

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2021
УДК 616-74
doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-2-233-245

Вопросы онкологии, 2021. Том 67, № 2

*А.Д. Каприн¹, И.Л. Васильченко^{2, 3}, А.М. Осинцев³, В.И. Брагинский³, В.В. Рынк³,
Е.С. Громов³, А.А. Костин^{1, 4}, А.Ю. Просеков³, Р.М. Котов³*

Исследование имплантатов для интраоперационной гипертермии

¹Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва,

²Кузбасский клинический онкологический диспансер, г. Кемерово,

³Кемеровский государственный университет, г. Кемерово,

⁴Российский университет дружбы народов, Москва

В настоящее время гипертермия признана одним из перспективных методов при комбинированном лечении злокачественных опухолей. Тем не менее, для большинства из существующих способов нагрева опухолевых тканей достаточно трудно реализовать точную локализацию теплового воздействия. Целью данного исследования является сравнение двух типов имплантатов для интраоперационной локальной гипертермии ложа опухоли, осуществляемого с помощью индукционного нагрева в переменном магнитном поле субмегагерцового диапазона. Композитные имплантаты первого типа создаются на основе самополимеризующейся пластической массы, смешанной с электропроводными ферромагнитными частицами. Второй тип имплантатов представляет собой полый объект с тонкими стенками, повторяющий форму опухоли. Имплантаты этого типа заполняются жидкометаллическим немагнитным сплавом, имеющим температуру плавления ниже комнатной. Модельные имплантаты нагревались в индукторе собственной конструкции с короткой цилиндрической катушкой диаметром 35 см. Биологические ткани моделировались с помощью геля для УЗИ. Экспериментальные результаты показывают, что имплантаты обоих типов нагревались во внешнем переменном магнитном поле с частотой 90 кГц и амплитудой, не превышающей 4 кА/м, до температур, которые допускают как традиционную гипертермию (нагрев тканей до 41-45 °С), так и термическую абляционную терапию (нагрев тканей до температуры выше 50 °С). Получено хорошее совпадение экспериментальных данных с модельными численными расчетами.

Ключевые слова: локальная гипертермия, имплантат для ложа опухоли, индукционный нагрев, жидкометаллический сплав

Введение

За последние десятилетия гипертермия стала общепризнанным методом в комбинированном лечении злокачественных опухолей [1-3]. Считается, что кроме непосредственного теплового воздействия на клетки опухоли гипертермия оказывает сенсibiliзирующий эффект для радио- и химиотерапии, а также является иммуномодулятором [4, 5].

В зависимости от размера и местоположения опухоли в теле пациента используются различные способы ее нагревания. Местная гипертермия, вызванная микроволновым излучением, часто используется для лечения опухолей вблизи поверхности кожи из-за малой проникающей способности микроволнового излучения. Имеются сообщения о лечении опухолей, расположенных внутри тела на глубине 3-4 см и более, с помощью внешних аппликаторов на основе микроволнового волновода, но при этом неизбежен значительный нагрев вышележащих тканей [2]. Для нагрева более глубоко расположенных тканей, используются фазированные решетки микроволновых антенн [6, 7]. Для того чтобы нагреть ткани опухоли, находящейся в глубине тела, применяются также радиочастотные системы с фазированной решеткой, но более высокая длина волны излучения приводит к получению большего по размеру теплового фокуса [8]. В любом случае обычно неизбежен значительный нагрев нормальных тканей вне опухолевой мишени.

Существуют методы локального нагрева опухоли с помощью источников тепла, размещаемых внутри опухоли или непосредственно рядом с ней. В качестве источников тепла часто используются ферромагнитные внутритканевые имплантаты (иглы, стержни или шарики), нагреваемые во внешнем переменном магнитном поле субмегагерцового диапазона. Электромагнитные поля этого диапазона практически

не вызывают нежелательного нагрева окружающих тканей [9, 10]. Для уменьшения травматичности в качестве имплантатов обычно используются тонкие иглы, содержащие ферромагнетик. Однако в этом случае возникает слишком большой градиент температуры у поверхности иглы. В результате ткани, непосредственно прилегающие к поверхности аппликатора, перегреваются, в то время как ткани, лежащие на расстоянии больше 2–3 мм от поверхности, практически не нагреваются.

В последнее время в качестве тепловыделяющих имплантатов часто используются магнитные наночастицы. Необходимая концентрация частиц достигается их введением в кровотока пациента и накоплением в опухоли или непосредственным введением магнитной жидкости в опухоль [11, 12]. Так как достичь достаточно высокой концентрации магнитных наночастиц в опухоли сложно, для их нагрева требуются очень сильные переменные магнитные поля. Например, для нагрева опухоли среднего размера ($r \sim 5 \text{ мм}$) до температуры около 42°C требуется переменное магнитное поле частотой не менее 100 кГц и напряженностью не менее 10 кА/м при концентрации наночастиц в опухоли около 10 мг/мл [13]. При этом известно, что пациенты начинают испытывать неприятные ощущения при использовании переменных магнитных полей частотой более 100 кГц с напряженностью более $5\text{--}10 \text{ кА/м}$ [13]. Кроме того, магнитные наночастицы могут оказывать токсическое воздействие на организм пациента при высоких концентрациях [14].

Следует отметить также более жесткий вариант гипертермии в лечении онкологических заболеваний, который обычно принято называть термоабляцией. Если под обычной (мягкой) гипертермией подразумевают нагрев тканей до температуры не выше 45°C , то термоабляция — это нагрев тканей опухоли до температур выше 50°C , вызывающий гибель клеток [15–16].

Недавно был представлен метод комплексного лечения рака гортани, сочетающий хирургию, брахитерапию высокой мощности дозы (HDR) и гипертермию, на основе использования интраоперационно изготовленного имплантата, размещаемого в ложе удаленной опухоли [47, 48]. Метод заключается в (*in situ*) изготовлении имплантата, повторяющего ложе удаленной опухоли, который служит для точного размещения катетеров аппарата HDR, позволяющего точно рассчитать и минимизировать дозу излучения для обработки зоны риска после удаления опухоли. Кроме того, имплантат может быть модифицирован добавлением в него ферромагнитных частиц и использован для проведения контактной гипертермии ложа опухоли, а также для

проведения химиотерапии за счет нанесения на поверхность имплантата биоразлагаемой пленки, содержащей противоопухолевые и другие препараты [17–19].

Целью данного исследования является оценка возможности эффективного нагрева модельных имплантатов двух типов: изготовленных из композитного материала на основе самополимеризующейся пластической массы с добавлением электропроводных ферромагнитных частиц и представляющих собой копию опухоли полых форм, заполненных немагнитным жидкометаллическим сплавом.

Материалы и методы

Методика эксперимента

Для индукционного нагрева модельных имплантатов использовалась установка собственной конструкции, предназначенная для проведения предклинических испытаний *in vitro* и *in vivo*. Нагрев производился в катушке индуктора диаметром 35 см и длиной 24 см , состоящей из 5 витков. Для питания индуктора использовался инверторный преобразователь переменного тока частотой 50 Гц в пульсирующий ток частотой 90 kHz мощностью $30 \text{ кВ}\cdot\text{А}$. Магнитное поле в катушке, где размещалась измерительная ячейка, определялось по индукционной ЭДС, возникающей в витке радиусом $0,5 \text{ см}$ из тонкого медного провода.

Измерительная ячейка представляла собой термостатированный цилиндрический сосуд, между двойными стенками которого циркулировала термостатирующая жидкость при температуре 37°C . Внутренняя область измерительной ячейки, высота и диаметр которой составляла 7 см , заполнялась гелем для УЗИ MEDIAGEL (Geltek, Moscow, Russia), имитирующим окружающие опухоль ткани.

В экспериментах использовались имплантаты двух различных форм: простые сферические диаметром 2 см и 3 см , а также составленные из двух сферических имплантов разного диаметра. Модельные имплантаты закреплялись на вертикальной стеклянной оси и размещались в центре ячейки. Вокруг него располагались 4 направляющих стеклянных трубки диаметром 1 мм , которые могли размещаться в радиальном направлении вдоль щелей, прорезанных в крышке ячейки. Направляющие трубки фиксировались в щелях пластмассовыми винтами на выбранном расстоянии от оси ячейки с погрешностью $0,5 \text{ мм}$.

Направляющие трубки служили для размещения сенсоров 4-х канального оптического термометра FOTEMP1-4 (Weidmann Technologies Deutschland GMBH, Dresden, Germany) в экваториальных плоскостях имплантатов как показано на рис. 1. Погрешность измерения температуры с помощью оптических датчиков, согласно описанию производителя, составляет $0,2^\circ \text{C}$. Для усреднения распределения температуры каждый имплантат трижды поворачивался вокруг оси на угол примерно 90° . Перед каждым поворотом система приводилась в исходное состояние, когда все четыре датчика показывали одинаковую (в пределах погрешности) температуру 37°C . Время установления равновесия составляло около 3 часов.

