типи та режими гіпертермії**

Розрізняють три категорії клінічної гіпертермії щодо цільових напрямів їх дії. Перша категорія це гіпертермія усього тіла або загальна гіпертермія. При цьому, джерело тепла використовується для збільшення температури тіла до 41°C. Друга категорія це регіональна гіпертермія. Вона характеризується використанням декількох мікрохвильових або ультразвукових аплікаторів охоплює більш локалізовану ділянку ніж усе тіло і проникає значно глибше в м'які тканини, та передбачає зростання температури в цій області до 42 °С. Локальна (місцева) гіпертермія відноситься до третьої категорії. Вона охоплює значно меншу ділянку тіла ніж регіональна і вимагає застосування всього одного або ж радіочастотного зонду, або мікрохвильового чи ультразвукового аплікатора. Температура, в цьому випадку, може сягати 43 °С.

Щодо типу аплікаторів, що застосовуються, розрізняють поверхневу та внутрішньо-тканинну (внутрішньо-порожнинну) гіпертермію. Зовнішні аплікатори (водяні, радіо- та мікрохвильові, ультразвукові) викликають підвищення температури починаючи з поверхні тіла. При використанні внутрішньо-тканинних термальних зондів (мікрохвильових або ультразвукових), підвищення температури відбувається локалізовано, у цільовій зоні. Поверхнева гіпертермія покриває значну площу, але проникає у глибину лише на декілька сантиметрів. Температурні датчики, що використовуються для температурного контролю (термопари, терморезистори, термістори), можуть бути розташовані або на поверхні тіла або ж усередині тканин. При проведенні гіпертермії можливе застосування інфрачервоних фотокамер, які після попереднього калібрування, дають карту розподілу температури, як на поверхні шкіри пацієнта так і дозволяють моделювання розподілу температурного поля в глибину тіла. Внутрішньо-тканинний гіпертермічний зонд може бути введений безпосередньо в пухлину разом із термодатчиками. У загальному, поверхнева гіпертермія не потребує застосування анестезії. Внутрішньо-тканинна гіпертермія вимагає застосування попередньої анестезії оскільки внутрішньо-тканинні катетери вводяться в тіло пацієнта.

Щодо температурного режиму, розрізняють помірну гіпертермію та термальну абляцію [8]. Помірна гіпертермія передбачає підвищення температури тканин до 41-45°C впродовж 30 - 60 хвилин. При абляції або, іншими словами, термальному видаленні, температура підвищується

до 47-50°C і вище, і триває на цьому рівні більш ніж 10 хвилин. Обидва режими можуть бути застосовані як до, так і після радіотерапії.

#### **Аплікатори для помірної гіпертермії**

Ультразвукові аплікатори складаються з одного або декількох ультразвукових перетворювачів та прикріплених до них водяних болосів. Останні забезпечують акустичний контакт з поверхнею тіла пацієнта, дають можливість зменшувати температурне навантаження на шкіру та одночасно відводять тепло від ультразвукового перетворювача (Рис.1, 2). Мікрохвильові та радіочастотні аплікатори надають більше свободи в позиціонуванні аплікатора при поверхневій гіпертермії (Рис.3). Теплове навантаження при їх застосуванні більш за все зосереджене в безпо-



Рис. 1. Ультразвуковий аплікатор з глибинно-контрольованою депозицією тепла при поверхневій гіпертермії. Аплікатор містить 16 ультразвукових елементів (з робочими частотами 1.9 і 4.9 MHz), що дозволяє створювати поверхневі температурні поля розміром 2 см x 2 см. Вода, що циркулює в аплікаторі, дозволяє охолоджувати як сам аплікатор так і поверхню шкіри пацієнта [9].

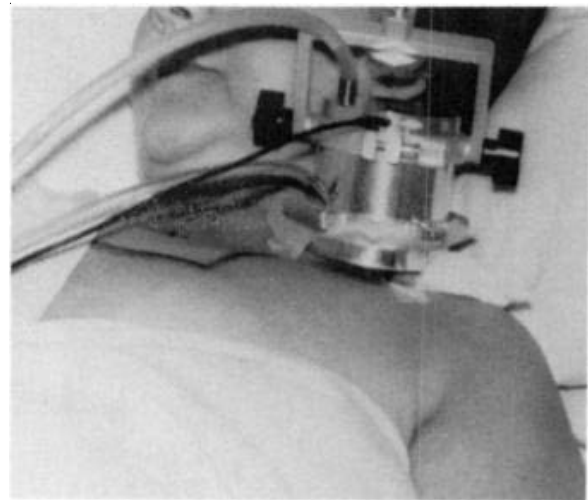


Рис.2. Ультразвуковий аплікатор із водяним болосом для контрольованої поверхневої гіпертермії. Апертура ультразвукового перетворювача 5 см, робоча частота 2 MHz [10].

середній близькості біля аплікатора, а не в цільовій області, що є небажаним при поверхневій гіпертермії, та призводить до ускладнень і опіків.



