

РАСЧЕТ ЭФФЕКТИВНОГО ВРЕМЕНИ ЗАМОРАЖИВАНИЯ ПРИ КРИОХИРУРГИИ РАКА ЛЕГКОГО НА ОСНОВЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПО МЕТОДУ ГОДУНОВА

DOI: 10.17691/stm2016.8.1.07

УДК 615.832.9:616.24–006.6:519.8

Поступила 24.12.2015 г.

Т.Г. Котова, к.м.н., научный сотрудник^{1,2};В.И. Коченов, д.м.н., старший научный сотрудник кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии¹; директор²;С.Н. Цыбусов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, проректор по учебной работе¹;Д.Ю. Мадай, д.м.н., профессор, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета стоматологии и медицинских технологий³;А.В. Гурин, хирург, онколог клинико-диагностического отделения⁴¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;²Научный клинический центр медицинской криологии «онКолор», Н. Новгород, 603057, ул. Бекетова, 4а;³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., 7–9;⁴НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, п. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, ул. Ленинградская, 68

Представлены результаты моделирования криохирургии рака легкого с использованием численных решений уравнения энтальпии по методу Годунова. С целью совершенствования процедуры криодеструкции были успешно выполнены расчеты эффективного времени замораживания с учетом процесса изменения шарика льда, покрывающего участок опухоли. Геометрические параметры преобразования шарика льда получены путем расчетов распределения температуры и положения границ раздела в биологической ткани. Математические процедуры криохирургии описываются уравнениями теплопроводности в твердой и жидкой фазах. Численные результаты для одномерного случая проверены сравнением с точным решением. При двумерном моделировании эффективное время криовоздействия, которое соответствует времени замораживания всех участков раковой опухоли, получено путем расчета площади формирования шариков льда, покрывающей весь участок опухоли. Результаты позволяют устанавливать эффективное время криохирургической процедуры при раке легкого. Знание распределения температуры и положения границы раздела в биологической ткани дает возможность криохирургу завершить процедуру в определенном интервале времени, чтобы свести к минимуму повреждение здоровой ткани и максимально разрушить участок раковых клеток. Использование моделирования позволяет более эффективно и качественно выполнять планирование криохирургического воздействия при раке легкого.

Ключевые слова: криохирургия; рак легкого; метод Годунова; моделирование процедуры криохирургии.

Как цитировать: Kotova T.G., Kochenov V.I., Tsybusov S.N., Madai D.Y., Gurin A.V. Calculation of effective freezing time in lung cancer cryosurgery based on godunov simulation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(1): 48–54, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.07>.

English

Calculation of Effective Freezing Time in Lung Cancer Cryosurgery Based on Godunov Simulation

T.G. Kotova, MD, PhD, Researcher^{1,2};V.I. Kochenov, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy¹; Director²;S.N. Tsybusov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Vice-Rector for Academic Affairs¹;D.Y. Madai, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Faculty of Dentistry and Medical Technology³;A.V. Gurin, Surgeon, Oncologist, Clinical and Diagnostic Department⁴

Для контактов: Котова Татьяна Геннадьевна, e-mail: 261126.79@mail.ru

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²Scientific Clinical Center Medical Cryology "onKolor", 4a Beketova St., Nizhny Novgorod, 603057, Russian Federation;

³Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation;

⁴Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Village, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

There have been presented the results of lung cancer cryosurgery simulation using numerical solutions of enthalpy equation according to Godunov method. For the cryodestruction improvement purposes we successfully calculated the effective freezing time taking into account the evolution of an ice ball covering the tumor area. Geometrical transformation parameters of an ice ball have been measured by calculating the temperature distribution and the interface position in biological tissue. Mathematical cryosurgical procedures are described by heat transfer equations in solid and liquid phases. Numerical results for one-dimensional case were verified by comparing with exact solutions. In two-dimensional modeling an effective cryotherapy time, which corresponds to freezing time of all tumor parts, was calculated as the area of forming ice balls covering all tumor region. The findings enable to set the effective time of a cryosurgical procedure in lung cancer. The knowledge of temperature distribution and interface position in biological tissue offers an opportunity to a cryosurgeon to finish the procedure within a certain time period to minimize the healthy tissue damage and destroy tumor cells to the maximum. Simulation application enables to schedule cryotherapy in lung cancer more effectively and to a good quality.

