

**О. І. Мохонько¹, В. Е. Орел^{2,3,*}, І. І. Смоланка ст.², Л. А. Сивак², А. Д. Лобода²,
І. В. Досенко², А. О. Ляшенко², І. І. Смоланка мол.², О. Ю. Рихальський², В. Б. Орел^{2,3},
О. Й. Дасюкевич², Т. Є. Тарасенко², С. І. Вовянко³**

¹ Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

² Національний інститут раку, Київ, Україна

³ Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна

*Відповідальний автор: valeriirel@gmail.com

КОМП'ЮТЕРНЕ ПЛАНУВАННЯ МАГНІТОТЕРМІЇ МЕТАСТАЗІВ У ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

За допомогою програмного забезпечення Comsol Multiphysics проведено комп'ютерне планування магнітотермії метастазів у лімфатичних вузлах пацієнтів, хворих на рак грудної залози. У ході планування було розраховано вплив електромагнітного випромінювання на підвищення температури з параметрами помірної гіпертермії (< 42 °C) у метастатично ураженому регіонарному лімфовузлі. Розроблена технологія може використовуватись при плануванні персоналізованого комплексного лікування за участі неoad'ювантної поліхіміотерапії хворих на місцево поширений рак грудної залози для підвищення можливості виконання органозберігаючих операцій.

Ключові слова: магнітотермія, рак грудної залози, метастази, лімфовузол, комп'ютерне планування.

1. Вступ

Захворюваність на рак грудної залози займає в Україні перше місце серед онкологічних захворювань у жінок [1]. Якщо раніше особи похилого віку становили переважну більшість пацієнтів, то зараз хвороба виникає частіше у жінок репродуктивного віку. На момент установлення діагнозу близько 30 % хворих мають клінічно виявлені віддалені метастази. Щороку в Україні помирає близько 5680 жінок з діагнозом раку молочної залози [2, 3].

До традиційних методів лікування раку грудної залози відносять оперативне втручання з попереднім використанням променевої або хіміотерапії, що сприяє зменшенню розмірів первинної пухлини та метастазів. Однак ефективність даних видів лікування не завжди дозволяє проводити органозберігаючі операції. Це пов'язано з тим, що пухлини мають змінений окисно-відновний баланс і, як наслідок, дерегульовану окисно-відновну сигналізацію, яка бере участь у формуванні стійкості до традиційних методів лікування [4]. Така тенденція створює необхідність підвищити ефективність традиційних методів лікування з метою збільшення частки органозберігаючих операцій.

Одним із способів покращення результатів лікування є використання магнітотермії (індуктивна помірна гіпертермія) – дії електромагнітного поля на область пухлини або метастазів [5]. Магнітотермія – це спосіб лікування місцево поширеного та метастатичного раку грудної залози, за якого змінні у часі магнітні поля індують

вихрові струми, спонукаючи до нагрівання (< 42 °C) і зміни окисно-відновного стану пухлини та/або метастазів. Останні дані свідчать про те, що навіть помірне підвищення температури може спричинити окисно-відновлювальні зміни пухлини під час гіпертермії [6]. Оскільки електромагнітне випромінювання може модулювати протипухлинну дію препаратів за допомогою механізму вільних радикалів, то й активність цих агентів в області пухлини та метастазів також модулюється під впливом магнітотермії [7]. Нездатність антиоксидантних систем протистояти підвищеному рівню активних форм кисню, тобто перекисному окисленню ліпідів, пошкодженню білка призводять до загибелі пухлинних клітин [8]. Технологія магнітотермії при комп'ютерному плануванні параметрів поглинання електромагнітної енергії може запровадити індивідуальний підхід до неoad'ювантної терапії за рахунок підвищення ефективності хіміотерапії протипухлинними препаратами та подальшого збереження грудної залози під час хірургічних операцій. Статус лімфатичних вузлів є важливим клінічним прогностичним фактором подальшого перебігу захворювання у хворих на рак грудної залози. Для попередньої оцінки ефективності локального впливу магнітотермії на злоякісні новоутворення необхідно провести оцінку поглинання електромагнітного поля метастазами в регіонарних лімфовузлах. Виходячи з цього, метою даної роботи є розробка технології комп'ютерного планування магнітотермії метастазів у лімфатичних вузлах хворих на рак грудної залози.