Рис. 3. Мікрохвильова (900 MHz) гіпертермічна система для лікування поверхневих і приповерхневих пухлин (BSD 500). У комплект входить насос, що контролює циркуляцію води у болюсі знижуючи поверхневу температуру при дії аплікатора. (Фото з сайту [www.bsdmedical.com](http://www.bsdmedical.com)).

У цьому випадку, ультразвукові аплікатори мають перевагу дозволяючи глибоко-контрольований нагрів тканин. Ультразвукові аплікатори також дозволяють уникати побічних ефектів (опіків) при наявності в пацієнта металевих шунтів, імплантів та стимуляторів серця. Форма та розмір аплікатора визначають форму та розмір теплового поля і вибираються в залежності від розміру та локалізації цільової області опромінення. При збільшенні потужності всі типи аплікаторів можуть бути застосовані для термальної абляції як на поверхні так і в середині тіла.

#### Аплікатори для термальної абляції

Термальна абляція використовується для знищення клітин раку завдяки нагріванню їх до температури 50°C впродовж тривалого часу. Смерть клітин настає через термальну коагуляцію. Джерелами тепла для таких цілей можуть бути радіочастотні електроди, мікрохвильові антени, лазерні оптоволокна, ультразвукові перетворювачі та прямі нагрівачі на змінному або постійному електричному струмові. Кожна із таких систем дає потенційну можливість опромінити потрібну область із мінімальною шкодою для оточуючих тканин. Промисловість надає широку гамму приладів для таких цілей (Рис.3, 4, 5). Багато теоретичних і практичних досліджень було проведено з розрахунку теплових полів, що генеруються такими приладами [11-14].



Рис.4. Радіочастотна гіпертермічна система (BSD 2000) для лікування поверхневих та приповерхневих ракових пухлин (3 см в глибину). (Фото з сайту [www.bsdmc.com](http://www.bsdmc.com))



Рис.5. Мікрохвильовий аплікатор MA-151 для мікрохвильової абляції (видалення) ракових пухлин. Загальна область дії аплікатора 4x5 см з температурними ділянками 2.5x 2.5 см і глибиною дії до 2 см. (Фото з сайту [www.bsdmc.com](http://www.bsdmc.com)).

Найбільш часто використовуваними є радіочастотні та мікрохвильові аплікатори. Виходячи з клінічної практики, співвідношення використання радіочастотної абляції до мікрохвильової складає 13 до 1. Важливим при використанні радіочастотних аплікаторів є правильне розміщення їх електродів та термосенсорів у середині пацієнта. Для цього використовуються флюороскопічні маркери з КТ або ж ультразвукові сканери (Рис.6).

Інша категорія неінвазивних аплікаторів для видалення включає системи на основі високосфокусованого ультразвуку високої інтенсивності (HIFU) [16]. Промислові системи (Ablatherm, Sonablate 500) дозволяють позиціонувати аплікатор всередині людського тіла, наприклад ректально, та ефективно видаляти ракові утворення у цільовій ділянці. Контроль за результатом електромагнітної або ультразвукової абляції, за коагуляцією тканин, за руйнуванням васкулатури та за

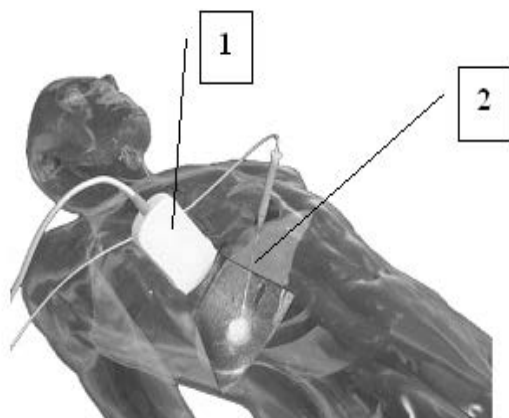


Рис.6. Радіочастотна абляція м'яких тканин печінки. Діагностичний ультразвуковий датчик (1) використовується для позиціонування радіочастотного зонду (2) і для контролю за результатами коагуляції та некрозу пухлини [15].

формуванням некрозу здійснюється за допомогою або ж контрастної ультразвукової сонографії, КТ, або ж МРТ [12, 17, 18].

#### Механізми дії гіпертермії на ракову пухлину

Розрізняють щонайменше три механізми дії гіпертермії на рак м'яких тканин: вона підвищує імунну реакцію організму, діє на фізіологію та судинну структуру ракової пухлини та безпосередньо впливає на ракові клітини. Під час дії помірної гіпертермії (39°C-43°C) збільшується кровопотік, збільшується проникність клітинних мембран, кислотність та вміст кисню в клітинах. Також збільшується їх метаболічна активність, проникнення ліків у клітини, збільшується їх чутливість до хімо- та радіоагентів.