Key words: cryosurgery; lung cancer; Godunov method; cryosurgery simulation.

Стандартным методом лечения немелкоклеточного рака легких I и II стадии и операбельных форм IIIA–IIIB стадии является хирургический в объеме лоб-, билоб- или пневмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. В настоящее время в операбельных случаях изучается эффективность проведения как неoadъювантной, так и адъювантной химиотерапии. В неоперабельных случаях методом выбора считается проведение лучевой терапии. В IV стадии таким методом выбора служит паллиативная химиотерапия. Лечение мелкоклеточного рака легких заключается в различных комбинациях химио- и лучевой терапии. Хирургический метод рассматривается как компонент комплексного лечения у пациентов с I и II стадией заболевания [1].

Криохирurgia является одним из хирургических методов, при котором для разрушения раковых клеток применяют экстремально низкие температуры. В последние годы разработаны криохирургические процедуры для лечения сложных форм рака, таких как рак мозга, легких, молочной железы, предстательной железы, почек и печени. Воздействие на опухолевые клетки при использовании экстремально низких температур (жидкий азот с температурой -196°C) осуществляется посредством криозонда. Вследствие низких температур на участке вокруг криозонда формируется шарик льда, который непрерывно замораживает раковые клетки. В результате криовоздействия биологическая ткань разделяется на две области: область твердого вещества и жидкости. Замороженные раковые клетки повреждаются, если их температура ниже -30°C [2]. Цель данной процедуры заключается в том, чтобы нанести максимальный ущерб клеткам злокачественной опухоли при минимальном ущербе для окружающей здоровой ткани.

Трудности криохирουργии связаны с необходимос-

тью сведения к минимуму повреждения здоровой ткани, что обусловило активные исследования процесса замораживания в ходе криохирургической процедуры с помощью компьютерного моделирования. R. Wan и соавт. [3] продемонстрировали процесс изменения шарика льда в ходе криохирургической процедуры, используя модель его анализа методом конечных элементов. Аналогичный численный метод был также использован в работе [4] для моделирования криохирουργии предстательной железы с рассмотрением аспектов термического стресса. Кроме того, M.R. Rossi и соавт. [5, 6] разработали эффективный численный метод автоматизированного планирования для криохирουργии. Другие примеры моделирования в криохирουργии можно найти в работах J. Shi и G. Zhao [7, 8]. Однако во всех этих моделях не учитывалось эффективное время замораживания, несмотря на то, что фактор времени является важным моментом для достижения успеха в процедурах криохирουργии.

Цель исследования — определить эффективное время замораживания при криохирουργии рака легкого путем моделирования положения границы раздела, полученной от распределения температур, с помощью исследования процесса изменения шарика льда.

Процессы криохирουργии математически моделируются в виде уравнений теплопроводности в твердой и жидкой фазах, где граница раздела между двумя фазами подчиняется условию Стефана. В частности, уравнение теплопроводности в жидкой фазе представлено уравнением Пеннеса для переноса биотепла [9–11]. Вследствие сложности решения уравнения переформулированы в виде уравнений энергии (энтальпии). Преимущество использования формулировки расчета энтальпии состоит в том, что основные уравнения остаются неизменными, независимо от того, в какой фазе они применяются — жидкой или твердой, поэтому для

их решения можно легко применять стандартные численные схемы, такие как метод Годунова [12, 13].

Математический аппарат моделирования

Исследуемая область Ω является участком ткани, занятой здоровыми и раковыми клетками, которые исходно находятся в жидкой фазе. Когда начинается замораживание раковых клеток, происходит смена фазы с жидкого состояния на твердое.

Пусть Ω_S и Ω_L являются областью твердой и жидкой фазы соответственно, а Γ — четкая и плавная граница раздела, отделяющая области твердого и жидкого состояния. Предположим, что $T(x,t)$ — температура в положении $x=(x,y) \in R_2$ и времени t . В замороженной области (твердая фаза) уравнение теплопроводности может быть выражено следующим образом:

$$\rho_S c_S \frac{\partial T(x,t)}{\partial t} = k_S \left(\frac{\partial^2 T(x,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T(x,t)}{\partial y^2} \right), \quad x \in \Omega_S, \quad (1)$$

где ρ_S , c_S и k_S — плотность, удельная теплоемкость и теплопроводность замороженной ткани соответственно.

