

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Л.Н. Шевченко, В.А. Титова, Ю.М. Крейнина, А.Н. Шипилова

ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва

### EXPERIENCE IN USING LOCAL LASER HYPERTHERMIA IN MULTIMODALITY TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED AND RECURRENT GYNECOLOGICAL TUMORS

L.N. Shevchenko, V.A. Titova, Yu.M. Kreynina, A.N. Shipilova

Russian Roentgenoradiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

*To increase tumor sensitivity to specific exposure, by minimizing damage to intact tissues is an urgent task in therapy for gynecological cancer at any site. Laser-induced hyperthermia (LIHT) is a very promising effective, safety, and cost-effective technique for modifying a tumor response for various modalities of multimodality treatment for gynecological cancer, including for the effective therapy for locally advanced tumors and recurrences which are resistant to traditional interventions.*

*The advantages of LIHT are firstly that it is able to regulate temperature and heating depth and volume in the real-time mode, by changing the parameters of laser irradiation (wave length, power, exposure) from the data of direct thermometry used during a procedure.*

**Kew words:** locally advanced GYN cancer, recurrent tumors, radiotherapy, multimodality treatment

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении злокачественных опухолей женской половой сферы, позволяющие добиваться стойкого излечения и высокого качества жизни значительного числа женщин, улучшение результатов первичного и повторного лечения путем расширения терапевтического интервала — повышения чувствительности опухоли к специфическому воздействию с минимизацией повреждения здоровых тканей — является актуальной задачей в терапии гинекологического рака любой локализации [1—5].

Попытки использования повышенной температуры — гипертермии (ГТ) в качестве модификатора опухолевого ответа насчитывают не одно десятилетие, с применением как локальной ГТ, подразумевающей селективный нагрев до 43—44°C собственно ткани опухоли, так и общей ГТ, предполагающей нагрев до 41,5—42°C всего тела больного или его части [2, 6—9]. За последние 3 десятилетия в клиниках почти 30 стран мира более чем у 25 тыс. больных злокачественными новообразованиями всех локализаций применяли различные виды ГТ в комбинации с традиционными методами — химио- (ХТ) и/или лучевой терапией (ЛТ), что способствовало повышению в среднем в 1,5—2 раза частоты полной резорбции первичного очага и в 2—2,5 раза — показателей 5-летней выживаемости, в первую очередь при опухолях, плохо поддающихся традиционному лечению [7—19]. Большинство исследователей отмечается универсальность модификатора: при нагреве до 39—40°C ГТ приводит к усилению кровотока, тем самым улуч-

шая оксигенацию опухоли и ее чувствительность к лучевому и цитостатическому воздействию; если в опухоли достигается температура 42—47°C, можно рассчитывать на ингибицию репарации за счет полной или частичной блокады восстановления сублетальных и потенциально летальных повреждений [6, 7, 11]. Синергический противоопухолевый эффект при сочетанном применении ГТ и ЛТ связывается рядом исследователей с индукцией апоптоза по пути, опосредуемому продуктами гена *bax* [8, 9, 11, 20]. R.D. Issels [13] отмечает роль белков теплового шока (БТШ) в усилении противоопухолевого ответа, в частности их участие в иммунных реакциях организма и значение в клинических эффектах ГТ. На сегодняшний день индукцию экспрессии БТШ рассматривают в качестве нового подхода к созданию методов прямой активации иммунной системы и расширению показаний для клинического применения ГТ.

Особый интерес представляют работы авторов, использовавших как интерстициальную (внутриканевую), так и регионарную локальную ГТ в сочетании с химиолучевым лечением при местнораспространенном и метастатическом раке тазовых органов, в том числе прямой кишки и предстательной железы [7, 8, 11, 12, 14], с полной регрессией первичной опухоли у 40% больных, метастатических лимфатических узлов — у 25%. Опыт интересен не только с точки зрения использования нескольких вариантов локальной ГТ, но и локализацией первичной опухоли, поскольку равномерное прогревание с поддержанием постоянства выбранного температурного режима глубоко залегающих

злокачественных новообразований с минимальным тепловым повреждением тканей, окружающих опухоль, является по сей день основным фактором, лимитирующим включение ГТ в спектр средств стандартизированной противоопухолевой терапии.