Имплантаты первого типа представляли собой описанные ранее [17–19] композитные имплантаты, изготовленные из самополимеризующейся пластической массы Sreedex Putty (Coltène/Whaledent AG, Switzerland), используемой для изготовления слепков при протезировании в стоматологии, с добавлением 50% (по массе) стальных шариков диаметром 1 мм . Реальный имплантат формируется интраоперационно путем механического заполнения полости, об-

разованной после резекции опухоли, пластичной массой, которая затвердевает через несколько минут (рис. 2).

Другой тип имплантатов основан на использовании более современной технологии, суть которой поясняется на рис. 3. Прежде всего, на основе рентгеновской компьютерной томографии (СТ) или позитронно-эмиссионной томографии (РЕТ) создается цифровая 3D-модель опухоли. Эта модель и определяет форму будущего имплантата, представляющего собой полый объект со стенками толщиной 1 мм, распечатанный на 3D-принтере. В имплантате на стадии создания его электронного образа предусматриваются технологические отверстия для его заполнения тепловыделяющим агентом.

Мы исследовали эффективный тепловыделяющий агент на основе жидкого металла, имеющего низкую температуру плавления. Известны нетоксичные сплавы на основе индия и галлия, температура плавления которых находится в пределах комнатной температуры или даже ниже 0 °С [20, 21]. Имеются примеры использования таких сплавов в медицине [22, 23]. Для заполнения модельных имплантатов мы применяли Galinstan (Changsha Rich Nonferrous Metals Co., Ltd, China), представляющий собой эвтектический сплав индия, галлия и олова. Также может быть интересно использовать изотопы галлия (например, ⁶⁷Ga или ⁶⁸Ga) и индия (например, ¹¹¹In) в качестве радиоактивных источников для комплексной терапии [24].

На рис. 4 показан результат 3D-моделирования в процессе изготовления полого имплантата, а также фотография распечатанного на 3D-принтере сферического имплантата диаметром 2 см, распиленного после проведения эксперимента.

Численное моделирование

В самом общем случае решалась задача, в которой одновременно учитывалось выделение тепла в проводнике, помещенном в переменное магнитное поле, созданное индукционной катушкой, и распространение тепла в различных средах.

Электромагнитные величины, векторы напряженности и индукции магнитного поля **H** и **B**, векторный потенциал **A**, векторы напряженности и индукции электрического поля **E** и **D** связаны уравнениями Максвелла.

$$\begin{aligned} \nabla \times \mathbf{H} &= \mathbf{j} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t}; \\ \mathbf{B} &= \nabla \times \mathbf{A}; \\ \mathbf{E} &= -\frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t}. \end{aligned} \quad (1)$$

Здесь **j** — вектор плотности электрического тока. Систему (1) необходимо дополнить материальными уравнениями:

$$\begin{aligned} \mathbf{j} &= \sigma \mathbf{E}; \\ \mathbf{B} &= \mu_0 \mu \mathbf{H}; \\ \mathbf{D} &= \varepsilon_0 \varepsilon \mathbf{E}, \end{aligned} \quad (1^*)$$

где σ — удельная проводимость среды, μ и ε — удельные магнитная и электрическая проницаемости среды, μ_0 и ε_0 — магнитная и электрическая постоянные.

В случае использования гармонически изменяющегося тока в катушке индуктора, все электромагнитные величины также изменяются гармонически. Считая, например, что в комплексном виде напряженность магнитного поля в зависимости от времени t может быть представлена в виде $\mathbf{H} = \mathbf{H}_0 \exp(i\omega t)$, где H_0 — амплитуда напряженности переменного магнитного поля, систему (1) можно записать в более простой форме:

$$\begin{aligned} \nabla \times \mathbf{H} &= \mathbf{j} + i\omega \mathbf{D}; \\ \mathbf{B} &= \nabla \times \mathbf{A}; \\ \mathbf{E} &= -i\omega \mathbf{A}. \end{aligned} \quad (1^{**})$$

Тепловые процессы с учетом конвекции в вязкой среде в приближении Буссинеска описываются уравнениями

$$\begin{aligned} \rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} &= -\rho(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \eta \Delta \mathbf{u} - \nabla p + \mathbf{f}; \\ \rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T - \kappa \Delta T &= q; \\ \nabla \cdot \mathbf{u} &= 0, \end{aligned} \quad (2)$$

где \mathbf{u} — вектор скорости среды в данной точке, p — давление, T — температура, ρ — плотность, η — динамическая вязкость, \mathbf{f} — вектор объемной плотности внешних сил, κ — теплопроводность, q — объемная мощность тепловых источников, $\Delta = \nabla^2$ — оператор Лапласа. В нашем случае можно считать, что $\mathbf{f} = \mathbf{p}\mathbf{g}$, где \mathbf{g} — вектор ускорения свободного падения; $q = q_{\text{ИН}} + q_{\text{С}}$, где $q_{\text{ИН}}$ — мощность тепловых источников, связанная с индукционным нагревом, а $q_{\text{С}}$ — мощность, поглощаемая охлаждающей жидкостью в трубках катушки индуктора.

Тепловыделение, связанное с индукционным нагревом можно считать обусловленным двумя основными механизмами: выделением джоулева тепла при протекании токов в проводниках и потерями перемагничивания $q_{\text{ИН}} = q_{\text{Л}} + q_{\text{МР}}$. В случае гармонически изменяющегося магнитного поля средние за период значения этих величин определяются вы-

ражениями: $q_{\text{Л}} = \frac{1}{2} \text{Re}(\mathbf{j} \cdot \mathbf{E}^*)$ и $q_{\text{МР}} = \frac{1}{2} \text{Re}(i\omega \mathbf{B} \cdot \mathbf{H}^*)$.

Отметим, что в случае использования электропроводных ферромагнитных материалов вклад в их нагрев в переменном магнитном поле обеспечивается обоими составляющими $q_{\text{Л}}$ и $q_{\text{МР}}$, а в случае использования немагнитного металлического сплава его нагрев обеспечивается только теплом $q_{\text{Л}}$, выделяющимся при протекании вихревых токов.

Удельная мощность тепла, отводимого охлаждающей жидкостью, моделировалась простым соотношением

$$q_{\text{С}} = \frac{M_t C_w (T_w - T)}{V_c}, \quad \text{где } M_t = \frac{dm_w}{dt} \text{ — массовый}$$

расход охлаждающей жидкости, C_w — теплоемкость охлаждающей жидкости, T_w — температура охлаждающей жидкости на входе, V_c — объем охлаждающей жидкости в трубке индуктора.

Для моделирования нагрева имплантатов использовался метод конечных элементов. С целью упрощения интегрирования системы уравнений (1), (2) была выбрана осесимметричная геометрия интегрируемой области, представленная на рис. 5.

Полная область интегрирования (Environment) представляет собой цилиндр, диаметр и высота которого составляет 1 м. Поверхность этой области имеет постоянную температуру $T_{\text{env}} = 25^\circ\text{C}$ и не пропускает магнитного поля.

Цилиндрическая область, моделирующая ткани (Phantom), имеет высоту и диаметр 7 см, что совпадает с размерами области, моделирующей ткани в реальном эксперименте. Поверхность исследуемой области имеет постоянную температуру $T_{\text{therm}} = 37^\circ\text{C}$, которая в реальной установке обеспечивается термостатом.

Реальная катушка моделируется пятью отдельными витками (С1-С5) диаметром 35 см, изготовленными из медной трубки диаметром 1 см с толщиной стенок 1 мм. Внутри трубок находится охлаждающая жидкость, представляющая

собой тепловой источник с (отрицательной) удельной мощностью q_c . Температура охлаждающей жидкости $T_c = 20^\circ\text{C}$.

В табл. 1 представлены параметры моделирования, использованные для решения системы уравнений (1), (2).

Следует отметить, что для имплантатов на основе самополимеризующейся слепочной массы с добавлением маленьких стальных шариков использовался упрощенный подход. В сферическом имплантате радиусом 1 см при массовой доле 50% содержится более 1000 хаотично расположенных стальных шариков диаметром 1 мм. Очевидно, что решать такую задачу численно, задавая некоторое случайное распределение шариков, а затем усреднять по большому числу случайных распределений — задача достаточно сложная даже для суперкомпьютера. В этом случае на основе определения тепловой мощности, выделяемой одним шариком в переменном магнитном поле оценивалась средняя удельная тепловая мощность, выделяемая в объеме всего имплантата, после чего численно решалась система уравнений (2).