2. Матеріали та методи

На основі результатів попередньої медичної візуалізації зон інтересу, отриманої за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), будується модель частини тіла з ураженою ділянкою. Побудова здійснюється у програмному середовищі, що надає можливість працювати з DICOM-зображеннями результатів променевої діагностики. Це дає змогу моделювати мультифізичні процеси шляхом створення контуру на основі різниці градієнтів кольорів.

У роботі для побудови моделі використовували програмний продукт SolidWorks. Моделювання фізичних процесів проводили за допомогою COMSOL Multiphysics 5.4 [9]. У даному програмному середовищі здійснювалось моделю-

вання електромагнітного випромінювання апарата «Магнітерм» (Радмір, Україна) з номінальною потужністю на виході 80 Вт та частотою $27,12 \pm 0,163$ МГц.

Завдяки програмному продукту (ПП) для комп'ютерного планування магнітотермії з урахуванням анатомічних та фізіологічних особливостей у кожному окремому випадку можна забезпечувати таку конфігурацію аплікатора апарата, яка б дозволяла оптимізувати розподіл температурних полів та питомого коефіцієнта поглинання – specific absorption rate (SAR) – з метою досягнення достатнього терапевтичного ефекту в уражених метастазами лімфовузлах.

Опромінення метастазів згідно з типовою укладкою хворої здійснюється за допомогою аплікатора апарата, зображеного на рис. 1.

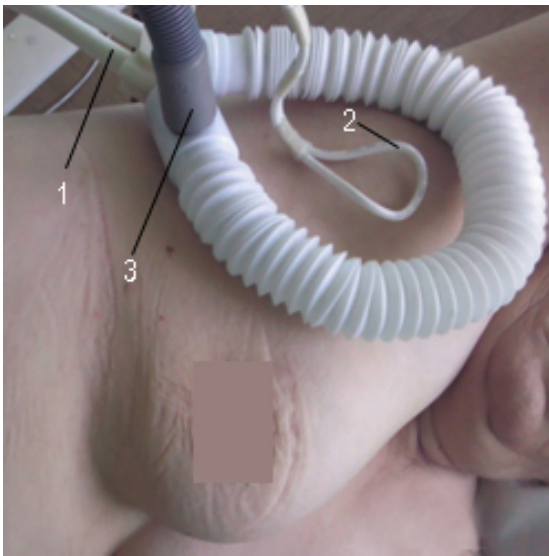


Рис. 1. Типова укладка хворої на місцево поширений рак грудної залози при проведенні сеансу магнітотермії на аксиллярну ділянку з боку ураження для опромінення регіонарних метастатично уражених лімфатичних вузлів. Аплікатор апарата «Магнітерм»: 1 – основний контур; 2 – додатковий контур; 3 – подача охолодження.

Для побудови моделі у програмному середовищі COMSOL Multiphysics використовувалися такі модулі: Electromagnetic Waves; Frequency Domain – вбудований модуль, за допомогою якого проводяться розрахунки електромагнітних полів; Bioheat Transfer – фізичний модуль, який відображає нагрів біологічних тканин, спричинений дією

електромагнітного випромінювання.

Моделі електромагнітного та температурного розподілу були побудовані на основі фізичних характеристик, наведених у роботах [10, 11].

Відповідним елементам були надані властивості матеріалів: шкіра, метастаз, жирова тканина (таблиця).

Параметри тканин

Елемент	Характеристика	Значення
Шкіра	Теплоємність за постійного тиску	3391 Дж/(кг·Кл)
	Щільність	1109 кг/м ³
	Теплопровідність	0,37 В/(м·Кл)
	Електрична провідність	0,5 См/м
Метастаз	Теплоємність за постійного тиску	4200 Дж/(кг·Кл)
	Щільність	1080 кг/м ³
	Теплопровідність	0,48 В/(м·Кл)
	Електрична провідність	1,5 См/м
Жирова тканина	Теплоємність за постійного тиску	2348 Дж/(кг·Кл)
	Щільність	911 кг/м ³
	Теплопровідність	0,21 В/(м·Кл)
	Електрична провідність	0,8 См/м

На основі наведених фізичних характеристик здійснювався розрахунок електричного і магнітного полів, температури та SAR електромагнітної енергії в метастатично ураженому лімфовузлі.