Ракові клітини більш стійкіші до дії радіації в порівнянні з нормальними клітинами. Але завдяки тому, що кровоносна система ракового новоутворення не реагує збільшенням кровотоку при збільшення температури, ракові клітини погано переносять тепло. Тепло вибірково вбиває клітини, що хронічно гіпоксичні і у яких нестача поживних речовин. Ці риси як відомо притаманні раковим клітинам.

#### Вплив на імунну систему

Підвищена реакція імунної системи на підвищення температури організму проявляється у вигляді декількох ефектів.

По-перше, гіпертермія призводить до зростання активності дендритних клітин в областях підвищеної присутності антигенів (Рис.7). Вони активують дію антиген-визначених лімфоцитів [19].

Крім цього, відбувається збільшення притоку лімфоцитів в область пухлини. Лімфоцити перебувають у стресовому середовищі в області

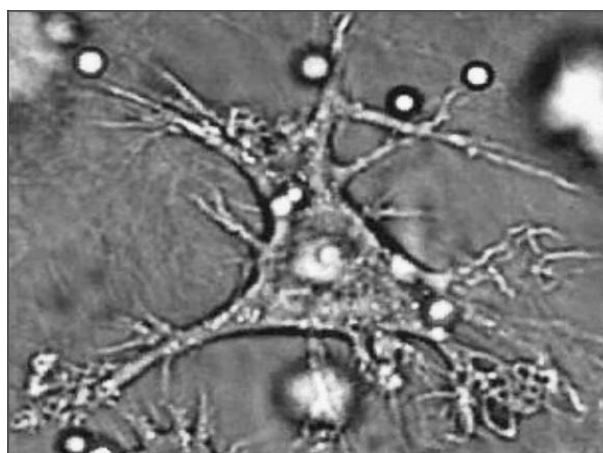


Рис.7. Дендритна клітина відіграє значну роль в активації імунної системи організму, транспортуванні антигенів та направленій дії лімфоцитів [20].

поблизу раку, яка відзначається гіпоксією та підвищеною кислотністю (рН) [21]. Із збільшенням температури до рівня лихоманки, залучення лімфоцитів в ділянку вражену раком збільшується, та збільшується їх активність щодо секреції антиген-визначених антитіл. Маркерами для направленої дії лімфоцитів є шокопротеїни які генеруються на поверхні ракових клітин. Підвищення температури веде до зростання вироблення дендритними клітинами співстимулюючих молекул для активації лімфоцитів [22].

#### Вплив на фізіологію судинної структури пухлини

Локальна гіпертермія збільшує циркуляцію крові по кровоносних судинах і, тим самим, збільшує приток кисню та його вміст у клітинах. Останнє призводить до збільшення чутливості ракових клітин, зменшенню їх стійкості до дії радіації та здатності відновлюватися після дії радіації [23] (рис. 8).

Впродовж дії гіпертермії судинна структура

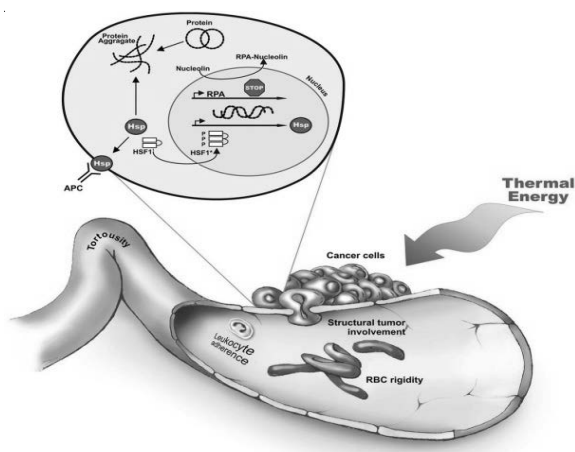


Рис.8. Дія гіпертермії на фізіологію пухлини та на ракові клітини [23].

ракової пухлини руйнується під тиском збільшеного кровотоку. Руйнація кровоносної системи в ділянці раку зменшує кровопотік і як наслідок, це веде до зменшення метаболізму в ракових клітинах і їх здатності відновлюватись після дії радіоопромінення. Теплопровідність ракової пухлини внаслідок обмеженої судинної структури менша ніж у здорової тканини. Це веде до більшого зростання температури саме в області пухлини в порівнянні з нормальними тканинами при тій самій термальній дозі.

#### Вплив на клітини ракової пухлини

Ракові клітини в порівнянні з нормальними клітинами є гіпоскичними. Це суттєво збільшує їх здатність спротиву дії радіації. Збільшення кровотоку під дією гіпертермії призводить до зростання вмісту кисню в ракових клітинах, що в свою чергу призводить до збільшення їх чутливості до радіації. Як було сказано вище, область ракової пухлини відзначається зменшеною теплопровідністю і, тим самим, акумуляція тепла там значно більша ніж у нормальних тканинах. Гіпертермія пошкоджує мембрану, каркас та функції ядра ракових клітин. Вона викликає зменшення транспортних властивостей мембран цих клітин. Температура понад 41°C викликає зменшення клітинної кислотності, що призводить до зменшення їх живучості та здатності трансплантуватись.