Опухоли женских половых органов основных локализаций — это опухоли, окруженные тканями с преимущественно низкой толерантностью ко всем видам физических воздействий (слизистая оболочка мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки, сосудистые и нервные сплетения), реакция со стороны которых рано приводит к клинически значимым нарушениям состояния больных. Сочетание ГТ с ЛТ в этих условиях представляет особый риск развития тяжелых повреждений, что объясняет относительно небольшой мировой и отечественный опыт применения ГТ в лечении гинекологического рака. Однако и имеющиеся наблюдения при местно-распространенных процессах и рецидивах злокачественных опухолей представляются обнадеживающими, с двукратным улучшением непосредственных результатов и локального контроля [5, 8, 10, 12, 20, 21].

Наибольшее распространение в мире получила радиочастотная ГТ, использующая радиоволны различных диапазонов для интерстициальной и регионарной ГТ [7, 9, 11, 12, 15, 17, 21]. Анализируя опыт отечественных и зарубежных исследователей в этой области, мы приходим к выводу, что к основным недостаткам радиоволновой ГТ можно отнести: трудность щажения окружающих опухоль тканей при регионарном варианте нагрева, что приобретает особую значимость в сочетании ГТ с ЛТ; несовершенство контроля температур, постоянства и равномерности нагрева; все осложнения, связанные с обязательной интродукцией излучателей и термодатчиков; сложные системы охлаждения кожных покровов, прилежащих к поверхности радиоизлучателей; вредные условия труда медицинского персонала.

Бурное развитие в последние годы лазерных технологий, широкое внедрение в техническую и медицинскую практику полупроводниковых диодных лазерных установок, отличающихся компактностью, широким диапазоном и контролируемой выходной мощностью излучения, технологической доступностью и экономической рентабель-

ностью производства, открывает принципиально новые перспективы для ГТ. Преимущества лазериндуцированной ГТ (ЛИГТ) заключаются в первую очередь в возможности регулировки температуры, глубины и равномерности прогрева в режиме реального времени посредством изменения параметров лазерного излучения (длина волны, мощность, экспозиция) в ходе процедуры на основании данных прямой термометрии [14, 22].

Разработка технологии и оценка непосредственных результатов применения локальной ЛИГТ в многокомпонентном лечении местно-распространенных и рецидивных опухолей женской репродуктивной системы явились задачами настоящего исследования.