Однако в незамороженной области (жидкая фаза) вследствие перфузии крови и процесса метаболизма уравнение теплопроводности можно записать в виде уравнения переноса биотепла, т.е.

$$\rho_L c_L \frac{\partial T(x,t)}{\partial t} = k_L \left(\frac{\partial^2 T(x,t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T(x,t)}{\partial y^2} \right) + \omega_b \rho_b c_b [T_b - T(x,t)] + Q_m, \quad x \in \Omega_L, \quad (2)$$

где ρ_L , c_L и k_L — плотность, удельная теплоемкость и теплопроводность незамороженной ткани соответственно; ω_b , ρ_b , c_b и T_b — перфузия, плотность, удельная теплоемкость и температура крови соответственно, Q_m — метаболическое тепловыделение. Аналитические исследования переноса биотепла описаны в литературе [12, 13]. В данном исследовании принято, что $\rho_S = \rho_L = \rho$, поэтому в процессе замораживания не происходит расширения объема.

Условие положения границы раздела соответствует условию Стефана:

$$\rho L v_n = -k_L \frac{\partial T(x^+,t)}{\partial n} + k_S \frac{\partial T(x^-,t)}{\partial n}, \quad x \in \Gamma, \quad (3)$$

где L — скрытая теплота, v_n и n — нормальная составляющая скорости и исходящий блок, перпендикулярный Γ , соответственно.

Кроме того, температура на поверхности раздела может быть записана в следующем виде:

$$T(x,t) = T_m, \quad x \in \Gamma, \quad (4)$$

где T_m — температура таяния.

Реализация метода Годунова

Поскольку положение границы раздела не известно и должно быть определено для каждого случая, чис-

ленное решение уравнений (1)–(4) является непрямым. Методика решения такой задачи будет заключаться в преобразовании уравнения теплопроводности областей твердого и жидкого состояния в уравнение энергии (энтальпии). В такой энтальпийной форме границу между твердой и жидкой фазами учитывать не обязательно, так что можно легко применить численную схему в терминах сохранения энергии, т.е. метод Годунова.

Предположим, что $E(x,t)$ обозначает энтальпию на единицу площади в положении x и момент времени t , тогда сумма явного и скрытого тепла составит:

$$E(x,t) = \begin{cases} \rho c_S (T(x,t) - T_m), & T(x,t) < T_m; \\ \rho c_L (T(x,t) - T_m) + \rho L, & T(x,t) > T_m, \end{cases} \quad (5)$$

где $T(x,t) < T_m$ и $T(x,t) > T_m$ — температуры твердой и жидкой фазы соответственно.

Пусть $0 \leq x \leq l_1$, $0 \leq y \leq l_2$ — двумерная область биологической ткани, в данном случае $l_1 = l_2 = 0,4$ м. Область $[0, l_1]$, $[0, l_2]$ разделена на подинтервалы M_1 и M_2 соответственно. Таким образом, мы получаем контрольные объемы M_1 и M_2 . Внутренний участок $V_{ij} = [x_{i-1/2}, x_{i+1/2}] \times [y_{j-1/2}, y_{j+1/2}]$ определяется как контрольный объем, где $x_{i-1/2}$ является узлом между x_{i-1} и x_i . Сохранение энергии в каждом контрольном объеме V_{ij} может быть выражено в виде

$$\int_{V_{ij}} [E(x,t+\Delta t) - E(x,t)] dA = \int_t^{t+\Delta t} \int_{\partial V_{ij}} -q_n dS dt, \quad (6)$$

где $E(x,t)$ — энтальпия на единицу площади; $-q_n$ — поток тепла в участок V_{ij} через его границу ∂V_{ij} , n — исходящий блок, перпендикулярный ∂V_{ij} .