Термостійкість клітин в умовах підвищеної температури визначається дією декількох механізмів. Ці механізми включають в себе згорання деяких протеїнів згідно з напрямком заданим протеїнами теплового шоку (HSP) та деградацією інших, які не підтримуються HPS. Шокопротеїни також приймають безпосередню участь у протидії програмованій смерті клітин (апоптозу) під дією збільшеної температури [24-27].

Транскрипція генів білків теплового шоку (шокопротеїнів) HSP регулюється фактором транскрипції HSF1 у молекулі ДНК, яка відчуває дію теплового шоку і включає швидке виділення білків теплового шоку [28, 29]. Є три основні типи цих протеїнів, що регулюють діяльність клітин під дією термошоку: HSP27, HSP70, та HSP90. Виділення HSP27 і HSP70 у клітинах блокує програмовану смерть клітин унаслідок дії підвищеної температури, а HSP90 сприяє виробленню онкопротеїнів і формуванню нових ракових клітин [30]. У ракових клітинах з порушеною структурою ДНК цей захисний механізм збитий. Останні дослідження в клітинній біології показали, що гіпертермія блокує механізм самовідновлення ДНК у ракових клітинах завдяки тому, що при підвищенні

температури звертається протеїн BRCA2, який є ключовим у відновленні ДНК ракових клітин [31].

Генерація шокопротеїнів на поверхні ракових клітин є розпізнавальним знаком для клітин імунної системи. Таким чином імунна система краще відрізняє останні від здорових нормальних клітин.

Тепловий шок значно зменшує клітинний метаболізм унаслідок зменшення потоку поживних речовин до місцеположення пухлини і зменшує здатність ракових клітин до відновлення та виживання після дії радіації [32].

#### Кількісна характеристика дії гіпертермії

При призначенні помірної гіпертермії пацієнту в клініці променевої терапії визначаються основні параметри цієї процедури. До них відносять тривалість, величину температури, час та частоту проведення гіпертермії або іншими словами фракціанацію. Збільшення тривалості обігріву та величини температури призводить до зростання кровотоку та кисневмісткості в тканинних клітинах [33]. Збільшення частоти проведення сеансів гіпертермії дозволяє підтримувати підвищену кисневмісткість і вразливість ракових клітин і тим самим підвищує сукупний позитивний ефект комбінованого лікування з застосуванням променевої терапії та гіпертермії.

Кількісно, термальний ефект гіпертермії при фіксованій температурі  $T$  може бути оцінено за допомогою температурної дози  $TD(43)$ , що вимірюється у еквівалент-хвилинах [34]:

$$TD(43) = t \cdot R^{(43-T)} \quad (1)$$

де коефіцієнт  $R = 0,25$  для температур менше 43°C, і  $R = 0,5$  для температур більше 43°C,  $T$  - це температура тканини в області дії гіпертермії (°C), і  $t$  (у хвилинах) - це тривалість дії гіпертермії. Якщо доза перевищує 250 еквівалент-хвилин, то клітина вважається мертвою.

У разі безперервної зміни температури, для визначення загальної температурної дози  $TD(43)$ , що отримує пацієнт впродовж однієї фракції, необхідно просумувати загальну кількість еквівалент-хвилин для кожної температури  $T_k$ , щоб визначити загальну температурну дозу:

$$TD(43) = \sum_{k=1}^n t_k \cdot R^{(43-T_k)} \quad (2)$$

де  $t_k$  це час впродовж якого підтримується температура  $T_k$ , а  $n$  - число змін температури впродовж однієї фракції.

Результати застосування гіпертермії в клінічній практиці

Застосування термальної абляції веде до

суттєвого зменшення болю. Особливо це важливо у випадку неоперабельних пацієнтів, на пізніх стадіях раку. Зокрема, раку легенів із використанням внутрішньо-тканинних зондів. Процедура передбачає нагрів тканин до понад 50°C впродовж тривалого, біля 10 хвилин, часу. Термоабляція демонструє покращений сукупний ефект при сумісному її використанні з променевою радіотерапією. Комбіноване лікування дає вищий процент пацієнтів, що вижили у порівнянні з випадками використання окремо лише одного з вищезгаданих методів [35,36]. Треба зауважити, що використання радіочастотної термоабляції не гарантує знищення усіх ракових клітин, особливо якщо розмір пухлини перевищує 3 см [37].

Загальна гіпертермія тіла, як правило, використовується у випадках доброго загального стану пацієнтів та у комбінації з хіміотерапією [39].