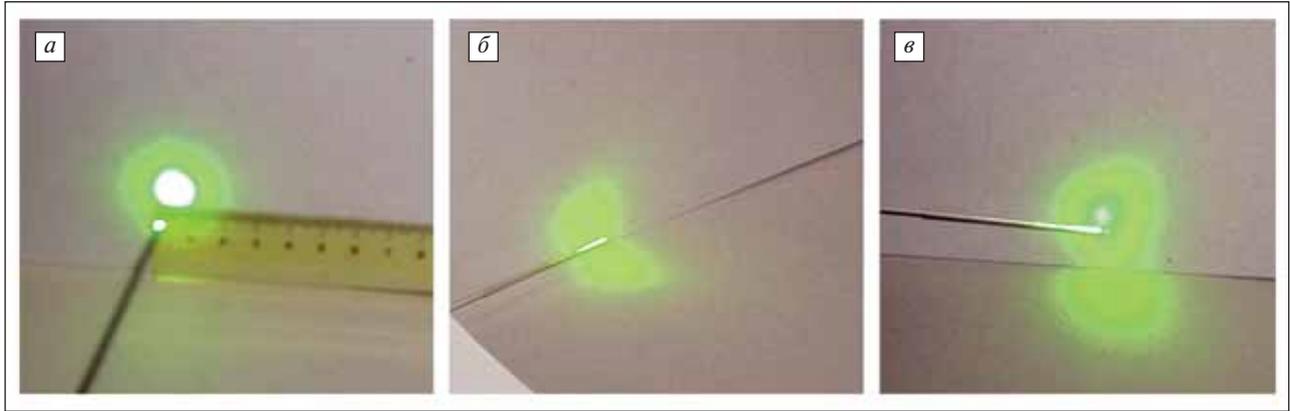
### Материалы и методы

В исследование были включены 87 женщин в возрасте от 23 до 84 лет (средний возраст —  $53 \pm 4$  года) с верифицированными злокачественными опухолями гениталий, из них рак шейки матки диагностирован у 66 (76%), тела матки с метастазами во влагалище — у 7 (8%), вульвы — у 5 (5,7%), влагалища — у 7 (8%), яичников — у 2 (2,3%) пациенток. Морфологически у 85% больных обнаруживался плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, у 9% — аденокарцинома, у 3% — железисто-плоскоклеточный рак и по 1,5% — цистаденома и карциносаркома. ЛИГТ применена в ходе первичного лечения у 63 (72,4%) больных местно-распространенным гинекологическим раком с объемом первичной опухоли  $>50 \text{ см}^3$ ,  $>100 \text{ см}^3$  — у 33 (37,9%), у 24 (27,6%) пациенток ЛИГТ применялась в ходе повторного специального лечения по поводу рецидивов гинекологического рака, резистентных к предшествовавшей ЛТ и цитостатической терапии. ЛИГТ включалась в курс сочетанной ЛТ у 45 (51,2%) больных, химиолучевого лечения — у 34 (39,5%), комбинированного — 4 (4,65%), комплексного — 4 (4,65%). Всего проведено 385 (в среднем 4—5 на курс лечения) сеансов ЛИГТ на компактной лазерной установке с использованием полупроводникового лазера с диодной накачкой, на длине волны 1,06 нм, в режиме постоянного тока с мощностью в диапазоне от 1 до 10 Вт.

ЛИГТ проводилась непосредственно перед сеансом высокоэнергетической внутрисполостной γ-

*Выбор типа световода в зависимости от вида и локализации опухолевого процесса*

Вид световода	Локализация опухолевого процесса
Торцевой	Экзофитная и эндофитная формы рака шейки матки, подкожные метастазы и прикультевые рецидивы рака яичника, опухоли вульвы, экзофитные формы рака прямой кишки
Диффузный цилиндрический	Эндофитная форма рака шейки матки, рак прямой кишки, метастатическое поражение прямой кишки при раке яичников
С боковым выводом излучения типа «side fiber»	Метастазы в нижнюю треть влагалища, рак вульвы, рак влагалища, опухоли и метастатическое поражение нижеампулярного отдела прямой кишки



**Рис. 1.** Выбор типа световода в зависимости от вида и локализации опухолевого процесса: а — торцевой световод; б — цилиндрический диффузный; в — световод с боковым выводом излучения

терапии с использованием изотопов  $^{60}\text{Co}$  (АГАТ-ВУ) и  $^{192}\text{Ir}$  (Микроселектрон HDR) после индивидуального планирования сеанса на основании количественной оценки параметров опухолевого очага (2D—3D-ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография/магнитно-резонансная томография), разовая очаговая доза (РОД) 5—6 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) эквивалентна 40—50 Гр по 90—100% изодозному контуру. Использовались 3 варианта световодов: торцевой, боковой и диффузный цилиндрический (рис. 1), выбор определялся характером и локализацией опухолевого поражения.

### Методика

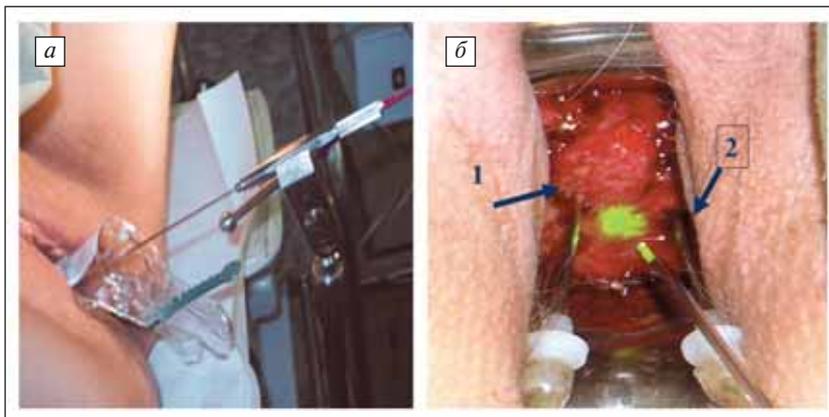
Для проведения сеанса ГТ (рис. 2) при гинекологических опухолях необходимо наличие собранного прибора с соответствующим световодом, стерильных термодатчиков, защитных очков, бланка для записи значений мощности, температуры и реакции пациентки (при наличии программы компьютерной регистрации и обработки данных — не требуется). Определялась предполагаемая площадь и характер прогрева, в зависимости от этих параметров использовались торцевой, боковой или диффузный световоды. После установки и фиксации