Сначала мы рассчитали тепловую мощность, выделяемую одним шариком, помещая его в виртуальную индукционную катушку. Затем мы оценили среднюю тепловую мощность, выделяемую на единицу объема композитного имплантата, заполненного стальными шариками при массовой доле 50%, как произведение тепла, выделяемого одним шариком, на концентрацию шариков. Для этого расчета мы в качестве первого приближения предполагали независимость магнитного поля вблизи любого стального шарика от его окружения, а затем рассматривали расчетное значение как подгоночный параметр для моделирования.

Фактически, каждая стальная сфера в имплантате находится в магнитном поле, создаваемом как самой индукционной катушкой, так и всеми другими стальными сферами. Этот факт можно учесть с точки зрения «эффективной» магнитной проницаемости, используя, например, модель Максвелла [25], описываемую следующими уравнениями:

$$\mu = \mu_p \frac{1 + 2\varphi_v \beta_\mu}{1 - \varphi_v \beta_\mu}, \quad \beta_\mu = \frac{\mu_s - \mu_p}{\mu_s + 2\mu_p} \quad (3)$$

где φ_v — объемная доля стальных шариков. Используя выражение (3) и данные таблицы 1, можно получить относительную магнитную проницаемость композитных имплантатов с массовой долей 50% равную 1,45.

Аналогичным образом можно оценить эффективную электропроводность имплантатов:

$$\sigma = \sigma_p \frac{1 + 2\varphi_v \beta_\sigma}{1 - \varphi_v \beta_\sigma}, \quad \beta_\sigma = \frac{\sigma_s - \sigma_p}{\sigma_s + 2\sigma_p} \quad (4)$$

Как показывает расчет по формулам (4), для массовой доли стальных шариков 50% электропроводность смеси мало отличается от электропроводности полимерной основы, которая в численных расчетах считается равной нулю (см. таблицу 1) и по нашим оценкам не превышает $1 \cdot 10^{-10}$ См/м. Используя это значение, а также значение магнитной проницаемости, рассчитанное по формулам (3), можно убедиться, что значение толщины скин-слоя для композитных имплантатов на частоте 90 кГц составляет десятки метров. Таким образом, можно действительно считать все шарики в имплантате находящимися в одинаковом магнитном поле.

Плотность и теплоемкость имплантатов, соответственно, оценивались по формулам $\rho = \varphi_m \rho_s + (1 - \varphi_m) \rho_p$ и $C = \varphi_m C_s + (1 - \varphi_m) C_p$, где φ_m — массовая доля стальных шариков. Для оценки эффективной теплопроводности имплантата также использовалась схема Максвелла:

$$\kappa = \kappa_p \frac{1 + 2\varphi_v \beta_\kappa}{1 - \varphi_v \beta_\kappa}, \quad \beta_\kappa = \frac{\kappa_s - \kappa_p}{\kappa_s + 2\kappa_p} \quad (5)$$

На основе данных из таблицы 1 формулы (5) дают следующие значения для теплофизических параметров композитных имплантатов: плотность $\rho = 4550$ кг/м³; теплоемкость $C = 1225$ Дж/кг/К; теплопроводность $\kappa = 0.44$ Вт/м/К.

Результаты и обсуждение

Измеренная, как описано в предыдущем разделе, величина амплитуды напряженности поля в центре индукционной катушки в режиме номинальной мощности установки составила $3,4 \pm 0,3$ кА/м. По результатам измерений магнитное поле в области размещения измерительной ячейки можно считать однородным в пределах погрешности метода измерения ($\pm 10\%$).

На рис. 6а представлены результаты моделирования магнитного поля в индукционной катушке.

Как видно из рисунка, магнитное поле в области расположения измерительной ячейки близко к однородному. Результаты моделирования показывают, что в пределах области Phantom значение магнитной индукции меняется от 4,48 мТл до 4,62 мТл, то есть неоднородность поля составляет примерно 3%. Среднее значение индукции поля 4,55 мТл соответствует напряженности 3,62 кА/м. Обе оценки хорошо согласуются с результатами экспериментального измерения.

Для оценки средней тепловой мощности в случае использования композитного имплантата мы провели моделирование нагрева одиночного стального шарика, окруженного слоем полимерной массы в центре индукционной катушки. На внешней границе слоя полимерной массы задана постоянная температура 37°C . На рис. 7 представлены результаты моделирования.

На основе результатов моделирования было рассчитано количество тепла, выделяющегося в одном стальном шарике при индукционном нагреве и, как описано в предыдущем разделе, оценена средняя тепловая мощность, приходящаяся на единицу объема композитного имплантата. Ее зависимость от напряженности переменного поля показана на рис. 8.

Отметим, что при расчете значений $q_{\text{ин}}$, показанных на рисунке, полная тепловая мощность оценивалась как сумма тепловых мощностей отдельных шариков, без учета их влияния друг на друга. Вместе с тем понятно, что магнитное поле, в котором находится шарик внутри имплантата, является суммой полей, создаваемых как индукционной катушкой, так и остальными ферромагнитными шариками.

Таблица 1. Набор параметров для численного моделирования

Параметр	Значение	Размерность
Environment (воздух)		
Относительная магнитная проницаемость, m_p	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, e_p	1	1
Электрическая проводимость, s_p	0	См/м
Плотность, ρ_p	1,2	кг/м ³
Теплоемкость, C_p	1000	Дж/кг/К
Теплопроводность, k_p	0,01	Вт/м/К
Phantom (гель для УЗИ)		
Относительная магнитная проницаемость, m_p	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, e_p	2	1
Электрическая проводимость, s_p	0	См/м
Плотность, ρ_p	1100	кг/м ³
Теплоемкость, C_p	2000	Дж/кг/К
Теплопроводность, k_p	0,55	Вт/м/К
Динамическая вязкость, h_p	20	Па·с
Оболочка полого имплантата		
Относительная магнитная проницаемость, m_l	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, e_l	2	1
Электрическая проводимость, s_l	0	См/м
Плотность, ρ_l	1200	кг/м ³
Теплоемкость, C_l	2000	Дж/кг/К
Теплопроводность, k_l	0,3	Вт/м/К
Galinstan		
Относительная магнитная проницаемость, m_g	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, e_g	1	1
Электрическая проводимость, s_g	$1 \cdot 10^6$	См/м
Плотность, ρ_g	6500	кг/м ³
Теплоемкость, C_g	300	Дж/кг/К
Теплопроводность, k_g	16,5	Вт/м/К
Динамическая вязкость, h_g	$2,4 \cdot 10^{-3}$	Па·с
Стальные шарики для композитного имплантата		
Относительная магнитная проницаемость, m_s	100	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, e_s	1	1
Электрическая проводимость, s_s	$1 \cdot 10^7$	См/м
Плотность, ρ_s	7800	кг/м ³
Теплоемкость, C_s	450	Дж/кг/К
Теплопроводность, k_s	50	Вт/м/К
Полимерная масса для композитного имплантата		
Относительная магнитная проницаемость, m_p	1	1
Относительная диэлектрическая проницаемость, e_p	3	1
Электрическая проводимость, s_p	0	См/м
Плотность, ρ_p	1300	кг/м ³
Теплоемкость, C_p	2000	Дж/кг/К
Теплопроводность, k_p	0,3	Вт/м/К

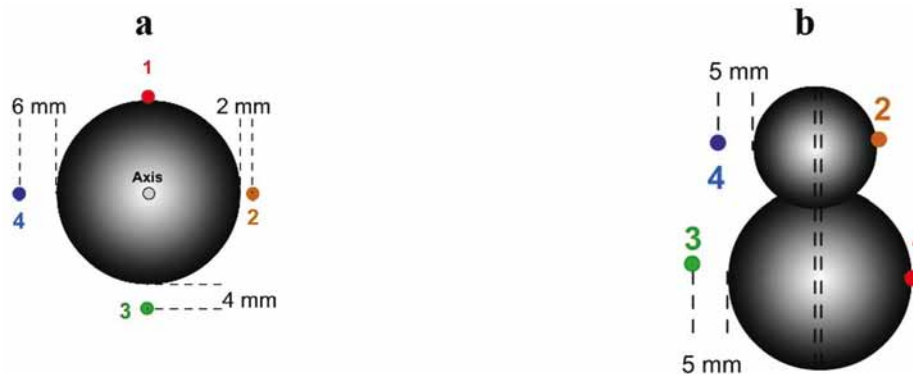


Рис. 1. Расположение оптических датчиков температуры в экваториальной плоскости сферического имплантата (а) и вокруг составного имплантата (б)

