

• 综述 •

脑部恶性肿瘤热消融治疗的现状研究*

廖继芬 综述, 卢漫[△] 审校

637000 四川 南充, 川北医学院 医学影像学院(廖继芬、卢漫); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 超声医学中心(卢漫)

[摘要] 恶性脑肿瘤极具侵袭性, 尽管随着医学的发展, 恶性脑肿瘤已经有了很多种标准治疗方法, 如手术、放疗和化疗等, 但患者的平均生存时间仍然很短。热消融作为一种新兴的脑肿瘤治疗方式, 目前正在动物实验和人类的临床治疗中证明其有效性和优越性。随着影像学发展, 融合成像导航的热消融治疗作为更前沿的脑肿瘤的新兴治疗手段, 因其术前肿瘤定位、术中融合成像引导消融位置较深或不宜手术切除的脑肿瘤及消融引发积极免疫等优势, 在恶性脑肿瘤治疗领域中得到广泛研究。在本综述中, 我们主要总结几种主要的恶性脑肿瘤热消融方法的发展及现状。

[关键词] 恶性脑肿瘤; 热消融治疗; 影像引导

[中图分类号] R739.41; R730.5 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.014

引文格式: Liao JF, Lu M. Current status of thermal ablation for malignant brain tumors: A review [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 537-541. [廖继芬, 卢漫. 脑部恶性肿瘤热消融治疗的现状研究 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(6): 537-541.]

Current Status of Thermal Ablation for Malignant Brain Tumors: A Review

Liao Jifen, Lu Man

School of Medical Imaging, North Sichuan Medical College, Nanchong 737000, Sichuan, China (Liao Jifen, Lu Man); Medical Ultrasound Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Lu Man)

Corresponding author: Lu Man, E-mail: graceof@163.com

This study was supported by grants from Chengdu Science and Technology Bureau (NO. 2018-YF05-01445-SN).

[Abstract] Malignant brain tumors are extremely aggressive. Despite medical advances in standard treatments for brain tumors such as surgery, radiation therapy, chemotherapy, and a combination of these treatments, the mean survival time of patients is still very short. Thermal ablation, as a new treatment method for brain tumors, has been proved effective and superior in animal experiments and clinical treatment for humans. With the development of medical imaging, the thermal ablation navigated by fusion imaging as a more frontier treatment for brain tumors has been widely studied in the field of malignant brain tumor treatment because of its advantages such as preoperative tumor localization, intraoperative fusion imaging-guided ablation of deep located or inoperable brain tumors, and positive immune responses to thermal ablation. In this review, we mainly review the development and status of thermal ablation for malignant brain tumors.

[Key words] Malignant brain tumor; Thermal ablation; Image-guided treatment

[收稿日期] 2019-11-28 [修回日期] 2020-02-14

[基金项目] * 成都市科技项目 - 重点研发支撑计划(编号: 2018-YF05-01445-SN)

[通讯作者] [△] 卢漫, E-mail: graceof@163.com

恶性脑肿瘤是中枢神经系统具有异质性的原发或者转移的颅内新生物, 极具侵袭性, 已成为我国居民常见恶性肿瘤之一, 其发病率在男性和女性中均位列前 10, 且患者生存率低^[1]。

恶性脑部肿瘤常见的治疗方法包括手术、放疗

和化疗,最主要的治疗方法为手术切除,但基于肉眼观察和经验的切除在肿瘤和周围正常脑组织鉴别方面存在局限性,无法定量实施精确的手术,术后常易复发。因肿瘤位置或其他原因不能手术的恶性脑肿瘤患者常使用放疗及化疗。放疗在脑肿瘤减瘤及抑制复发方面的疗效是得到公认的,但是放疗后如脑水肿、神经损伤甚至持续放疗后双重脑肿瘤等并发症,也是有目共睹的^[2-4]。由于血脑屏障的存在,化疗药物常不能到达颅内肿瘤靶向位置,因此化疗对恶性脑肿瘤的作用也不尽如人意。不能进行传统外科手术的恶性脑肿瘤患者如何最大程度地去除脑肿瘤并尽可能少地损伤肿瘤周围正常脑组织,成为恶性脑肿瘤治疗需要解决的难题,也亟待开发新的治疗方式。