Явная схема в двумерной области (6) на основе метода Годунова будет представлена как

$$\begin{aligned} E_{i,j}^{n+1} = & E_{i,j}^n + \frac{\Delta t}{\Delta x} [q_{i-1/2,j}^n - q_{i+1/2,j}^n] + \\ & + \frac{\Delta t}{\Delta y} [q_{i,j-1/2}^n - q_{i,j+1/2}^n] + \\ & + \Delta t \omega_b \rho_b c_b [T_b - T_{i,j}^n] + \Delta t Q_m, \end{aligned} \quad (7)$$

где

$$\begin{aligned} q_{i-1/2,j} &= \frac{T_{i-1,j} - T_{i,j}}{R_{i-1/2,j}}, \quad R_{i-1/2,j} = \frac{\Delta x}{2} \left(\frac{1}{k_{i-1,j}} + \frac{1}{k_{i,j}} \right); \\ q_{i,j-1/2} &= \frac{T_{i,j-1} - T_{i,j}}{R_{i,j-1/2}}, \quad R_{i,j-1/2} = \frac{\Delta y}{2} \left(\frac{1}{k_{i,j-1}} + \frac{1}{k_{i,j}} \right). \end{aligned}$$

Распределение температуры в раковых клетках и здоровых тканях получено из уравнения (5), где значения энтальпии в каждом контрольном объеме V_{ij} рассчитываются с помощью уравнения (7).

Верификация модели для одномерного случая

Точные решения уравнений (1)–(4) доступны для полубесконечных одномерных случаев, но без учета перфузии крови и метаболического теплообразования. Структура одномерных задач криохирургии мо-

жет быть описана следующим образом. Предположим, что $0 < x < \infty$ — полубесконечная область, которая первоначально находится в жидкой фазе при температуре $T_L > T_m$. При $x=0$ температура поддерживается на уровне $T_S < T_m$, так что замораживание начнется в направлении от левого к правому краю области при $0 < x < \Gamma(t)$, а $\Gamma < x < \infty$ — области твердой и жидкой фазы соответственно. Точными решениями данной задачи являются:

$$T(x, t) = \begin{cases} T_S + (T_m - T_S) \frac{\operatorname{erf}\left(\frac{x}{\sqrt{2\alpha_s t}}\right)}{\operatorname{erf}(\lambda)}, & 0 < x < \Gamma(t); \\ T_L - (T_L - T_m) \frac{\operatorname{erfc}\left(\frac{x}{\sqrt{2\alpha_L t}}\right)}{\operatorname{erfc}(\lambda\sqrt{\alpha_s/\alpha_L})}, & x > \Gamma(t) \end{cases} \quad (8)$$

и

$$\Gamma(t) = 2\lambda\sqrt{\alpha_s t}, \quad t > 0. \quad (9)$$

Термин erf обозначает интеграл вероятности ошибок, а параметр λ находят решением трансцендентного уравнения:

$$\frac{St_S}{\exp(\lambda^2)\operatorname{erf}(\lambda)} - \frac{St_L}{\exp(v^2\lambda^2)\operatorname{erf}(v\lambda)} = \lambda\sqrt{\pi}, \quad (10)$$

где

$$\alpha_s = \frac{k_s}{\rho c_s}; \quad \alpha_L = \frac{k_L}{\rho c_L}; \quad St_s = \frac{c_s(T_m - T_S)}{L};$$

$$St_L = \frac{c_L(T_L - T_m)}{L}; \quad v = \sqrt{\alpha_s/\alpha_L}.$$

Метод Годунова для одномерного случая представлен уравнением (7), но без двух последних членов в правой части. Численное решение температуры получено с использованием уравнения (5), при этом поло-

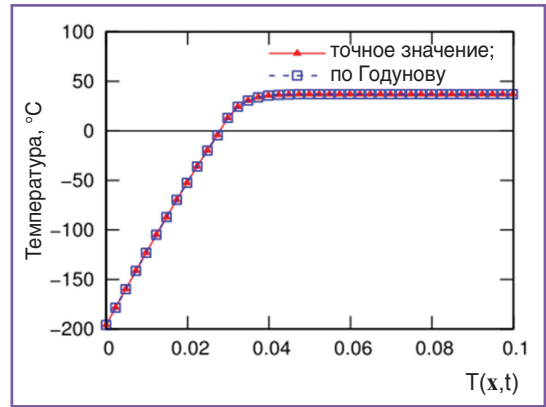


Рис. 1. Распределение температуры $T(x, t)$ для одномерного случая при $t=522,24$ с; рассчитано с использованием физических свойств (см. таблицы); $T_L=37^\circ\text{C}$; $T_S=-196^\circ\text{C}$; длина $l=0,1$ м; $\Delta x=0,1/320$