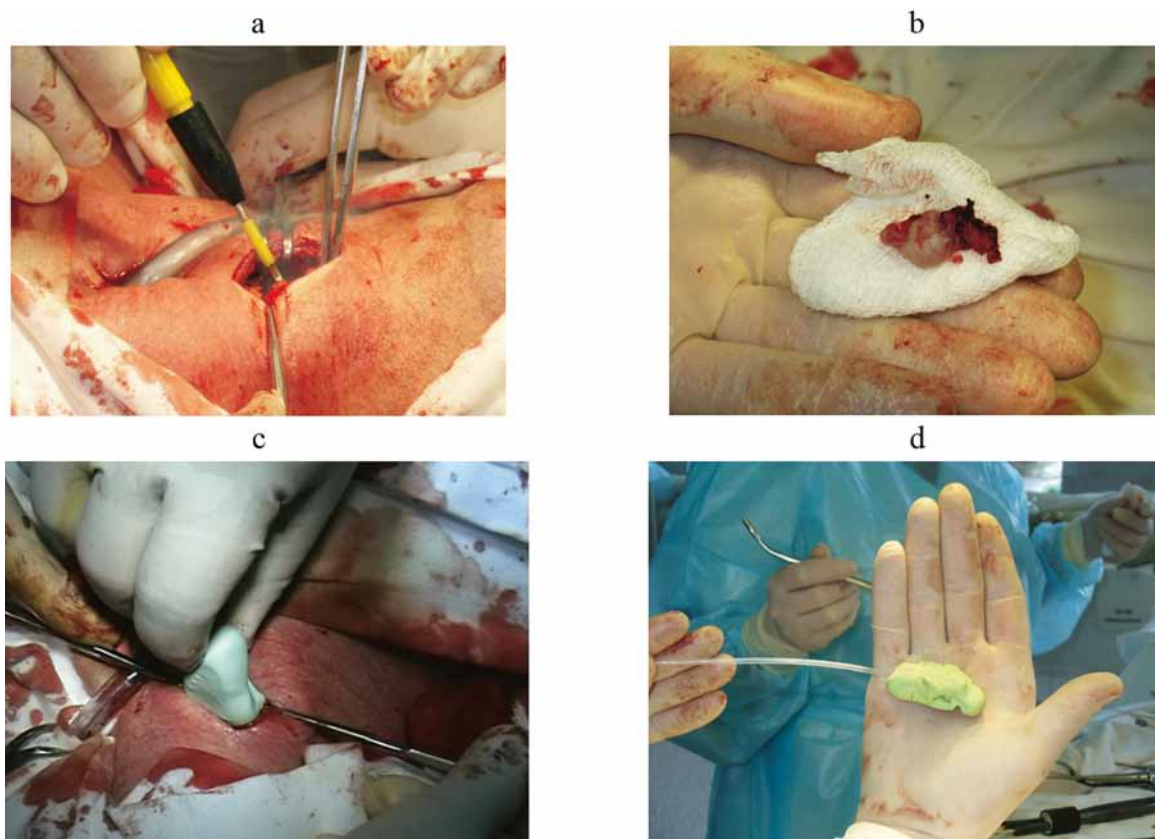


Рис. 2. Изготовление имплантата при лечении рака гортани: удаление опухоли (а); удаленная опухоль (b); заполнение ложа опухоли самополимеризующейся пластиковой массой (с); изготовленный имплантат с установленным катетером для проведения контактной лучевой терапии HDR (d)

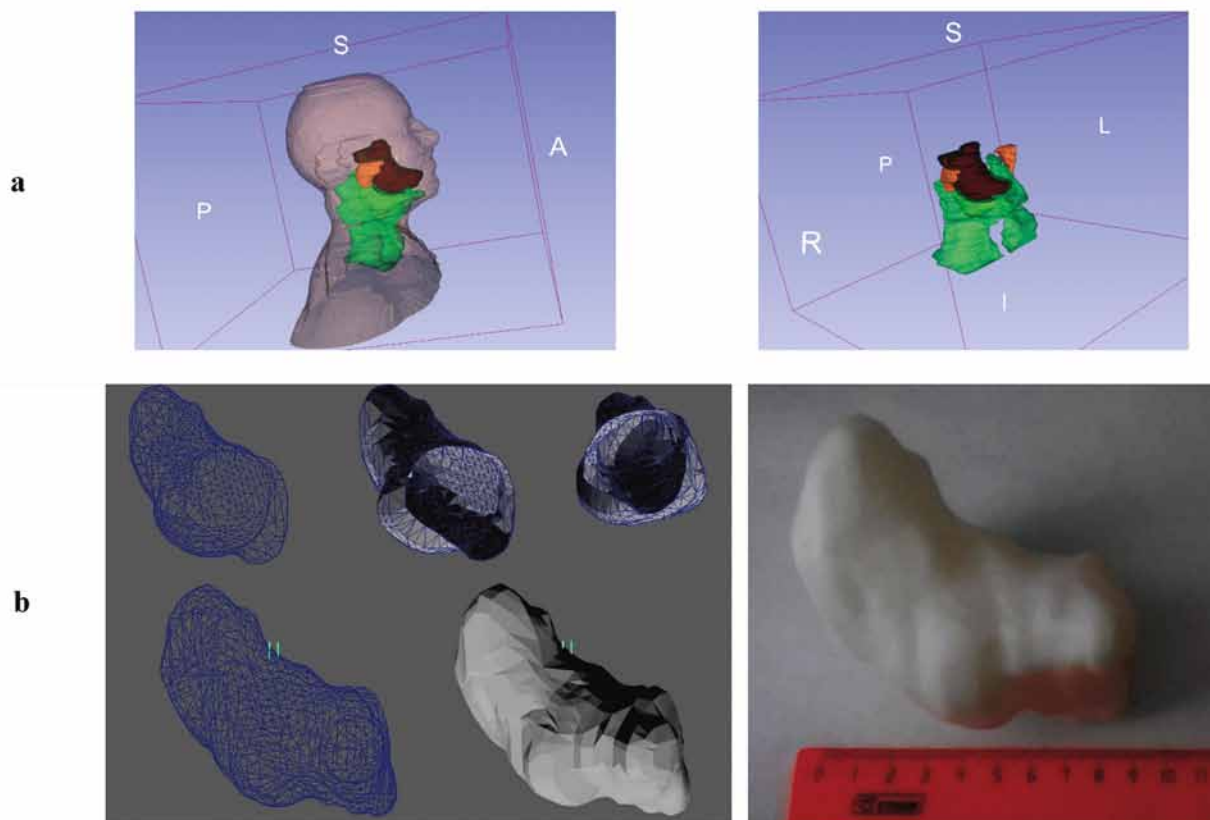


Рис. 3. Изготовление полового имплантата. СТ-моделирование (а); создание 3D-изображения и фотография напечатанного на 3D-принтере имплантата (b)

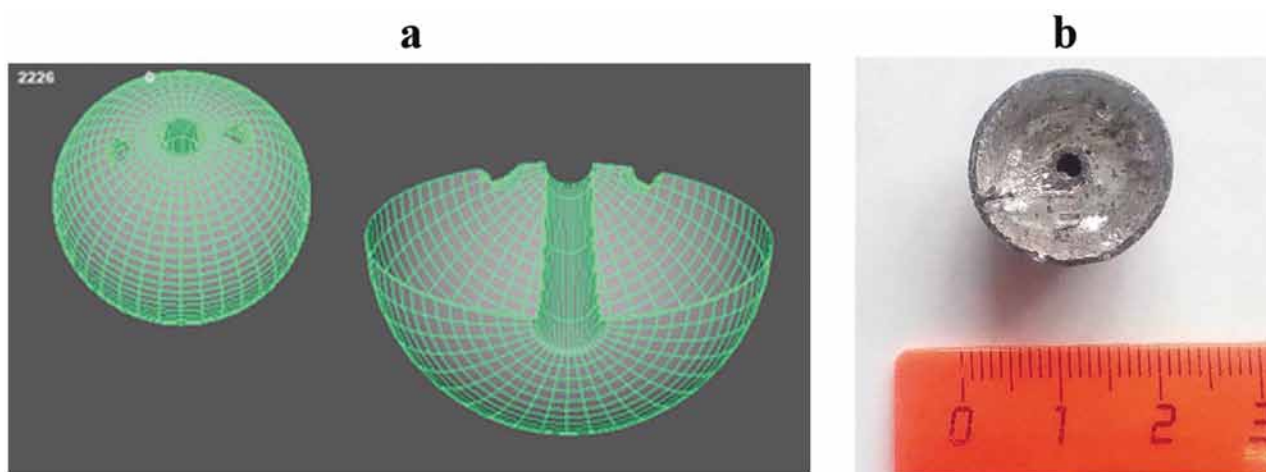


Рис. 4. 3D-модель сферического имплантата (а) и реальный имплантат, разрезанный после использования вдоль экваториальной плоскости (б)