У сучасній клінічній практиці процедура помірної місцевої (локальної) гіпертермії передбачає нагрів ракової пухлини за допомогою електромагнітного поля до температури 42-44 °C впродовж 45 - 60 хвилин. Кількість фракцій може досягати 15-ти. Частота процедура призначається від одного до п'яти разів на тиждень. Вона, в основному, приписується пацієнтам із прогресуючим чи повторним раком розташованим не глибше ніж 3 см від поверхні тіла. Основні області лікування включають метастазуючі лімфовузли голови та шиї, ракові пухлини грудей, меланому, та нижньої частини тіла. Як було зазначено, найбільш ефективно лікування досягається у випадку комбінованого використання гіпертермії та променевої радіотерапії. Причому, найкращий результат від комбінованого застосування радіації та гіпертермії відбувається у разі їх часового суміщення тобто одночасного проведення, що важко впровадити на практиці [38]. Тому рекомендується, щоб гіпертермія проводилася відразу, до або після радіотерапії, з перервою не більше ніж 120 хвилин.

Гіпертермія як окрема клінічна терапія показала, що у 13% випадків пацієнтів з деякими злоякісними пухлинами зникають повністю всі признаки раку. Клінічна практика показала, що якщо включити гіпертермію як супровідну до існуючих (хіміо-, радіотерапія) процедур лікування, вона демонструє 50% покращення ремісії раку, збільшення термінів до повторного рецидиву раку та кількості виживших пацієнтів [39]. Широке узагальнення результатів клінічного застосування гіпертермії у комбінації або з хіміотерапією або з променевою терапією наведено в статті Ван дер Зі [39]. Дані наведені у розрізі різних локалізацій

та типу раку.

Щодо лікування раку грудей та поверхневих пухлин, то згідно клінічних досліджень проведених в Дюк Університеті (США) з лікування повторної карциноми, застосування гіпертермії призводить до суттєво покращених результатів [40]. У дослідженні приймало участь 109 пацієнтів з поверхневим раком. Більшість пацієнтів мали повторний рак стінки грудей після раку молочної залози. Деякі з них - меланому. Після першого циклу радіаційної терапії, пацієнти пройшли повторний курс радіотерапії із супроводжуючою гіпертермією. У другому випадку результати були значно кращими. Повне зникнення ознак раку було досягнуто у 68% випадків. У контрольній групі, що не отримувала гіпертермію, повна ремісія спостерігалася лише у 24% випадків. На основі результатів цього дослідження було зазначено, що комбінована терапія дає жінкам, у яких відбувся рецидив раку у стінці грудей, можливість стримувати ріст пухлини впродовж тривалого часу. Рекомендації цього дослідження відносно лікування рецидиву карциноми грудної порожнини були впроваджені у 30 центрах з клінічною гіпертермією.

Цікава статистика спостерігається при комбінації місцевої гіпертермії з променевою терапією при лікуванні раку в області голови та шиї. У Онкологічному Центрі в Тренто (Італія) підтвердили ефективність застосування гіпертермії при лікуванні раку шиї та голови на пізніх стадіях хвороби. При застосуванні лише радіаційної терапії повна ремісія раку відбувалася у 41% випадків. У той час коли застосовувалась комбінована терапія, зникнення ознак раку відбулося у 83% випадків. Крім того, відсоток пацієнтів що вижили впродовж 5 років зріс з нуля до 53 % за рахунок застосування гіпертермії [41].

Дослідження в застосуванні гіпертермії для лікування рецидиву злоякісної метастазуючої меланоми були проведені у Данії, в університетській клініці Аарнуса. У групі із 70 пацієнтів, половина пацієнтів було проліковано лише з радіотерапією. Інша половина отримала місцеву гіпертермію разом з радіотерапією. Аналіз результатів лікування показав, що комбінована терапія у 46% випадків дала можливість локального контролю над пухлиною у порівнянні з 28% у разі використання лише радіотерапії [42]

Використання гіпертермії в Україні в онкологічній практиці почалося в середині 90-х років минулого століття. Згідно опублікованих матеріалів, лікування та дослідження проводились із використанням вітчизняних систем Яхта-4 та Яхта-5 [43]. Наукові дослідження проведені на

кафедрах онкології Запорізького і Національного імені О.О.Богомольця медичних університетах підтвердили суттєве покращення результатів лікування онкохворих у випадках використання гіпертермії поряд з хіміо- та радіотерапіями [44]. Використання вітчизняної мікрохвильової (434 та 915 МГц) системи для поверхневої гіпертермії "Радмир" не набула достатнього клінічного застосування. Починаючи з 2005 року в Україні для гіпертермічного лікування онкологічних хворих почала використовуватись угорська система ЕНУ-2000 (OncoTherm, Пати, Угорщина).

### Висновки

Завдяки тому, що гіпертермія довела свою клінічну ефективність, враховуючи факт відсутності негативних наслідків у пацієнтів після проведення процедури та невисоку вартість для технічного та організаційного впровадження гіпертермії у клінічну практику, гіпертермію слід розглядати як метод лікування раку з великим потенціалом. У США існує 38 клінічних центрів де впроваджено гіпертермію як супутнього до променевої терапії лікування. У Західній Європі є 24 онкологічних центра, що проводять гіпертермічні процедури. У Китаї їх 12. Цей метод особливо ефективний у випадках де є обмеження на застосування радіотерапії, біля чутливих до радіації органів та на саму величину радіаційної дози.