在 20 世纪 70 年代,现代影像技术(如超声、CT、MRI 等)问世之后,发展起来的微创肿瘤灭活新技术,在临床得到了迅速推广和应用。融合成像引导的消融技术的出现是脑肿瘤治疗方式的一种革新。目前脑肿瘤消融方式主要是热消融,该技术以多种形式的物理因子为治疗源,通过能量转换,使肿瘤靶区温度迅速升高,达到或超过 60℃,诱导体内肿瘤组织发生凝固性坏死,对局部肿瘤起到原位灭活的治疗作用。对于瘤体位置较深或者复发不能手术的患者,热消融是一种有效的替代治疗方式。且热消融过程中温度的升高能暂时、局部地打开血脑屏障,增强化疗药物的效果并引起免疫系统的积极反应^[5]。MRI 术中实时测温技术的出现,也使得热消融治疗更加安全^[6-8]。术中融合成像的引导,使手术的安全性和有效性大大提高。这使得脑肿瘤的热消融方式日渐多样。现就影像引导下脑肿瘤的主要热消融治疗方法展开讨论:

1 射频/微波消融

射频消融和微波消融的原理均是利用电磁波来诱导高热,用高温诱导目标区域的肿瘤细胞变性坏死。射频消融是集束点击射频电极发出高频射频波,激发组织细胞进行等离子震荡从而产生高温。而微波消融技术是通过释放的微波磁场使周围分子高速旋转运动并摩擦升温。

射频消融是目前最流行和研究最广泛的热消融方式,而微波消融正被迅速着重研究并开发应用于临床。近年来,多种影像方法(包括 MRI、CT、超声及 MRI 与术中实时超声的融合成像)引导的微波及射频消融已经广泛应用于肝癌、肺癌、骨肿瘤及肾肿

瘤的治疗并取得了一定的疗效^[9-14]。在脑肿瘤治疗方面,20 世纪 80 年代和 90 年代进行了一些有希望的临床试验^[15-16],将微波或射频热疗与放射治疗结合起来,但是由于无法精确控制深部组织区域的加热位置及加热时所产生的消融区域形状,目前这两种技术在脑肿瘤治疗领域多处于临床前实验阶段,临床实践较少。2002 年, Miao 等^[17]用兔子进行了磁共振引导下脑肿瘤射频消融的影像组织学评价实验,12 只荷瘤实验兔中的 6 只脑肿瘤被根除,其中 3 只生存时间超过 3 个月。2012 年,王立淑等^[18]进行了超声引导下扩大微波消融活体犬脑组织安全性和可行性的实验研究,对 20 只家犬的 37 个病灶进行了超声引导下微波消融,实验研究结果初步表明,在 20w × 60s ~ 40w × 150s 时间功率组合范围内,消融灶随微波输出功率及消融时间增加而消融范围增大,在此时间功率组合范围内增加脑组织微波消融范围安全、可行。2019 年, Ramírez 等^[19]对 12 位患者的脑肿瘤或颅底肿瘤实施了超声引导下的微波消融治疗,在一个或两个疗程中,所有肿瘤都进行了全部或部分消融,实现的病灶切除率为 75.4%,其中两例出现并发症:术后第 3 同侧颅神经暂时性麻痹及经口消融时的唇部烧伤。与射频消融相比,微波消融可提供更大的消融范围,更短的治疗时间,更彻底的肿瘤杀伤效应。微波消融也较少受到灌注介导的热沉效应的影响,这有助于治疗血液供应丰富的肿瘤。但在恶性脑肿瘤消融术中,消融针如何在损伤最小的情况下精准到达靶向位置,是这两种治疗方法在向临床转化中必须解决的难题。