световода под контролем видимого лазера-«пилота» устанавливали термодатчики в игле-проводнике, по одному в центре и крае светового пятна, затем определяли начальную мощность излучения с учетом плотности мощности на ткани  $V=3 \text{ Вт/см}^2$ .

При использовании цилиндрического диффузного световода сначала производили зондирование цервикального канала, затем в специальной игле-проводнике световод вводили интрацервикально, после чего иглу аккуратно извлекали из цервикального канала. Регистрировали начальную температуру в тканях опухоли, окружающих тканях шейки матки, на задней стенке мочевого пузыря, передней стенке прямой кишки, после чего ассистентом выставлялись на приборе начальная мощность и время прогрева. Впоследствии им же фиксировались температура во всех точках измерения, мощность и реакция пациентки каждые 30 с—1 мин в течение всего сеанса ГТ. При наличии программного обеспечения для автоматической компьютерной обработки данных и их регистрации все параметры, кроме реакции больной, регистрируются автоматически.

Необходим текущий визуальный контроль за положением светового пятна и термодатчиков во время сеанса, так как при движении пациента и не-

надежной фиксации их местоположение может меняться, что повлечет за собой смещение зоны прогрева, перегрев окружающих тканей и поломку наконечника световода. При кровоточивости тканей необходимо аккуратно сушить поверхность, поскольку наличие жидкости увеличивает время нагревания тканей и делает измерение температуры недостоверным. Для проведения гемостаза, после визуализации источника кровотечения, «пилот» наводили на данный участок, диаметр светового пят-



**Рис. 2.** Методика локальной ЛИГТ: а — визуализация опухоли и фиксация световода; б — фиксация термодатчиков (1, 2) и подготовка к сеансу ЛИГТ

на — не более 1,5—2 см, начальная мощность излучения 6—8 Вт. По рекомендации врача ассистент ступенчато прибавляет мощность до достижения стабильной температуры 41—43°C, после чего для поддержания температуры в заданном коридоре на протяжении сеанса мощность может динамически изменяться, повышаясь или понижаясь (рис. 3) При наличии у пациента жалоб на болевые ощущения, чувство жжения врач проверяет положение световода, светового пятна, термодатчиков и одновременно подает команду ассистенту на снижение мощности. После купирования симптомов сеанс продолжают. Усиление симптомов является основанием для прекращения сеанса ГТ. После окончания сеанса врач приступает к проведению сеанса внутрисполостной  $\gamma$ -терапии без снижения значений РОД.

При больших экзофитных опухолях поверхность сначала обрабатывается при помощи торцевого световода, при диаметре опухолевой поверхности до 4 см целесообразно использование цилиндрического диффузного световода. При эндофитных опухолях с небольшим объемом целесообразно проводить все сеансы диффузным световодом с интрацервикальным его расположением (рис. 4).

При опухолях вульвы для обезболивания процедуры введения термодатчиков поверхность опухоли обрабатывается спреем, содержащим лидокаин. В зависимости от расположения опухоли используются торцевой или боковой световоды. При размере опухоли до 4—5 см вся поверхность обрабатывается за один сеанс, при диаметре опухоли в наибольшем измерении >5 см рациональнее делить ее на квадранты и обрабатывать их последо-