Процес побудови моделі можна описати алгоритмом, що складається із семи кроків, зображених на рис. 2.



Рис. 2. Алгоритм комп'ютерного планування магнітотермії.

Відповідно до даного алгоритму здійснювали комп'ютерне планування впливу магнітотермії на пахвові лімфатичні вузли хворих на рак грудної залози.

97 хворих на місцево поширений рак грудної залози ПБ–ІІА стадії із середнім віком $51,03 \pm 10,04$ років отримували лише 4 курси неoad'ювантної хіміотерапії FАC (5-фторурацил 500 мг/м^2 , доксорубіцин 50 мг/м^2 , циклофосамід 500 мг/м^2). 103 пацієнтам з середнім віком $51,89 \pm 9,44$ років було проведено 4 курси неoad'ювантної хіміотерапії за схемою FАC з наступним сеансом магнітотермії через 30 хв після інфузії хіміотерапевтичних препаратів. Плани лікування на основі КТ зображень були складені до проведення сеансів магнітотермії. Через три тижні після завершення лікування пацієнтки були направлені на мамографію, аксиліографію та ультразвукову діагностику для оцінки ефективності лікування метастазів.

3. Результати комп'ютерного планування

Комплексна методика неoad'ювантної хіміотерапії з магнітотермією використовувалась для лікування пацієнок з діагнозом місцево поширений рак грудної залози, в яких спостерігалось метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Найбільш поширеним вважається ураження шийних та підпахвових лімфовузлів. На прикладі лімфовузла, розташованого в аксиллярній області в безпосередній близькості до первинної пухлини грудної залози, було розраховано електричне і магнітне поля, ініційовані апаратом «Магнітерм», температуру та SAR.

На основі КТ зрізу з найбільш інформативним зображенням метастатично ураженого аксиллярного лімфовузла (рис. 3) було проведено комп'ютерне планування впливу апарата «Магнітерм».

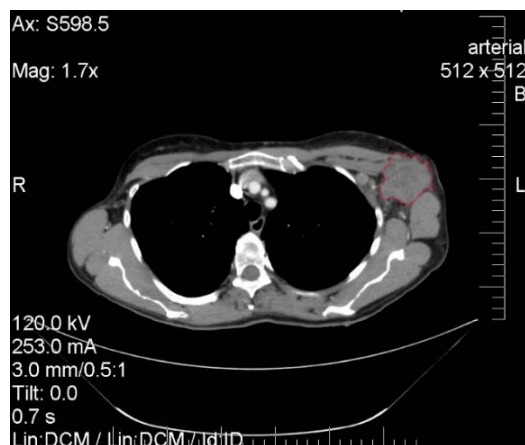


Рис. 3. КТ зображення метастатично ураженого лімфовузла (лімфовузол позначено червоним кольором). (Див. кольоровий рисунок на сайті журналу.)

Результати комп'ютерного моделювання наведено на рис. 4. У ділянці лімфовузла розрахована середня температура становила $37,7 \text{ }^\circ\text{C}$. Спостері-

галося збільшення температури на $0,85\text{ }^{\circ}\text{C}$. Максимальна температура в метастазах та оточуючих тканинах становила $38,91\text{ }^{\circ}\text{C}$, тобто спостерігалося підвищення на $2,06\text{ }^{\circ}\text{C}$ порівняно з початко-

вою температурою ($36,85\text{ }^{\circ}\text{C}$). Таким чином, при помірній гіпертермії в області метастатично ураженого лімфовузла також дещо підвищується і температура в оточуючих тканинах.