Існують ряд обмежень для ширшого застосування гіпертермії у клінічній практиці. Серед них, складність у вимірюванні температури в певних ділянках тканин, точне визначення температурної дози та контроль за нею. У разі лікування пухлин в зоні шиї, голови, кінцівок, існують ряд безпосередніх методів виміру температурного поля на поверхні пацієнта за допомогою термопар, термісторів та інфрачервоних камер із наступним розрахунком температурного поля всередині тіла. Також, у випадку проведення внутрішньо-тканинної гіпертермії, існує можливість виміру температури в цільовій зоні абляції або теплового опромінення за допомогою вбудованих в імплантовані катетери термопар, термісторів або терморезисторів. Цей метод має ряд незручностей до яких відносяться необхідність використання анестезії та обмежений контроль над температурним полем.

Продовжується розробка нових гіпертермічних систем, що є нагальним питанням. Пілотні ультразвукові гіпертермічні системи дозволяють проводити як глибинно-контрольовану гіпертермію так і високо-сфокусовану абляцію м'яких тканин. Системи з використанням термочутливих ліпосом дозволяють цільове зас-

тосування ліків до зони раку та проведення місцевої гіпертермії за допомогою магнітних наночастинок. У даний момент проводяться лабораторні та клінічні опробування таких систем у ряді університетських онкологічних центрів США та Канади. Перспективність розвитку таких систем визначається можливістю одночасно проводити гіпертермію та радіаційне опромінення. Оцінка температурного поля відбувається на основі температурної залежності коефіцієнтів затухання та швидкості розповсюдження звуку.

Променеві онкологічні центри України оснащені найсучаснішими лінійними прискорювачами які дозволяють проводити високоточне опромінення пухлин. Впровадження гіпертермічного лікування в щоденну рутинну практику в цих центрах потребує поміркованих інвестицій в обладнання та невеликого часу для навчання персоналу. Це б дозволило поряд із використанням переваг гіпертермії в лікуванні онкохворих проводити сучасні клінічні дослідження в області термальної медицини, тестування пілотних гіпертермічних систем в клінічних умовах.

**Література.** 1. Bruns P. Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwulste//Bietr Klin Chir.- 1887.-№3.-P.443-466. 2. Busch W. Uber den Einfluss welchen Heftigere Erispeln Zuweilen auf Organisierte Neubildungen Ausuben //Verhandl Naurth Preuss Rhein Westphal.-1866.-№ 23.-P.28-30. 3. Coley W.B. A Preliminary note on the treatment of inoperable sarcoma by the toxic product of erysipelas // Post-Graduate.- 1893.-№8.-P.278-286. 4. Westermarck F. Uber die Behandlung des Ulcerirrend. Cervixcarcinoms. Mittel Konstanter Warme// Zbl Gynak.- 1898.-№00.-P.1335-1339. 5. Woodhall B. Effect of hyperthermia on cancer chemotherapy -application to external cancer of head and face structures/ B. Woodhall, K.L. Pickrell, N.G. Georgiade, M.S. Mahaley, H.T. Dukes // Annals Surg.-1960.-№151.-P.750-759. 6. Kim J.H. Combination hyperthermia and radiation therapy for cutaneous malignant melanoma/ J.H. Kim, E.W. Hahn, N. Tokita // Cancer.- 1978.-V.41.-№ 6.-P.2143-2148. 7. Kim J.H. Local tumor hyperthermia in combination with radiation therapy. 1. Malignant cutaneous lesions / J.H. Kim, E.W. Hahn, N. Tokita, L.Z. Nisce // Cancer.-1977.-V.40, № 1.-P.161-169. 8. Stauffer P.R. Evolving technology for thermal therapy of cancer // Int. J. Hyperthermia. -2005.-V.21, № 8.-P. 731-744. 9. Novčk P. SURLAS: a new clinical grade ultrasound system for sequential or concomitant thermoradiotherapy of superficial tumors: applicator description/ P. Novčk, E.G. Moros, W.L. Straube, R.J. Myerson //Med. Phys.-2005.-V. 32, № 1.-P.:230-40. 10. Corry P. M. Combined ultrasound and radiation therapy treatment of human superficial tumors/ P. M. Corry, W.J. Spanos, E.J. Tilchen, B. Barlogie, H.T. Barkley, E. P. Armour //Radiology.-1982.-V.145,№1.-P. 165-169. 11. Shafirstein G. Conductive interstitial thermal therapy device for surgical margin ablation: in vivo verification of a theoretical model/ G. Shafirstein, P. Novčk, E.G. Moros, E. Siegel, L.Hennings, Y. Kaufmann, S. Ferguson, J. Myhill, M. Swaney, P. Spring // Int J Hyperthermia.-2007.-V.23,№6.-P.477-492. 12. Nahirnyak V.M. Doppler signals observed during high temperature thermal ablation are the result of boiling/ V.M. Nahirnyak, E.G. Moros, P. Novčk, Suzanne V. Klimberg, G. Shafirstein // Int J Hyperthermia.-2010.-V. 26, №6.-P.586-593.13. Chen C.-C. R. Characterization of tracked radiofrequency ablation in phantom/ C.-C. R. Chen, M. I. Miga, R.L. Galloway// Med. Phys.-2007.-V. 34.-P.4030-4044. 14. Makarov V.N., Uschenko G.V. Comparative analysis microwave and radiofrequency heating for thermal ablation of tumor //Vacuum Electronics Conference, IVEC '09. IEEE International.- 28-30 April 2009.-P. 249 - 250. 15. Dodd G.D. Minimally invasive treatment of malignant