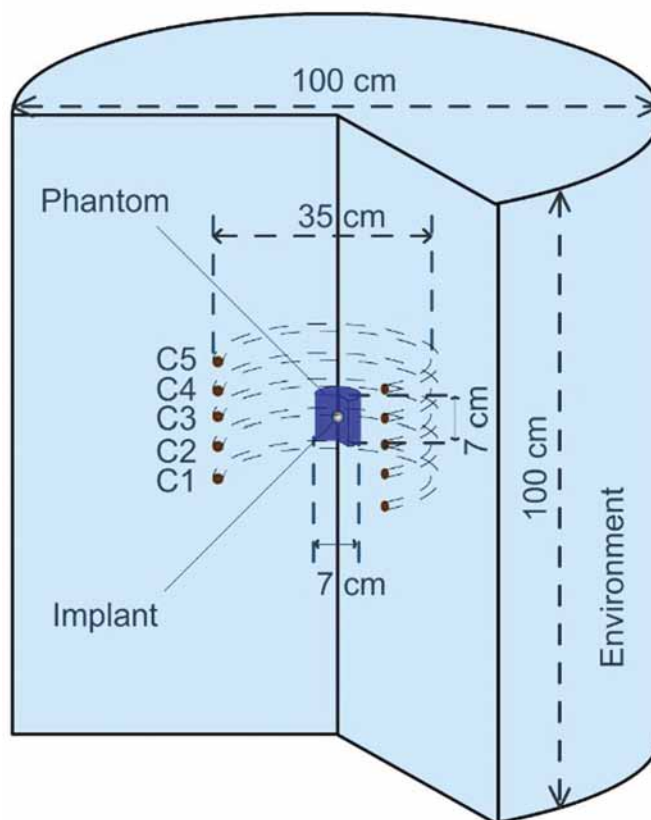


Рис. 5. Геометрия задачи

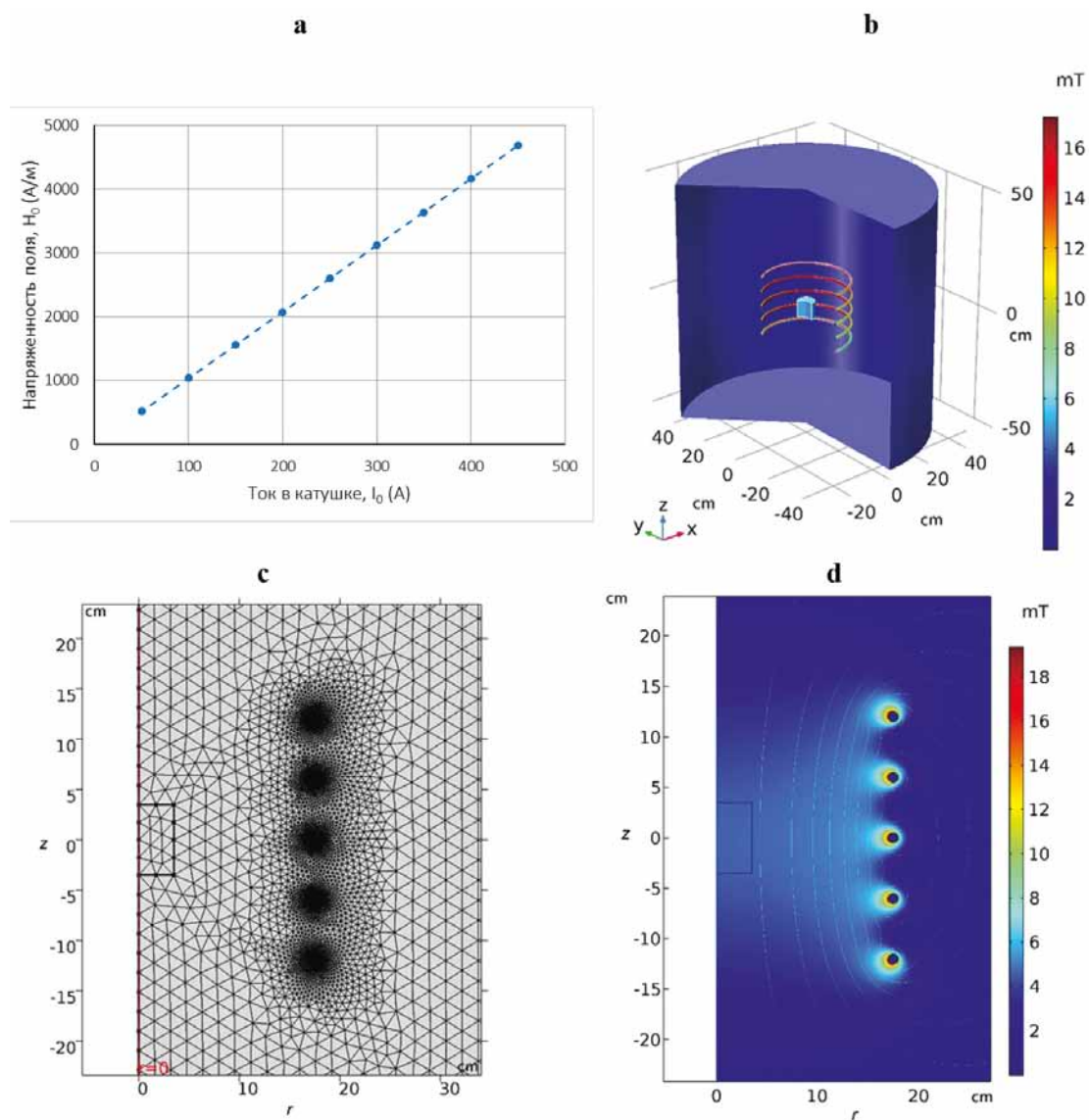


Рис. 6. Моделирование магнитного поля в катушке. Зависимость амплитуды напряженности поля от амплитуды силы тока в центре катушки индуктора (а); распределение магнитной индукции (мТл) в области интегрирования при силе тока $I_0=350$ А (б); автоматически сгенерированная сетка для численного интегрирования (с); распределение магнитной индукции внутри катушки индуктора (д)

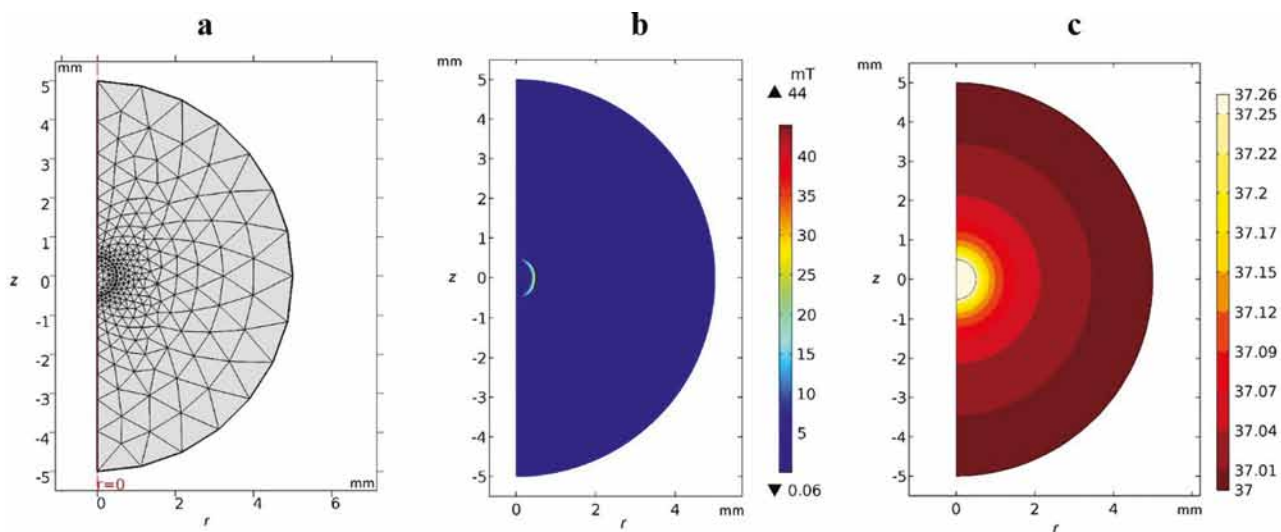


Рис. 7. Моделирование индукционного нагрева одиночного стального шарика диаметром 1 мм, окруженного слоем слепочной массы диаметром 10 мм. Автоматически сгенерированная сетка для численного интегрирования (а); распределение индукции магнитного поля вокруг шарика (б); распределение температуры вокруг шарика (с)

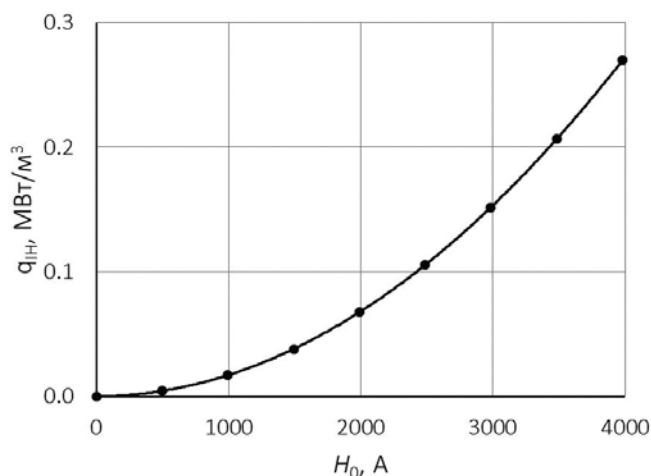


Рис. 8. Средняя мощность тепловых источников в единице объема композитного имплантата