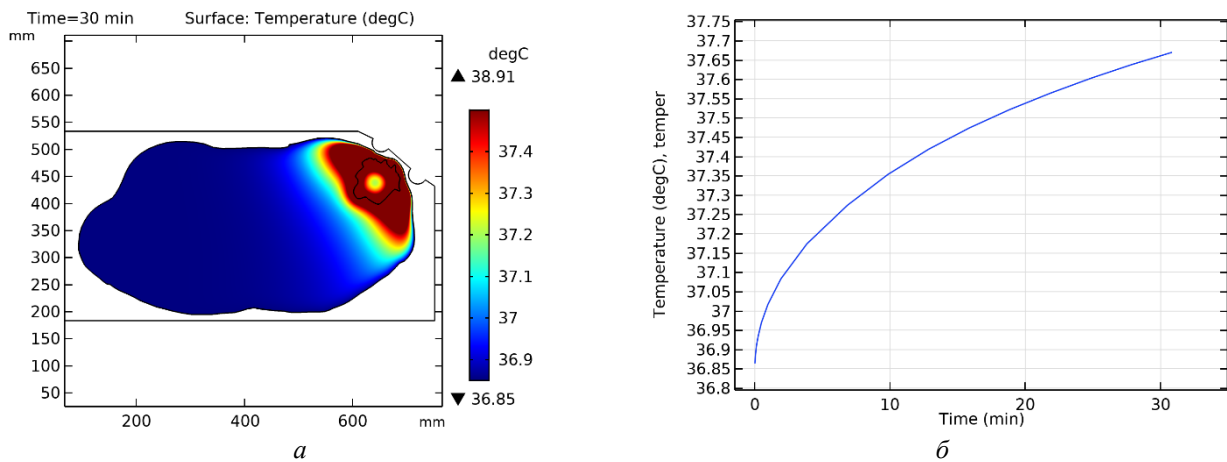


Рис. 4. Зміна температури в метастатично ураженому лімфовузлі:
a – розподіл температури; *б* – динаміка зміни температури.
 (Див. кольоровий рисунок на сайті журналу.)

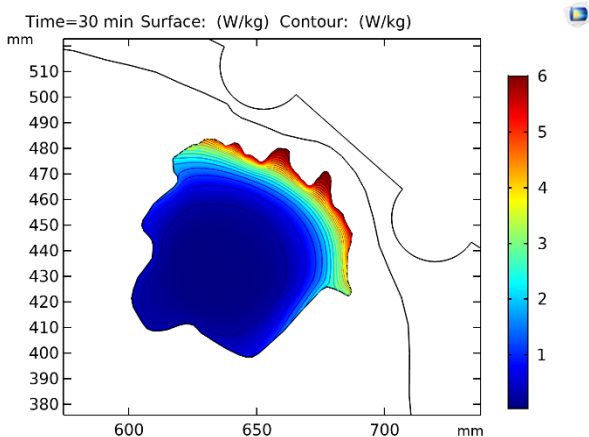


Рис. 5. Розподіл SAR в області метастатично ураженого лімфовузла.
 (Див. кольоровий рисунок на сайті журналу.)

Значення SAR в області лімфовузла мало неоднорідний розподіл, середнє значення становило $1,17\text{ Вт/кг}$. У ділянках лімфовузла, розташованих ближче до аплікатора, значення SAR досягло $6 - 8\text{ Вт/кг}$ (рис. 5).

Розподіл електричної та магнітної компонент в області метастатично ураженого лімфовузла показано на рис. 6 та 7. Середні значення електричної і магнітної компоненти в області ураженого лімфовузла становлять $31,8\text{ В/м}$ та $0,32\text{ А/м}$ відповідно.

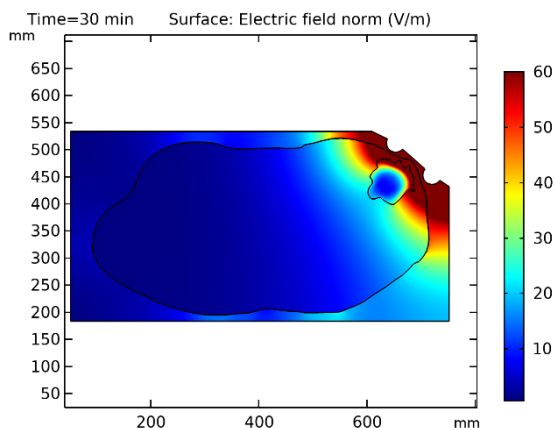


Рис. 6. Розподіл електричної компоненти в області метастатично ураженого лімфовузла.
 (Див. кольоровий рисунок на сайті журналу.)