hepatic tumors: At the threshold of a major breakthrough/ G.D. Dodd, M.C. Soulen, R.A. Kane, T. Livraghi, W.R. Lees, Y. Yamashita, A.R. Gillams, O.I. Karahan, H. Rhim // Radiographics.-2000.-V.20.-P.9-27. 16.ter Haar G. High Intensity Focused Ultrasound: Past, present and future/ G. ter Haar, C. Coussios // Int. J. Hyperthermia.-2007.-V.23,№2.-P. 85-87. 17.Gertner M.R. Contrast enhanced Doppler ultrasound to assess interstitial microwave thermal therapy (IMTT) for localized prostate cancer / M.R. Gertner, M.D. Sherar, M.E. O'Malley et al // Proc. 56th Annu. Meet Can. Urol. Assoc.-2001. 18.Purdie T.G. Dynamic contrast enhanced CT measurement of blood flow during interstitial laser photocoagulation: Comparison with an Arrhenius damage model/ T.G. Purdie, T.-Y. Lee, M. Iizuka, M.D. Sherar // Phys. Med. Biol.-2000.-V.45.-P.1115-1126. 19.Baronzio G. Hyperthermia and immunity. A brief overview / G.Baronzio, A.Gramaglia, G.Fiorentini// In Vivo.-2006.-V. 20.-P.689-95. 20.Lipscomb M.F. Dendritic cells: Immune regulators in health and disease / M.F. Lipscomb, B.J. Masten // Physiol.Rev.-2002.-V.82.-P.97-130. 21.Olkowski Z.L. Responses of immune system to hyperthermia in consensus on hyperthermia for 1990s / Z.L. Olkowski and W. Jedrzejczak // Adv.Exp Med Biol.-1990.-V.267.-P: 507-551. 22.Weiss T.F. Cellular Biophysics. Cambridge: MIT Press,1996.-729p. 23.Moyer H.R. The role of hyperthermia in optimizing tumor response to regional therapy/ H.R. Moyer and K.A. Delman // International Journal of Hyperthermia.-2008.-V.24. -P.251 - 261. 24.Tang D. Expression of heat shock proteins and heat shock protein messenger ribonucleic acid in human prostate carcinoma in vitro and in tumors in vivo / D. Tang, M.A. Khaleque, E.L. Jones, J.R. Theriault, C. Li, W.H. Wong, M.A. Stevenson, S.K. Calderwood // Cell Stress Chaperones.-2005.-V.10.-P.46-58. 25.Jones E.L. The 70 kilodalton heat shock protein is an inhibitor of apoptosis in prostate cancer / E.L. Jones, M.J. Zhao, M.A. Stevenson, S.K. Calderwood // Int J Hyperthermia.-2004.-V.20.-P.835-849. 26.Gabai V.L. Role of Hsp70 in regulation of stress-kinase JNK: Implications in apoptosis and aging/ V.L. Gabai, A.B. Meriin, J.A. Yaglom, V.Z. Volloch, M.Y. Sherman // FEBS Lett.-1998.-V.438.-P.1-4. 27.Garrido C. Heat shock proteins 27 and 70: Anti-apoptotic proteins with tumorigenic properties/ C.Garrido, M.Brunet, C. Didelot, Y. Zermati, E. Schmitt, G. Kroemer // Cell Cycle.-2006.-V.5.-P.2592-2601. 28.Sorger P.K. Yeast heat shock factor is an essential DNA-binding protein that exhibits temperature-dependent phosphorylation/ P.K. Sorger, H.R.B. Pelham // Cell.-1988.-V.54.-P.855-864. 29.Wu C. Heat shock transcription factors: Structure and regulation / C.Wu // Ann Rev Cell Dev Biol.-1995.-V.11.-P.441-469. 30.Calderwood S.K. Heat shock proteins: Stressproteins with Janus-like properties in cancer / S.K. Calderwood, D.R. Ciocca // Int J Hyperthermia.-2008.-V.24.-P.31-39. 31.Krawczyk P. M. Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition./ B. Eppink, J. Essers, J. Stap, H. Rodermond, H. Odijk, A. Zelensky, C. van Bree, L. J. Stalpers, M. R. Buist, T. Soullin, J. Rens, H. J. M Verhagen, M. J. O'Connor, N. A. P. Franken, T. L.M. ten Hagen, R. Kanaar, J.A. Aten // PNAS.-2011.-V.108, №24.-P. 9851-9856. Published ahead of print on May 9, 2011. 32.Corry P.M. Thermal medicine, heat shock proteins and cancer/ P.M. Corry and M.W. Dewhurst // Int. Journal of Hyperthermia.-2005.-V.21, №8.-P:675 - 677. 33.Horsman M.R. Tissue physiology and the response to heat /M.R. Horsman // Int. J. Hyperthermia.-2006.-V.22, №3.-P.197-203. 34.Sapareto S.A. Thermal dose determination in cancer therapy/ S.A. Sapareto, W.C. Dewey // Int J Radiat Oncol Biol Phys.-1984.-V.10.-P.787-800. 35.Grieco C. A. et al. Image-guided percutaneous thermal ablation for the palliative treatment of chest wall masses/ C.A. Grieco, C. J. Simon, W.W. Mayo-Smith, T. A. DiPetrillo, N.E. Ready, D.E. Dupuy // Amer J Clin Oncology.-2007.-V.30,№4.-P.361-367. 36.Grieco C.A. Percutaneous image-guided thermal ablation and radiation therapy: outcomes of combined treatment for 41 Patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer. / C.A Grieco. et al // J Vasc Int Rad.-2006.-V.17, №7.-P.1117-1124. 37.Dupuy D.E. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer/ D. E. Dupuy et al // Chest.-2006.-V.129,№3.-P.738-745. 38.Urano M. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild tem-