2 激光

激光间质热疗于 1983 年由 Bown 提出,由立体定向技术将激光光头准确定位于肿瘤组织中,利用激光的光热效应杀死肿瘤细胞^[20],它是目前为止唯一广泛应用于临床的脑肿瘤热消融方法。由 Sugiyama 等^[21]于 1990 年首次应用于脑部肿瘤的治疗,5 例原发或转移脑肿瘤的患者接受了使用 CT-立体定向技术的激光消融。这些患者的脑肿瘤在 CT 扫描上消失,患者最长随访时间 31 个月,5 例患者中有 3 例存活,无复发,2 例死于原发疾病。但是,有研究标明激光在单独使用时,热消融区边缘处的少数细胞能够存活下来并且复制,这就增加了复发的风险^[22]。所以现在很多激光消融治疗是以复合方式出现, Wright 等^[23]创造了对体积大且传统手术方法难以接近的脑肿瘤在 CT 引导下立体定向激光消融

之后再微创经鞘膜切除的新技术,10 名患者接受了治疗,肿瘤体积中位值为 38.0 cm^3 (范围 $10.6 \sim 77.7 \text{ cm}^3$), 术后经强化 CT 证实肿瘤的切除范围中位值为 92% (范围为 84% ~ 100%), 术后随访表明: 平均无进展生存时间为 280 天, 总生存时长中位值为 482 天。而 Fan 等^[24] 在体外小鼠模型中实现了生物发光成像和双光子显微镜 (two-photon microscopy, TPM) 引导激光消融治疗脑胶质瘤, 具体方法为用生物荧光成像技术 (bioluminescence imaging, BLI) 指定手术烧灼路线和边界, 术后用 TPM 对 GBM 细胞进行了成像, 以显示体内激光消融区。实验结果证明在 BLI 的指导下, 激光烧灼的精度达到毫米以下水平, 切除率达到 99% 以上。将组织病理学切片与 TPM 图像进行比较, 图像高度重合。这一临床前研究使激光治疗脑肿瘤的精准度大大提高。以上学者的研究成果可以在很大程度上提升 ILTT 治疗后肿瘤激光热疗区边缘的细胞有效灭活问题。

3 高强度聚焦超声 (high-intensity focused ultrasound, HIFU)

HIFU 是目前唯一真正意义上的非侵入性脑部恶性肿瘤热消融方法。HIFU 的主要原理是利用超声波的透射性, 将体外较低能量超声波聚焦于体内深部肿瘤病灶, 通过聚焦区高能超声产生的瞬态高温效应和空化效应杀死肿瘤细胞^[25]。因该方法具有良好的定向性、穿透性和可控性, 及 HIFU 还能瞬时打开血脑屏障, 增加靶向脑肿瘤药物通过, 在肿瘤消融治疗中, 具有良好的应用前景。

已报道的治疗肿瘤种类有肝癌、骨肿瘤、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等^[25], 国内外多名学者的研究也表明磁共振引导下的脑肿瘤 HIFU 消融是可靠且安全的^[25-26]。2014 年瑞士学者 Coluccia 等^[27] 采用磁共振引导的 HIFU 介导的热消融术治疗丘脑和下丘脑区域复发性胶质母细胞瘤, 平均体积为 6.5 mL 。术前对侧偏瘫从运动 3/5 级改善到术后 4/5 级, 治疗后无任何不良反应。在术后 5 天, 在 T1 加权图像上的超声肿瘤组织中发现非增强区域, 这种效应持续了 21 天的随访期。近年来, HIFU 作为脑肿瘤的一种无创治疗模式也吸引了越来越多学者的注意, 在 Jacquelyn 等^[28] 的研究中, 前期动物实验优化之后, 在机器人辅助的磁共振引导下对 6 头实验猪实施了 7 次磁共振引导下的间质 HIFU 消融术。术后两周, 存活下来的 2 头猪除有穿透路径上的轻度灼伤之外, 没有严重的神经损伤症状, 术中及术后