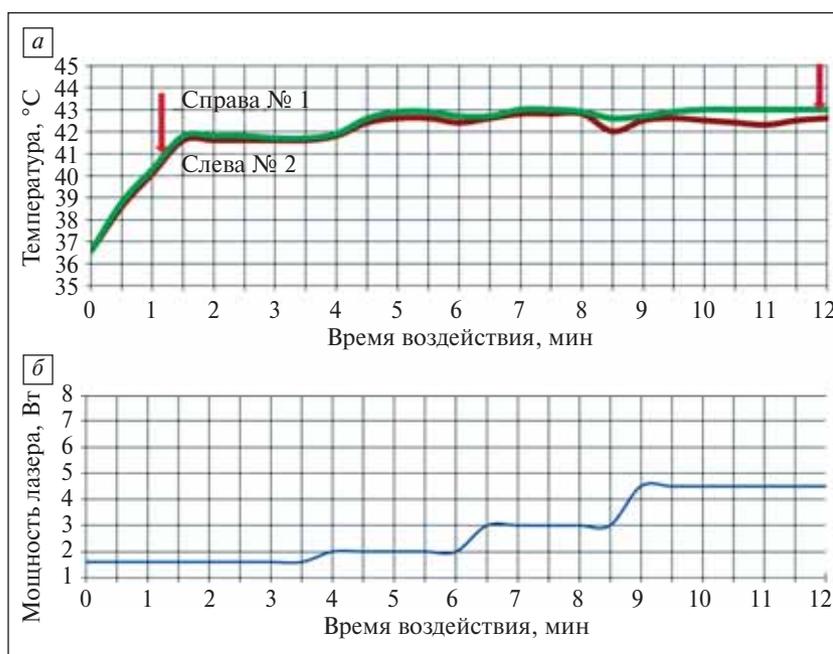


Рис. 3. Регистрация температурной кривой (а) и мощности лазерного излучения (б)

вательно, по одному за сеанс (рис. 5, 6). Мощность — 2 Вт/см<sup>2</sup>, длительность сеанса — 10 мин после достижения температуры 41—42°C. После сеанса ЛИГТ при расположении опухоли, доступном для адекватного контактного облучения, назначается внутрисполостная или аппликационная  $\gamma$ -терапия, в иных случаях сеанс завершается проведением дистанционного облучения с вульварного поля, РОД 3 Гр на основании опухоли.

При метастатическом поражении нижней трети влагалища, раке влагалища, как правило, используется боковой (реже диффузный) световод, термодатчики вводятся в игле-проводнике (один — в центр опухоли, другой — по краю светового пятна) на глубину 1 см, фиксируются, после чего проводник извлекают. Включают рабочий режим: начальная мощность излучения с учетом плотности мощности на ткани  $W=1-1,5$  Вт/см<sup>2</sup>. Длительность сеанса — 10 мин после достижения

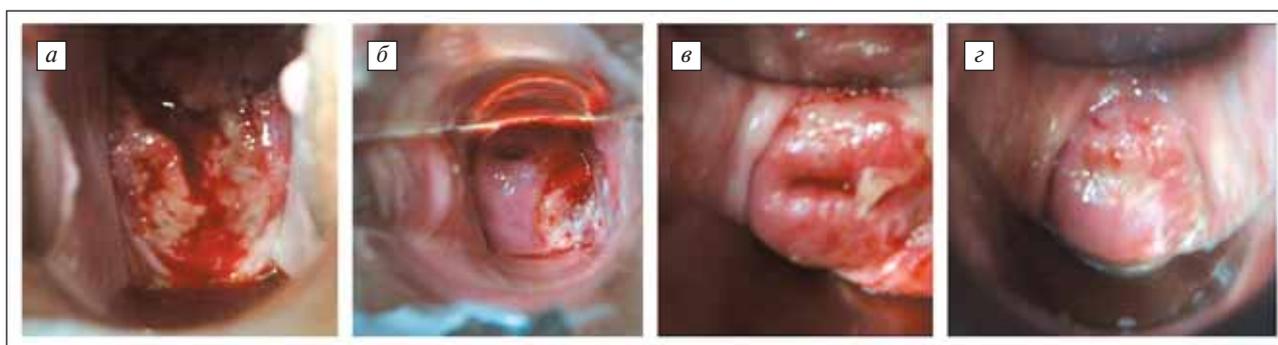
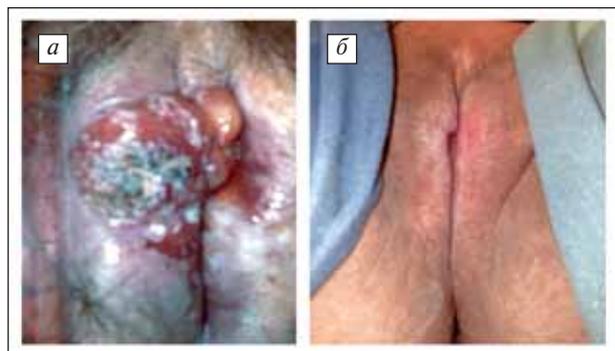
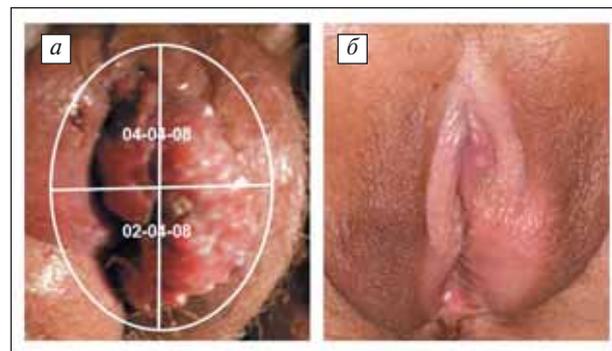