peratures/M. Urano, M.Kuroda, Y.Nishimura// Int. J. Hyperthermia.-1999.-V.15.-P.79-107. 39.van der Zee J. Heating the patient: A promising approach?/ J. van der Zee // Ann. Oncol.-2002.-V.13,№8.-P.173-184. 40.Jones E. A randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors/ E. Jones // Journal of Clinical Oncology.-2005.-V.23,№13.-P.3079-3085. 41.Valdagni R. 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/ R.Valdagni, M. Amichetti//International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.-1994.-V.28,№1.-P.163-169. 42.Overgaard J. Randomized trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma./ J. Overgaard, D. Gonzalez-Gonzalez, M.C.C. Hulshof, G. Arcangeli, O. Dahl, O. Mella, S.M. Bentzen //The Lancet.-1995.-V.345,№8849.-P.:540-543. 43.Русаков С.В. Гипертермия в онкологии: неизвестное об известном. [http://www.mw-online.ru/view\\_page.php?page=63&ID=1](http://www.mw-online.ru/view_page.php?page=63&ID=1). 44.Орел В.Э. Радиочастотная гипертермия злокачественных новообразований, нанотехнологии и динамический хаос / В.Э. Орел, И.Б. Щепотин., И.И. Смолянко. и др -Тернополь: ТПМУ, Укрмедкнига, 2012.-448 с.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПЕРТЕРМИИ В РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ

*В.М. Нагірняк*

**Резюме.** Статья содержит анализ последних опубликованных данных касающихся исследований действия гипертермии и ее применения для лечения онкологических больных. Приведенные результаты клинических и лабораторных исследований демонстрируют преимущества применения гипертермии в комбинации с лучевой терапией в сравнении с использованием отдельно или лучевой терапии или химиотерапии. Статистические данные по онкобольным свидетельствуют об увеличении количества пациентов полностью выздоровевших и увеличении продолжительности периода перед повторным рецидивом рака в случае использования гипертермии как сопутствующего лучевой терапии процедуры. Новые центры лучевой терапии, которые открываются в Украине начиная с 2007, не имеют технологических средств для проведения гипертермического лечения онкологических больных. Мировая практика применения этого метода доказала эффективность этого метода. Незначительные дополнительные инвестиции для этого позволили бы увеличить эффективность нехирургического лечения, как первичных больных, так и пациентов с рецидивами рака.

**Ключевые слова:** гипертермия, лучевая радиотерапия, онкология.

## USE OF HYPERTHERMIA IN RADIATION ONCOLOGY

*V.M. Nahirniak*

**Abstract.** The paper contains the recently published data concerning the results of the use of hyperthermia in radiation oncology practice. Analysis of the presented data demonstrates the advantage of the use of hyperthermia in combination with radiation therapy over the use of either radiation therapy alone or chemotherapy alone. Available technological advances with small additional investments would improve the outcomes of patient's treatment in the existing radiation oncology centers in Ukraine.

**Key words:** hyperthermia, radiation therapy, oncology.

**Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №1 (51). -P.221-228.*

*Надійшла до редакції 25.03.2015*

*Рецензент – проф. Р.В.Сенютович*

*© В.М. Нагірняк, 2015*