的影像学检查与组织学检查有相关性。这些临床及动物研究使得 HIFU 作为一种脑肿瘤传统手术的替代治疗方式稳步发展。但是, 由于穿透路径上的颅骨及其它软组织会吸收超声束的能量并产生热效应, 在 HIFU 治疗脑肿瘤的过程中, 每隔几分钟的时间就需要进行降温, 这导致了 HIFU 治疗时间长, 及患者需要长时间保持同一治疗体位, 这些原因造成一部分患者不耐受。HIFU 是通过多束较弱的超声源汇聚成为高能量的焦域, 因超声束具有空化效应, 当 HIFU 治疗脑肿瘤时, 超声束穿过脑实质, 可能导致多路径损伤及空化诱导的致命性颅内大出血。且在不移除颅骨的情况下, 热消融时颅内压可能极度升高并引发脑疝。以上问题是 HIFU 技术治疗恶性脑肿瘤的局限所在。

4 磁性纳米粒子

目前, 纳米医学使用纳米粒子和纳米复合材料结合热疗法, 在提高肿瘤治疗的效果方面提供了巨大的前景和新的机遇。研究者们采用不同的制备方法得到了不同材质和结构的纳米材料, 使纳米微粒的作用从单一走向复合, 大大提高了光热性能、药物携带性能、靶向性等, 从而能更好地应用于发热、成像、治疗等不同领域中^[29-32]。其中磁性纳米粒子是一种广泛应用的纳米材料类型, 其尺寸范围在 $1 \sim 100 \text{ nm}$ 之间。磁性纳米粒子对肿瘤的热消融是利用金属微粒在交变的磁场中振动发热, 局部产生高温达到对组织细胞的杀伤作用的原理。在 Landeghem 等^[33] 的初步临床研究中, 3 例患者因脑胶质瘤接受了多通道注入纳米铁粒子, 然后在交变磁场中对脑肿瘤热消融, 术后患者生存时长分别为 14 天、2.1 月及 7.9 月, 患者的尸检报告没有显示有害的聚集体或反应 (包括肉瘤肿瘤、无菌脓肿或异物巨细胞反应), 这说明磁性纳米粒注入体内并不会引起身体的有害反应。Yi 等^[34] 的实验表明高温条件下, 磁性纳米粒能够杀死脑肿瘤细胞并使肿瘤体积缩小: 对 10 只脑肿瘤模型大鼠进行磁共振引导下注入磁性纳米粒子, 然后在交变磁场中进行热消融, 每一只大鼠均接受 3 个疗程的热疗, 在整个过程中, 只有 6 只大鼠存活了 3 周。治疗后的 6 只大鼠的活动性和食欲增强。核磁共振检查显示肿瘤体不同程度缩小, 脑积水减轻, 中线移位减少。在脑肿瘤之外的实验中, Jiang 等^[35] 以前列腺癌的小鼠模型实验证明, 掺杂钆的氧化铁纳米粒子 (the gadolinium-doped iron oxide nanoparticles, GdIONP) 在磁场诱导热疗结

合放疗的基础上,还能破坏血管和改善氧合而增加肿瘤反应,在该实验中作者开发了具有超顺磁性和比报道的 Fe_3O_4 的比吸收率值高 4 倍的 GdIONP,治疗后的免疫组织化学染色显示联合热疗后肿瘤缺氧区减少,血管破裂,肿瘤广泛坏死。这些结果表明,GdIONP 介导的热疗可以通过其在高温消融(温度大于 45°C)和轻度温度热疗(温度在 $39 \sim 42^\circ\text{C}$ 之间)的双重功能介导的复氧来提高对肿瘤的疗效。这为脑肿瘤的纳米粒子热疗提示了新的方向。但是如何将磁性纳米粒浓聚于靶点,仍然是这一方法的难点。将磁性纳米粒直接注入肿瘤靶区的局限之处在于:注入的制剂并不会平均分布于肿瘤而是集中在注入的区域。所以,要求在整个肿瘤区多点注入磁性液体,及缺乏对肿瘤靶向运输的非侵入性的方法,是目前这种治疗的主要限制。