Рис. 4. Сочетанная ЛТ рака шейки матки ПИВ стадии (Т3bNхM0) в условиях локальной ЛИГТ: а — РОД 0 Гр, объем опухоли — 31 см<sup>3</sup>; б — ЛИГТ № 1—2 — торцевой световод, РОД 10 Гр, объем опухоли — 22 см<sup>3</sup>; в — РОД 2 Гр, объем опухоли — 18 см<sup>3</sup>; г — ЛИГТ № 3—6 — диффузный световод, РОД 61 Гр, объем опухоли — 7 см<sup>3</sup>



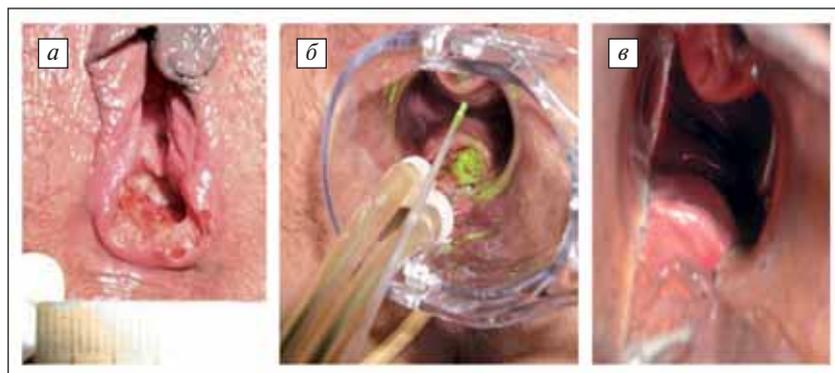
**Рис. 5.** Сочетанная ЛТ местно-распространенного рака вульвы III степени (T3N1M0) в условиях ЛИГТ при наибольшем размере первичной опухоли до 4 см с прогревом всей площади опухоли за один сеанс: а — до лечения; б — после окончания лечения, СОД 52 Гр, ЛИГТ № 6



**Рис. 6.** Сочетанная ЛТ местно-распространенного рака вульвы III степени (T3N0M0) при наибольшем размере первичной опухоли >4 см: поквартантная методика ЛИГТ: а — до лечения, ГТ № 1–2; б — через 4 нед после окончания лечения

температуры 41–43°C (рис. 7). После процедуры проводится сеанс внутрисполостной  $\gamma$ -терапии с применением вагинального аппликатора, РОД 3–5 Гр на глубине 0,5 см по всей влагалищной трубке с локальным увеличением РОД и СОД по границам образования во влагалище (по принципу одномоментного буста), до РОД 4–5 Гр на основании опухоли. Таким образом, суммарные дозы на всю влагалищную трубку составляют 20–30 Гр при увеличении на 10–20 Гр дозы в опухоли.