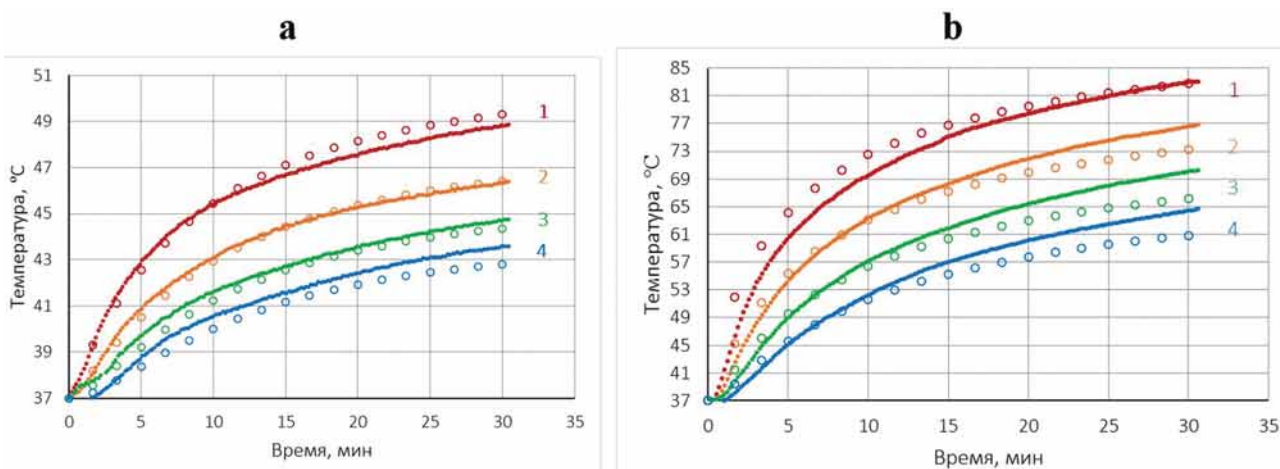


Рис. 9. Распределение температуры вокруг имплантатов диаметром 2 см, помещенных в гель для УЗИ: композитный имплантат (а); имплантат, заполненный жидким немагнитным металлическим сплавом (б). Кривые 1-4 соответствуют положению сенсоров 1-4 на рис. 1(а). Точками показаны экспериментальные данные, окружности того же цвета соответствуют данным, полученным на основе численного моделирования

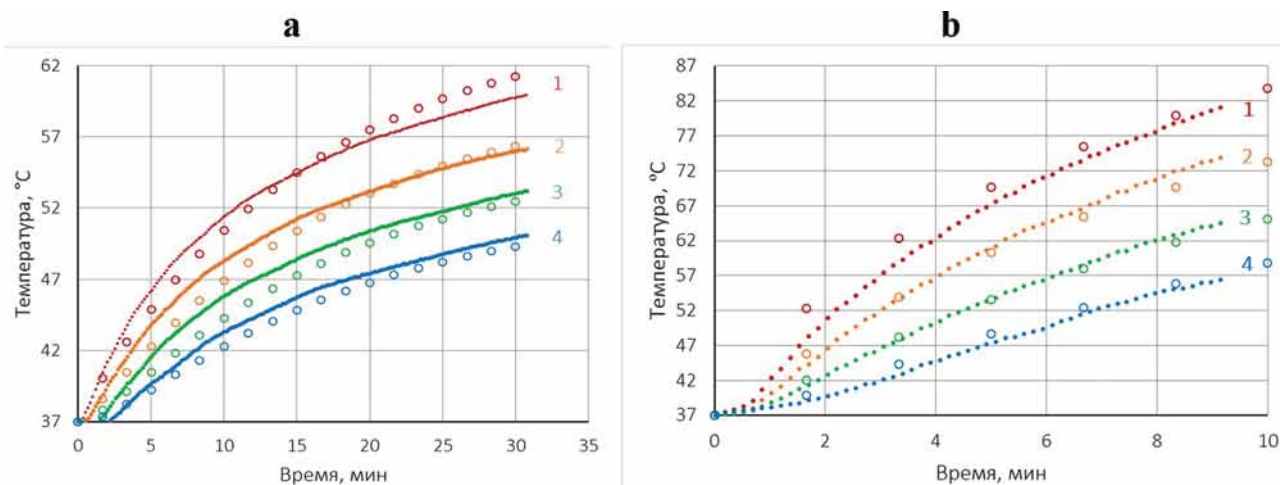


Рис. 10. Распределение температуры вокруг имплантатов диаметром 3 см, помещенных в гель для УЗИ: композитный имплантат (а); имплантат, заполненный жидким немагнитным металлическим сплавом (б). Кривые 1-4 соответствуют положению сенсоров 1-4 на рис. 1(а). Точками показаны экспериментальные данные, окружности того же цвета соответствуют данным, полученным на основе численного моделирования

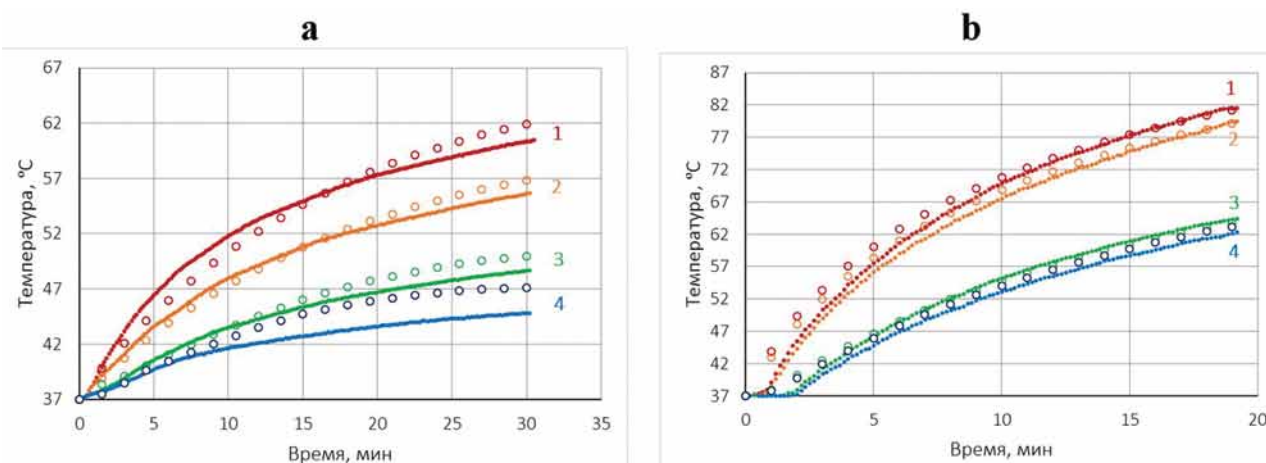


Рис. 11. Распределение температуры вокруг составных имплантатов, помещенных в гель для УЗИ: композитный имплантат (а); имплантат, заполненный жидким немагнитным металлическим сплавом (б). Кривые 1-4 соответствуют положению сенсоров 1-4 на рис. 1(б). Точками показаны экспериментальные данные, окружности того же цвета соответствуют данным, полученным на основе численного моделирования