5 总 结

综上所述,几种主要的恶性脑肿瘤热消融方法,不仅可对脑肿瘤细胞有直接的杀伤作用,其消融过程中的细胞坏死产物还可诱发重要的免疫学应答,带来治疗效益,也可能由此产生新型癌症免疫治疗方法。磁共振与术中实时超声融合成像引导的脑肿瘤热消融因其微创性及精准性成为脑部肿瘤富有前景的治疗方式,而 MRI 实时测温的应用,更大程度地减轻了对肿瘤周围正常脑组织的影响。并且温度升高能暂时性地打开血脑屏障,还有若干潜在的有益于免疫治疗的作用。或许不久的将来,多模态融合成像引导的脑肿瘤热消融技术会转化为脑肿瘤临床的主要治疗方式之一。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [2] Kim MS, Park SH, Park ES, et al. Quantitative analysis in peritumoral volumes of brain metastases treated with stereotactic radiotherapy[J]. J Neuroradiol,2018,45(5):310-315.
- [3] Todorova PK, Fletcher-Sananikone E, Mukherjee B, et al. Radiation-induced DNA damage cooperates with heterozygosity of TP53 and PTEN to generate high-grade gliomas[J]. Cancer Res,2019,79(14):3749-3761.
- [4] 中国放射性脑损伤多学科协作组,中国医师协会神经内科分会脑与脊髓损害专业委员会. 放射性脑损伤诊治中国专家共识[J]. 中华神经医学杂志,2019,18(6):541-549.
- [5] Slovak R, Ludwig JM, Gettinger SN, et al. Immuno-thermal ablations - boosting the anticancer immune response[J]. J Immunother Cancer,2017,5(1):15-78.
- [6] 丁炎,吴鹏西. MRI 无创测温技术在高强度聚焦超声治疗肿瘤中的应用[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(33):4316-4318.
- [7] 樊华,邹建中,王芷龙,等. MRI 监控高强度聚焦超声辐照升温的有效性和准确性研究[J]. 临床超声医学杂志,2010,12(3):148-151.
- [8] Nathan MD, Tempany CM, Fennessy FM, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-based thermometry and thermal dosimetry during focused ultrasound thermal ablation[J]. Radiology,2006,240(1):263-272.
- [9] Serra C, Cucchetti A, Felicani C, et al. Assessment of radiofrequency ablation efficacy for hepatocellular carcinoma by histology and pretransplant radiology[J]. Liver Transplant,2019,25(1):88-97.
- [10] Beyer T, van Rijswijk CSP, Villagrán JM, et al. European multi-centre study on technical success and long-term clinical outcome of radiofrequency ablation for the treatment of spinal osteoid osteomas and osteoblastomas[J]. Neuroradiology,2019,61(8):935-942.
- [11] Marshall HR, Shakeri S, Hosseiny M, et al. Long-Term survival after percutaneous radiofrequency ablation of pathologically proven renal cell carcinoma in 100 patients[J]. J Vasc Interv Radiol,2020,31(1):15-24.
- [12] Das SK, Huang Y, Li B, et al. Comparing cryoablation and microwave ablation for the treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett,2020,19(1):1031-1041.
- [13] Wu MH, Xiao LF, Yan FF, et al. Use of percutaneous microwave ablation for the treatment of bone tumors: A retrospective study of clinical outcomes in 47 patients[J]. Cancer Imaging,2019,19(1):87.
- [14] Lin ZY, Chen J, Yan Y, et al. Microwave ablation of hepatic malignant tumors using 1.5T MRI guidance and monitoring: Feasibility and preliminary clinical experience[J]. Int J Hyperthermia,2019,36(1):1216-1222.
- [15] Saleman M, Samaras GM. Interstitial microwave hyperthermia for brain tumors. Results of a phase-I clinical trial[J]. J Neurooncol,1983,1(3):225-236.
- [16] Ryan TP, Trembly BS, Roberts DW, et al. Brain hyperthermia: I. interstitial microwave antenna array techniques—the Dartmouth