Переносимость сеансов ГТ в целом была хорошая, практически все больные отмечали чувство тепла внизу живота. Только у 1 пациентки возникло чувство жжения внизу живота, у 2 — слабо-выраженные болевые ощущения. Острых токсических реакций в процессе лечения в условиях ЛИГТ не зафиксировано. Нами отмечено более раннее, в среднем на 7–10 дней по сравнению с монорадикотерапией, возникновение пленчатого эпителиита I–II степени на слизистых оболочках шейки матки, влагалища, вульвы, однако сроки его появления напрямую коррелировали с темпами регрессии опухоли, без тенденции к усугублению степени повреждения в ходе дальнейшего лечения.



**Рис. 7.** ЛТ рака влагалища II степени в условиях ЛИГТ: а — до лечения, объем опухоли 6 см<sup>3</sup>; б — сеанс ЛИГТ, световод side fiber; в — после лечения, полная регрессия

Включение ЛИГТ в схемы многокомпонентного лечения с применением цитостатиков также не привело к изменению структуры, степени тяжести, выраженности и течения местных и общих токсических проявлений.

### Результаты

Характерным для облучения в условиях ЛИГТ было ускорение темпов регрессии опухоли во всех случаях. Так, например, при проведении традиционной сочетанной ЛТ по поводу местно-распространенного плоскоклеточного рака шейки матки с объемом первичной опухоли >50 см<sup>3</sup> (в среднем 89,6±8,3 см<sup>3</sup>) подведение СОД 40 Гр за 4 нед привело к уменьшению объема опухоли в 1,4–1,8 раза, в то время как при сочетании с ГТ этот же показатель уже через 2 нед на дозе <30 Гр составлял 3–23 раза при экзофитных и смешанных формах роста опухоли, 1,7–2 раза — при эндофитных, что существенно улучшало условия облучения, позволяло снизить дозовую нагрузку на критические органы благодаря соответствующему уменьшению «терапевтического объема» при внутрисполостной ЛТ (рис. 8).

Динамическое определение площади и объема визуализируемых очагов при облучении в условиях ЛИГТ при сопоставлении с очаговыми дозами показало, что у 85% больных после подведения СОД 10 Гр зарегистрировано уменьшение объема опухолей не менее чем в 1,4 раза; СОД 20 Гр — не менее чем в 1,9 раза и СОД 60 Гр — не менее чем в 4,4 раза.

Общая частота опухолевого ответа в исследуемой группе больных составила 98%, полная регрессия (ПР) опухоли непосредственно после окончания лечения достигнута у 38 (44%), частичная (ЧР) — у 47 (54%) боль-

ных. Анализ результатов в зависимости от локализации опухоли показал, что при раке шейки матки ПР достигнута у 29 (44%), в том числе у 22 (33%) пациенток в рамках первичного лечения, у 7 (10,6%) — при терапии локальных рецидивов; ЧР зафиксирована у 35 (53%) леченых: у 31 (47%) — при первичном лечении, у 4 (6%) — при терапии локальных рецидивов. При лечении в условиях ЛИГТ опухолевых образований вульвы и влагалища ПР зарегистрирована у 9 (42,8%), ЧР — у 12 (57,1%) пациенток, в том числе при первичном плоскоклеточном раке влагалища частота ПР 57%, ЧР — 43%, при раке вульвы ПР 40%, ЧР — 60%. При метастазах аденокарциномы (рака тела матки, рака яичников) во влагалище ПР 33,3%, ЧР — 66,7%. В 94% случаев на момент окончания лечения в опухоли регистрировался терапевтический патоморфоз III—IV степени.

### Выводы

Согласно полученным нами данным, ЛИГТ — крайне перспективный по эффективности, безопасности и рентабельности способ модификации опухолевого ответа для различных вариантов многокомпонентного лечения гинекологического рака, в том числе для эффективной терапии местно-распространенных форм опухолей