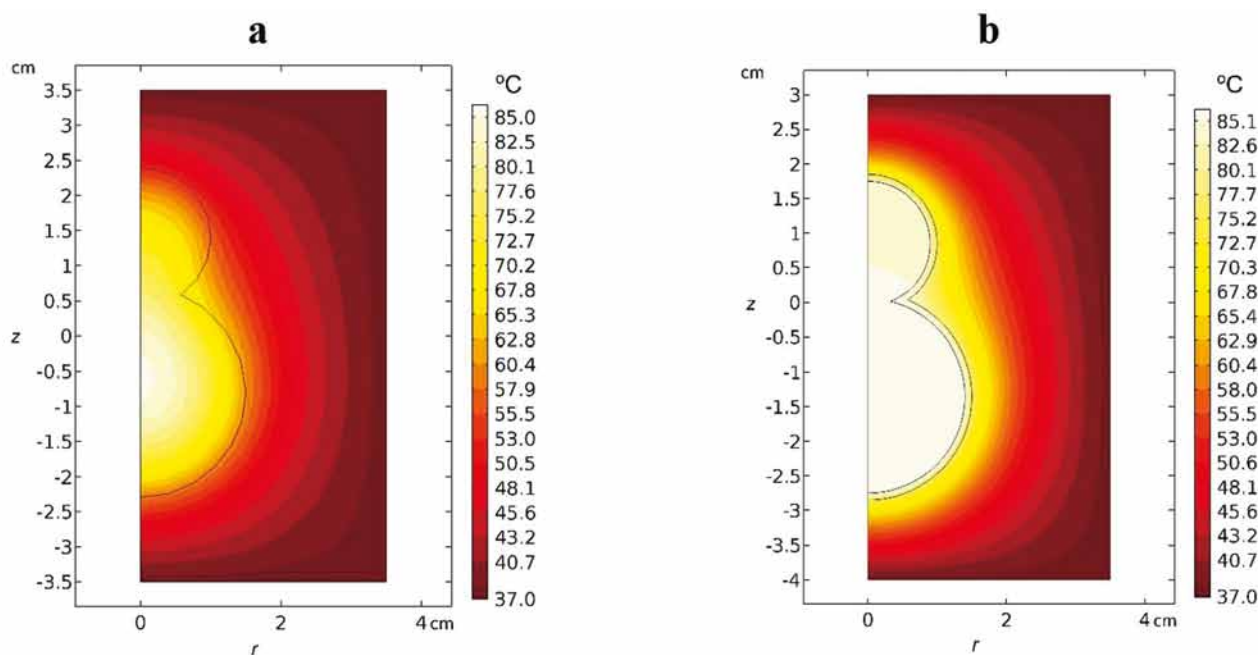


Рис. 12. Результаты численного моделирования распределения температуры вокруг составных имплантатов, помещенных в гель для УЗИ: композитный имплантат (а); имплантат, заполненный жидким немагнитным металлическим сплавом (б)

Влияния окружающих ферромагнитных шариков можно оценить, воспользовавшись формулой (3), согласно которой для массовой доли стальных шариков равной 50% относительная магнитная проницаемость композитного материала становится равной 1,45. Увеличение магнитной индукции в 1,45 раза должно привести к возрастанию тепловой мощности более чем в 2 раза, так как выделяющееся в стальных шариках тепло примерно пропорционально квадрату амплитуды магнитной индукции. Однако такая оценка справедлива лишь для случая однородного композитного материала, заполняющего все пространство. Более-менее адекватной такая оценка может быть для шариков, находящихся вблизи центра имплантата. Шарика, располо-

женные ближе к поверхности, находятся в поле с заметно меньшим значением магнитной индукции. Тем не менее, вполне разумно предполагать, что результаты, представленные на рис. 8, дают несколько заниженное значение тепловой мощности.

На рис. 9 представлены экспериментальные результаты и их модельная аппроксимация для случая нагрева имплантатов диаметром 2 см двух типов: композитного имплантата и полого, заполненного жидким немагнитным металлическим сплавом.

Для моделирования данных на рис. 9(а) использовалась удельная тепловая мощность источников внутри имплантата равная $2,85 \cdot 10^5$ Вт/м³. Как следует из рис. 8, эти значения при-

мерно соответствуют амплитуде напряженности магнитного поля $H_0=4000$ А/м, что несколько больше оцененного нами значения, но вполне объяснимо в рамках представленных выше рассуждений к рис. 8. Остальные параметры взяты из табл. 1.

Для моделирования данных на рис. 9(b) использовалось значение амплитуды тока в катушке равное 350 А, что соответствует значению амплитуды напряженности поля в индукторе 3620 А/м, хорошо согласующемуся с напряженностью поля в экспериментальной катушке. Остальные параметры взяты из табл. 1.

Следует отметить гораздо более интенсивный нагрев имплантата, заполненного жидким немагнитным металлическим сплавом. Его поверхность за полчаса нагрелась до температуры более 83 °С, в то время как поверхность композитного имплантата за то же время нагрелась лишь до 49 °С. В принципе, интенсивность нагрева композитного имплантата можно повысить, увеличив концентрацию стальных шариков. Например, для композитного имплантата с массовой долей стальных шариков 70% при тех же условиях нагрева температура поверхности через полчаса составила 60°С. Однако увеличение массовой доли стальных шариков до значений, превышающих 50% приводит к увеличению вероятности образования локальных неоднородностей и, как следствие к локальным перегревам и разрушению полимерной основы. При массовых долях шариков более 70% нарушается связность композитного материала, и он теряет свои пластические свойства.

На рис. 10 представлены экспериментальные результаты и их модельная аппроксимация для имплантатов диаметром 3 см.

Как видно из рис. 10(a), за 30 минут на поверхности композитного имплантата диаметром 3 см и вблизи нее легко достигается температура термоабляции.

Для моделирования данных на рис. 10(a) использовалось значение удельной тепловой мощности внутри имплантата, равное $3,4 \cdot 10^5$ Вт/м³. Это значение превышает соответствующее значение для имплантата диаметром 2 см. В принципе, такое отличие ожидаемо. Дело в том, что объем имплантата растет пропорционально кубу его диаметра, тогда как площадь поверхности пропорциональна квадрату диаметра. Поэтому в имплантате диаметром 3 см относительное количество стальных шариков, находящихся в центральной области с более высоким значением магнитной индукции, при одинаковых массовых долях превышает аналогичное количество шариков в имплантате диаметром 2 см.

Рис. 10(b) демонстрирует чрезвычайно высокую эффективность нагрева полого имплантата,

заполненного жидким немагнитным металлическим сплавом. Уже через 5 мин температура на расстоянии 4 мм от поверхности имплантата превышает 50 °С, а на поверхности достигает значения 67 °С. Через 9 минут температура поверхности имплантата превысила 80 °С и эксперимент был остановлен. Как показал опыт, при температуре поверхности более 85 °С возникала деформация оболочки имплантата, а при более высоких температурах иногда происходило ее разрушение.

Различная интенсивность нагрева имплантатов диаметром 2 см и 3 см демонстрирует возможность возникновения проблемы контроля распределения температуры вокруг имплантатов сложной формы, как например на рис. 3(b). Области имплантата с малой кривизной поверхности могут перегреваться, в то время как области с большой кривизной могут не достигать необходимой температуры, особенно при наличии высокой перфузии жидкостей в тканях, окружающих опухоль.

Для анализа распределения температуры вокруг имплантатов сложной формы мы изготовили составные модельные имплантаты обоих типов. Они представляют собой две сопряженные сферы диаметрами 2 см и 3 см. Диаметр области сопряжения составил примерно 1 см. На рис. 11 представлены экспериментальные результаты и их модельная аппроксимация для случая нагрева модельных составных имплантатов.

Для моделирования данных на рис.11(a) использовались три значения удельной тепловой мощности: $3,4 \cdot 10^5$ Вт/м³ для области, ограниченной сферой радиусом 3 см; $2,85 \cdot 10^5$ Вт/м³ для области, ограниченной сферой радиусом 2 см, и $3,13 \cdot 10^5$ Вт/м³ для области сопряжения двух сфер. Как показывает эксперимент, в случае составного имплантата температура поверхности двух сфер в экваториальной области отличается всего на 5 °С, в отличие от случая отдельных имплантатов, когда температуры отличались примерно на 10 °С. Однако распределение температур в этом случае не является сферически симметричным, как показано на рис. 12.

Температура поверхности полого имплантата, заполненного жидким немагнитным металлическим сплавом, как видно на рис.11(b), практически одинакова во всех точках, что объясняется высокой теплопроводностью наполнителя.

Следует отметить, что данные, приведенные на рис. 11(b), получены при уменьшенном значении напряженности переменного магнитного поля. Экспериментально измеренное значение поля в центре катушки в этом случае составляет $2,9 \pm 0,3$ кА/м. Для численного моделирования использовано значение тока в катушке равное 285 А, что соответствует напряженности в ее центре 2,96 кА/м.

Тот факт, что температура внутри имплантата, заполненного жидкометаллическим сплавом, примерно одинакова, позволяет существенно упростить контроль температуры при проведении интраоперационной гипертермии. В принципе, может быть достаточно контролировать температуру всего в какой-нибудь одной точке внутри имплантата. Численное моделирование, результаты которого, как показывают наши исследования, также может существенно помочь в проведении терапии с использованием индивидуально изготовленных имплантатов.

Заключение

Использование имплантата, копирующего форму ложа удаленной опухоли, может стать многообещающим методом в комплексной терапии местнораспространенных злокачественных новообразований. Такой имплантат может выполнять сразу несколько важных с точки зрения терапии рака функций. Прежде всего он может служить надежным способом очень точной локализации для доставки к зоне риска осложненный радиоактивных и тепловых источников, а также противоопухолевых препаратов. Кроме того, такой имплантат может выполнять роль обтуратора в случае лечения опухолей в полых отделах тела пациента, таких как гортань, кишечник, влагалище.