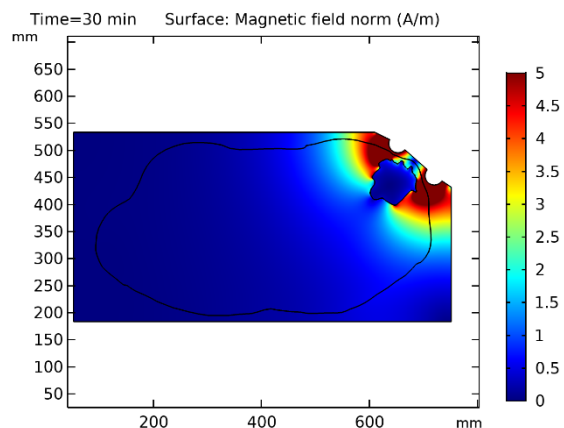


Рис. 7. Розподіл магнітної компоненти в області метастатично ураженого лімфовузла.
 (Див. кольоровий рисунок на сайті журналу.)

Отримані дані не лише підтвердили наявність локального впливу електромагнітного випромінювання на метастатично уражені лімфовузли, що підвищило лікувальний ефект хіміотерапії, але й свідчили про дію на оточуючі тканини і первинну злоякісну пухлину грудної залози, на які також був спрямований терапевтичний ефект магнітотермії. Розрахований діапазон зміни температур в області метастатично ураженого лімфовузла відповідав параметрам помірної гіпертермії ($< 42\text{ }^{\circ}\text{C}$), попередньо вимірним термографом [12] у хворих після проведеного сеансу лікування. За даними мамографії, аксилוגрафії та УЗД було проаналізовано зміни розміру регіонарних лімфатичних вузлів. Поєднання неoad'ювантної хіміотерапії та магнітотермії продемонструвало зменшення розміру уражених лімфатичних вузлів на $7,67\text{ мм}$ ($32,08 \pm 4,13\%$), тоді як у хворих на рак грудної залози, які лише пройшли курс неoad'ювантної хіміотерапії, зменшення в середньому становило $5,79\text{ мм}$ ($17,91 \pm 4,35\%$). Таким чином, виявлено вірогідно більшу регресію регіонарних метастатично уражених лімфатичних вузлів на $14,17\%$ ($p = 0,011$). Методика комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії дозволила збільшити на $13,63\%$ ($p = 0,047$) проведення органозберігаючих і реконструктивно-відновних операцій та на $14,6\%$ ($p = 0,024$) 5-річну загальну виживаність жінок [12].

Сучасний стандарт лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози передбачає видалення первинної пухлини з наступною пахвовою дисекцією, проте повна дисекція лімфовузлів часто пов'язана з високою ймовірністю розвитку лімфедми верхньої кінцівки, втратою рухової функції та сенсорної нейропатії [13]. Отже, доцільно використовувати неoad'ювантну терапію в поєднанні з магнітотермією для досягнення позитивного ефекту лікування метастазів у лімфатичних вузлах.

4. Висновки

На основі КТ зображення лімфовузла було створено модель регіонарного метастатично ураженого лімфовузла у програмному середовищі SolidWorks та COMSOL Multiphysics 5.4 для індивідуального планування розподілу теплових полів та SAR при опроміненні апаратом «Магнітерм» хворих на рак грудної залози.

Розроблена технологія комп'ютерного планування магнітотермії метастазів може використовуватись у клінічній практиці при плануванні комплексного лікування, зважаючи на кожний індивідуальний випадок, що дає змогу збільшити вірогідність проведення органозберігаючих операцій для хворих на місцево поширений рак грудної залози.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. З.П. Федоренко та ін. Рак в Україні, 2016 - 2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*. 19 (2018) 44.
2. R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 69(1) (2019) 7.
3. З.П. Федоренко та ін. Рак в Україні, 2018 - 2019. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України* 21 (2020) 55.
4. E. Panieri, M.M. Santoro. ROS homeostasis and metabolism: a dangerous liason in cancer cells. *Cell Death & Disease* 7 (2016) e2253.
5. M. Erbes et al. Hyperthermia-driven aberrations of secreted microRNAs in breast cancer in vitro. *Int. J. Hyperthermia* 32(6) (2016) 630.
6. F. Chen et al. Hyperthermia in combination with oxidative stress induces autophagic cell death in HT-29 colon cancer cells. *Cell Biol. Int.* 32(7) (2008) 715.
7. M.W. Dewhurst, C.T. Lee, K.A. Ashcraft. The future of biology in driving the field of hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia* 32(1) (2016) 4.
8. Y. Yorozu et al. Electron spectroscopy studies on magneto-optical media and plastic substrate interface. *IEEE Transl. J. Magn. Japan* 2(8) (1987) 740.
9. Введение в COMSOL Multiphysics. Версия COMSOL 5.4. (COMSOL Group, 2018) 216 с.
10. А.Г. Лосев и др. Проблемы измерения и моделирования тепловых и радиационных полей в биотканях: анализ данных микроволновой термометрии. *Вести Волгогр. гос. ун-та* 6 (2015) 31.
11. F. Bardati, S. Iudicello. Modeling the visibility of breast malignancy by a microwave radiometer. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55(1) (2008) 214.
12. A. Loboda et al. Efficacy of combination neoadjuvant chemotherapy and regional inductive moderate hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 19 (2020) 1533033820963599.
13. A.I. Costin et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 59(4) (2018) 1033.