- experience[J]. *Int J Radiat Oncol*, 1994, 29(5) : 1065-1078.
- [17] Miao Y, Ni YC, Yu J, et al. Evaluation of radiofrequency ablation as an alternative for the treatment of brain tumor in rabbits [J]. *J Neurooncol*, 2002, 56(2) : 119-126.
- [18] 王立淑, 何文, 程令刚, 等. 超声引导下扩大微波消融活体犬脑组织安全性和可行性的实验研究[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2012, 9(1) : 77-81.
- [19] Ramírez A, Rodríguez P, Gutiérrez SE, et al. Preliminary experience in the management of brain and skull-base tumors with microwave ablation; feasibility guided by ultrasound, report from 23 cases[J]. *Surg Neurol Int*, 2019, 10 : 17.
- [20] Bown SG. Phototherapy in tumors[J]. *World J Surg*, 1983, 7(6) : 700-709.
- [21] Sugiyama K, Sakai T, Fujishima I, et al. Stereotactic interstitial laser-hyperthermia using Nd-YAG laser[J]. *Stereot Funct Neuros*, 1990, 54-55 : 501-505.
- [22] Paul Christian S, Volker A, Christoph B, et al. Effects of laser-induced thermotherapy (LITT) on proliferation and apoptosis of glioma cells in rat brain transplantation tumors[J]. *Lasers Surg Med*, 2002, 30(3) : 227-232.
- [23] Wright J, Chugh J, Wright CH, et al. Laser interstitial thermal therapy followed by minimal-access transsulcal resection for the treatment of large and difficult to access brain tumors[J]. *Neurosurg Focus*, 2016, 41(4) : E14.
- [24] Fan Y, Sun Y, Chang W, et al. Bioluminescence imaging and two-photon microscopy guided laser ablation of GBM decreases tumor burden[J]. *Theranostics*, 2018, 8(15) : 4072-4085.
- [25] Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, et al. Clinical application of high-intensity focused ultrasound in cancer therapy [J]. *J Cancer*, 2016, 7(3) : 225-231.
- [26] Macdonell J, Patel N, Rubino S, et al. Magnetic resonance-guided interstitial high-intensity focused ultrasound for brain tumor ablation[J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(2) : E11.
- [27] Coluccia D, Fandino J, Schwyzer L, et al. First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focused ultrasound [J]. *J Ther Ultrasound*, 2014, 2(1) : 17-24.
- [28] Jacquelyn MD, Niravkumar P, Gregory F, et al. Robotic assisted MRI-guided interventional interstitial MR-guided focused ultrasound ablation in a swine model[J]. *Neurosurgery*, 2019, 5(5) : 1138-1148.
- [29] Liu QM, Song LW, Chen S, et al. A superparamagnetic polymerosome with extremely high T2 relaxivity for MRI and cancer-targeted drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2017, 114 : 23-33.
- [30] Huang KW, Chieh JJ, Yeh CK, et al. Ultrasound-induced magnetic imaging of tumors targeted by biofunctional magnetic nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(3) : 3030-3037.
- [31] Sato I, Umamura M, Mitsudo K, et al. Simultaneous hyperthermia-chemotherapy with controlled drug delivery using single-drug nanoparticles[J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 24629.
- [32] 王浩, 张世文. 金纳米棒光热治疗肿瘤的生物安全性评估[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(10) : 935-939.
- [33] Landeghem FKHV, Maier-Hauff K, Jordan A, et al. Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(1) : 52-57.
- [34] Yi GQ, Gu B, Chen LK. The safety and efficacy of magnetic nano-iron hyperthermia therapy on rat brain glioma[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(3) : 2445-2449.
- [35] Jiang PS, Tsai HY, Drake P, et al. Gadolinium-doped iron oxide nanoparticles induced magnetic field hyperthermia combined with radiotherapy increases tumour response by vascular disruption and improved oxygenation[J]. *Int J Hyperthermia*, 2017, 33(7) : 770-778.