В статье рассмотрено два способа создания конформных имплантатов для ложа опухоли, которые могут использоваться в качестве источников нагрева для проведения гипертермии или термической абляции. Имплантаты первого типа создаются путем механического заполнения ложа удаленной опухоли самополимеризующейся пластической массой с добавлением мелких стальных шариков в качестве источников тепла при индукционном нагреве. Такой способ отличается простотой исполнения, но из-за плохой теплопроводности композитной массы распределение температуры вокруг такого имплантата будет заметно зависеть от его формы. В этом случае для контроля температуры желательнее использовать результаты численного моделирования.

Имплантаты второго типа представляют собой полые объекты с тонкими стенками, заполненные жидким эвтектическим сплавом с низкой температурой плавления на основе индия и галлия. В этом случае форма аппликатора может определяться 3D-моделью, полученной на основе СТ или ПЕТ образов опухоли. В случае малоинвазивной хирургии имплантаты второго типа могут представлять собой эластичные баллоны различной формы, вводимые в ложе удаленной опухоли через лапароскопические отверстия и заполняемые на месте жидким металлическим

сплавом. Несмотря на сложность изготовления, имплантаты такого типа могут заметно упростить контроль температуры, так как, благодаря высокой теплопроводности сплава, его температура почти одинакова во всем объеме имплантата.

Оба типа имплантатов легко нагреваются во внешнем переменном магнитном поле частотой около 100 kHz, амплитуда которого не превышает 4 kA/m, до температур, позволяющих проводить как традиционную гипертермию, так и термоабляционную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falk M.H., Issels R.D. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia*. 2001;17:1-18. <https://doi.org/10.1080/02656730150201552>.
2. Hurwitz M., Stauffer P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: The role of heat in multidisciplinary cancer care. *Semin Oncol*. 2014; 41: 714-729. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.09.014>.
3. Datta N.R. et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. *Cancer Treatment Reviews*. 2015; 41(Issue 9): 742-753. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.009>.
4. Frey B., Weiss E.M., Rubner Y. et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(6):528-42. <https://doi.org/10.3109/02656736.2012.677933>.
5. Yohsuke Yagawa, Keishi Tanigawa, Yasunobu Kobayashi, Masakazu Yamamoto. Cancer immunity and therapy using hyperthermia with immunotherapy, radiotherapy, chemotherapy, and surgery *J Cancer Metastasis Treat*. 2017;3:218-30. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2017.35>.
6. Gross E.J., Cetas T.C., Stauffer P.R. et al. Experimental assessment of phased-array heating of neck tumours. *Int J Hyperthermia*. 1990;6:453-74. <https://doi.org/10.3109/02656739009141151>.
7. Paulides M.M., Bakker J.F., Linthorst M. et al. The clinical feasibility of deep hyperthermia treatment in the head and neck: New challenges for positioning and temperature measurement. *Phys Med Biol*. 2010;55:2465-80. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/9/003>.
8. Canters R.A., Wust P., Bakker J.F., Van Rhoon G.C. A literature survey on indicators for characterisation and optimisation of SAR distributions in deep hyperthermia, a plea for standardisation. *Int J Hyperthermia*, 2009;25: 593-608. <https://doi.org/10.3109/02656730903110539>.
9. Mack C.F., Stea B., Kittelson J.M. et al. Interstitial ferromagnetic implants for locally advanced and recurrent neoplasms. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1993;27:109-115. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90427-w](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90427-w).
10. Chin R.B., Stauffer P.R. Treatment planning for ferromagnetic seed heating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:431-9. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90792-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90792-3).
11. Ivkov R. Magnetic nanoparticle hyperthermia: A new frontier in biology and medicine? *International Journal of Hyperthermia*. 2013;29(8):703-705. <http://dx.doi.org/10.3109/02656736.2013.857434>.

12. Sohail A., Ahmad Z., Bég O.A. et al. A review on hyperthermia via nanoparticle-mediated therapy. *Bulletin du Cancer*. 2017 May;104(5):452-461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.02.003>.
13. Silvio Dutz, Rudolf Hergt. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy. *International Journal of Hyperthermia*. 2013; 29(Issue 8): 790-800 <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.822993>.
14. Wei Y., Zhao M. Z., Yang F. et al. Iron overload by superparamagnetic iron oxide nanoparticles is a high risk factor in cirrhosis by a systems toxicology assessment. *Sci. Rep.* 2016; 6: Article number 29110. <https://doi.org/10.1038/srep29110>.
15. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy *Nature Reviews Cancer*. 2014;14: 199–208. <https://doi.org/10.1038/nrc3672>.
16. Schuster H., Kopf H. Thermoablation: a new treatment option to replace surgical intervention? *MEMO*. 2015;8: 242. <https://doi.org/10.1007/s12254-015-0232-6>.
17. Васильченко И.Л., Виноградов В.М., Пастушенко Д.А. и др. Использование локального индукционного нагрева в лечении злокачественных новообразований. *Вопросы онкологии*. 2013;2:84-89. <https://doi.org/10.20535/s0021347015030024>.
18. Stauffer P.R., Vasilchenko I.L., Osintsev A.M. et al. Tumor bed brachytherapy for locally advanced laryngeal cancer: a feasibility assessment of combination with ferromagnetic hyperthermia. *Biomedical Physics and Engineering Express*. 2016; 2: 5 <https://doi.org/10.1088/2057-1976/2/5/055002>.
19. Васильченко И.Л., Осинцев А.М., Глушков А.Н. и др. Способ персонализированной интраоперационной контактной локальной гипертермии для лечения местнораспространенных злокачественных опухолей. Патент на изобретение RUS № 2565810. Заявка № 2014124417/14 от 16.06.2014. Оpubл. 20.10.2015.
20. Tingyi Liu; Prosenjit Sen; Chang-Jin Kim. Characterization of Nontoxic Liquid-Metal Alloy Galinstan for Applications in Microdevices. *Journal of Microelectromechanical Systems*. 2012;21 (2):443-450. doi: 10.1109/JMEMS.2011.2174421.
21. Guyue Bo, Long Ren, Xun Xu et al. Recent progress on liquid metals and their applications, *Advances in Physics: X*. 2018;3(1). doi: 10.1080/23746149.2018.1446359.
22. Yue L., Hu Q., Lin Y. et al. Transformable liquid-metal nanomedicine. *Nature Communications*. 2015;6:10066. doi: 10.1038/ncomms10066.
23. Yue Yu, Eijiro Miyako. Alternating-Magnetic-Field-Mediated Wireless Manipulations of a Liquid Metal for Therapeutic Bioengineering. 2018;3:134-148. doi: 10.1016/j.isci.2018.04.012.
24. Muhamad F. bin Othman, Nabil R. Mitry, Valerie J. Lewington et al. Re-assessing gallium-67 as a therapeutic radionuclide. *Nuclear Medicine and Biology*. 2017; 46:12-18. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.10.008.
25. Kanaun S., Levin V. Effective Field Method in the Theory of Heterogeneous Media. In: *Effective Properties of Heterogeneous Materials*. Editors: M. Kachanov and I. Sevostianov. Springer. 2013: 231-237. doi: 10.1007/978-94-007-5715-8_3.

A.D. Kaprin¹, I.L. Vasilchenko^{2,3}, A.M. Osintsev³, V.I. Braginsky³, V.V. Rynk³, E.S. Gromov³, A.A. Kostin^{1,4}, A.Yu. Prosekov³, R.M. Kotov³

Study of implants for intraoperative hyperthermia

¹National Medical Research Center of Radiology, Moscow,
²Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo,
³Kemerovo State University, Kemerovo,
⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

At the present time hyperthermia is recognized as one of the most promising methods in the combined treatment of malignant tumors. Nevertheless, for the most of existing methods for heating of tumor tissues it is rather difficult to realize the exact localization of heat exposure. The aim of this study is to compare two types of implants for intraoperative local tumor bed hyperthermia carried out using induction heating in an alternating magnetic field of the sub-MHz range. Composite implants of the first type are created on the base of a self-curing plastic mass mixed with electrically conductive ferromagnetic particles. The second type of implant is a hollow object with thin walls that follows the shape of the tumor. Implants of this type are filled with a liquid metal non-magnetic alloy with melting point below room temperature. The model implants were heated in a self-designed inductor with a short cylindrical coil 35 cm in diameter. Biological tissues were modeled using an ultrasound gel. Experimental results show that both types of implants were heated in an external alternating magnetic field with a frequency of 90 kHz and an amplitude not exceeding 4 kA/m up to temperatures that allow both traditional hyperthermia (tissue heating to 41-45 °C) and thermal ablation therapy (tissue heating to temperatures above 50 °C). Good agreement between the experimental data and model numerical calculations was obtained.

Key words: local hyperthermia, tumor bed implant, induction heating, liquid metal alloy