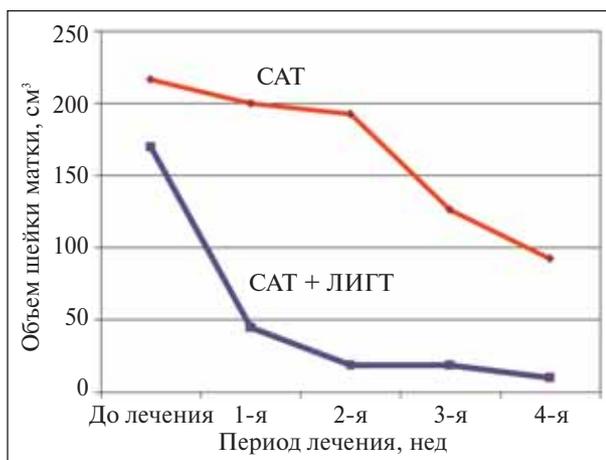


Рис. 8. Сравнительный анализ динамики объемов опухоли при ЛТ в отсутствие модификатора и в условиях ЛИГТ. САТ — циклофосфан, доксорубицин, 5-фторурацил

и рецидивов, резистентных к традиционным видам воздействий. Совершенствование аппаратного обеспечения и дальнейшее развитие медицинских технологий позволит расширить диапазон применения ЛИГТ и со временем включить этот метод в стандарты лечения злокачественных опухолей различной локализации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17:3—98.
2. Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. акад. РАМН В.И. Чисова, проф. С.Л. Дарьяловой. М., 2000. с. 130—1.
3. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Автоматизированная лучевая терапия злокачественных опухолей женской половой системы. М.: Медицина, 2006.
4. Мардынский Ю.С., Титова В.А., Крикунова Л.И. Рак эндометрия: клиника, диагностика, лучевое и комплексное лечение. Обнинск, 2002.
5. Van der Zee J., Kleynen C.E., Nuyttens J.J., Ansink A.C. Hyperthermia to improve results in vaginal cancer. Radiother Oncol 2008;88(2):286—7.
6. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З. Применение гипертермии при лечении злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1980. с. 5—98.
7. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местно-распространенных новообразований. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1994.
8. Schem B.C., Dahl O., Dalene R., Mella O. Status of clinical hyperthermia. Acta Oncol 1999;38(7):863—73.
9. Van der Zee J. Опыт клинического применения гипертермии в Голландии. Lancet 2000;355:1119—25.
10. Крикунова Л.И., Гусева Л.И., Карпицкая В.С. Роль гипертермии в лучевом лечении рака эндометрия. Материалы конференции «Гипертермия в онкологии». Минск, 1990. с. 71—2.
11. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. и др. Термолучевая терапия злокачественных опухолей. Методические рекомендации, 2-е изд. М., 2003.
12. Franckena M., Lutgens L.C., Van der Zee J. et al. Radiotherapy and hyperthermia for treatment of primary locally advanced cervix cancer: results in 378 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;15:2813—18.
13. Issels R.D., Abdel-Rahman S., Wendtner C.-M. et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas: long-term results of a phase II study. Eur J Cancer 2001;37:1599—608.
14. Lappa A.V., Privalov V.A., Seliverstov O.V. et al. Percutaneous laser-induced thermotherapy of nodular goiter. Khirurgiia 2001;4:10—3.
15. Romano M., Maluta S., Dall'Oglio S. et al. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. Int J Hyperthermia 2007;23(5):451—6.
16. Schem B.C., Wiedemann G., Mella O. et al. Hyperthermia improves local tumour control in locally advanced breast cancer. Klin Wochenschr 1988;66(20):1034—8.
17. Schlemmer M., Wendtner C.M., Issels R.D. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas. J Oncology 2003;65(2):76—9.
18. Wessalowski R., Schneider D.T., Mils O. et al. An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. Klin Padiatr 2003;215(6):303—9.
19. Wessalowski R., Kruck H., Pape H. et al. Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors: a phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors. Cancer 1998;82(4):793—800.
20. Tanaka Y. Уровень экспрессии онкобелков как прогностический маркер ответа на лучевую терапию или на лучевую терапию с гипертермией при лечении рака шейки матки. Экспериментальная онкология 2000;22:52—9.
21. Крикунова Л.И. Сочетанная лучевая и комбинированная терапия рака эндометрия. Дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 1999. с. 70—6.
22. Shen Y., Liu P., Zhang A., Xu L.X. Study on tumor microvasculature damage induced by alternate cooling and heating. Ann Biomed Eng 2008;36(8):1409—19.