O. I. Mokhonko¹, V. E. Orel^{2,3,*}, I. I. Smolanka (Sr.)², L. A. Syvak², A. D. Loboda²,
I. V. Dosenko², A. O. Lyashenko², I. I. Smolanka (Jr.)², O. Yu. Rykhalskyi², V. B. Orel^{2,3},
O. I. Dasyukevich², T. Ye. Tarasenko², S. I. Vovyanko³

¹ Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

² National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

³ National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine

*Corresponding author: valeriiorel@gmail.com

INDUCTIVE HYPERTHERMIA PLANNING FOR PATIENTS WITH BREAST CANCER METASTASIS TO LYMPH NODES

Inductive hyperthermia treatment plans were built using Comsol Multiphysics software for patients with breast cancer metastasis to lymph nodes. To assess the influence of electromagnetic irradiation on temperature increase in metastatic lymph nodes, treatment plans were based on moderate hyperthermia parameters (< 42 °C). The proposed technology can be used to provide a more personalized approach to treatment planning for patients with locally advanced breast cancer receiving combination therapy which involves neoadjuvant chemotherapy and expand eligibility for organ-preserving surgery.

Keywords: inductive hyperthermia, breast cancer, metastasis, lymph nodes, computer planning.

REFERENCES

1. Z.P. Fedorenko et al. Cancer in Ukraine, 2016 - 2017. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. *Bull. of the Nat. Cancer Registry of Ukraine* 19 (2018) 44. (Ukr)
2. R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 69(1) (2019) 7.
3. Z.P. Fedorenko et al. Cancer in Ukraine, 2018 - 2019. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. *Bull. of the Nat. Cancer Registry of Ukraine* 21 (2020) 55. (Ukr)
4. E. Panieri, M.M. Santoro. ROS homeostasis and metabolism: a dangerous liason in cancer cells. *Cell Death & Disease* 7 (2016) e2253.
5. M. Erbes et al. Hyperthermia-driven aberrations of secreted microRNAs in breast cancer in vitro. *Int. J. Hyperthermia* 32(6) (2016) 630.
6. F. Chen et al. Hyperthermia in combination with oxidative stress induces autophagic cell death in HT-29 colon cancer cells. *Cell Biol. Int.* 32(7) (2008) 715.
7. M.W. Dewhirst, C.T. Lee, K.A. Ashcraft. The future of biology in driving the field of hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia* 32(1) (2016) 4.
8. Y. Yorozu et al. Electron spectroscopy studies on magneto-optical media and plastic substrate interface. *IEEE Transl. J. Magn. Japan* 2(8) (1987) 740.
9. Introduction to COMSOL Multiphysics. Version COMSOL 5.4. (COMSOL Group, 2018) 216 p.
10. A.G. Losev et al. Problems of measurement and modeling of thermal and radiation fields in biological tissues: analysis of microwave thermometry data. *Vesti Volgogradskogo Gosudarstvennogo Universiteta* 6 (2015) 31. (Rus)
11. F. Bardati, S. Iudicello. Modeling the visibility of breast malignancy by a microwave radiometer. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55(1) (2008) 214.
12. A. Loboda et al. Efficacy of combination neoadjuvant chemotherapy and regional inductive moderate hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 19 (2020) 1533033820963599.
13. A.I. Costin et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 59(4) (2018) 1033.

Надійшла/Received 17.11.2020