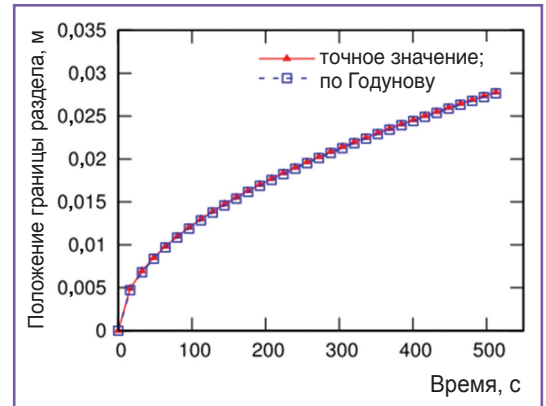


Рис. 2. Положение границы раздела $\Gamma(t)$ для одномерного случая с учетом времени; рассчитано с использованием физических свойств (см. таблицу); $T_L=37^\circ\text{C}$; $T_S=-196^\circ\text{C}$; длина $l=0,1$ м; $\Delta x=0,1/320$

Физические свойства тканей

Символ	Параметр	Значение	Единица измерения
c_s	Удельная теплоемкость замороженной опухолевой ткани легкого	1,23	кДж/кг/°C
c_L	Удельная теплоемкость незамороженной опухолевой ткани легкого	4,2	кДж/кг/°C
c_b	Удельная теплоемкость крови	3,64	кДж/кг/°C
k_s	Теплопроводность замороженной опухолевой ткани легкого	$2,25 \cdot 10^{-3}$	кДж/м/с/°C
k_L	Теплопроводность размороженной опухолевой ткани легкого	$0,55 \cdot 10^{-3}$	кДж/м/с/°C
T_m	Температура таяния	0	°C
L	Скрытая теплота	333	кДж/кг
ρ	Плотность опухолевой ткани легкого	1000	кг/м ³
ρ_b	Плотность крови	1000	кг/м ³
Q_m	Метаболическое теплообразование в опухоли	42	кДж/с/м ³
ω_b	Перфузия крови в опухоли	0,002	мл/с/мл
T_b	Температура крови	37	°C
T_0	Начальная температура	37	°C

жение поверхности раздела в момент времени t^n аппроксимируется:

$$\Gamma^n = x_{m-1/2} + (1 - \lambda_m^n) \Delta x. \quad (11)$$

Здесь m представляет собой индекс, при котором контрольный объем V_m содержит границу раздела, а λ_m^n — жидкая фракция, которая может быть выражена как:

$$\lambda_i^n = \begin{cases} 0, & E_i^n \leq 0 \text{ (твердая фракция);} \\ \frac{E_i^n}{\rho_L}, & 0 < E_i^n < \rho_L \text{ (граница раздела);} \\ 1, & E_i^n \geq \rho_L \text{ (жидкая фракция).} \end{cases} \quad (12)$$

На рис. 1 и 2 показано распределение температуры и положение границы раздела, которые вычислены с использованием метода Годунова, и сравнение их с точным решением [см. (7)–(12)].

Рисунки наглядно демонстрируют, что численная схема Годунова практически полностью совпадает с точным решением. Средняя ошибка распределения температуры и положение границы раздела (с привлечением физических свойств, см. таблицу) при $\Delta x = 0,1/320$ равны 1,76 и 0,013% соответственно.

Численное моделирование криохирургии рака легкого

Имитационные модели предназначены для того, чтобы помочь хирургу определить длительность проведения процедуры криохирургии рака легких, поскольку, как уже указывалось, фактор времени в этом случае чрезвычайно важен: он позволяет снизить риск повреждения здоровых тканей от замораживания. Покажем на примере произвольно выбранных геометрической формы и местоположения раковой опухоли в левом легком человека, как происходит расчет эффективного времени замораживания (рис. 3).

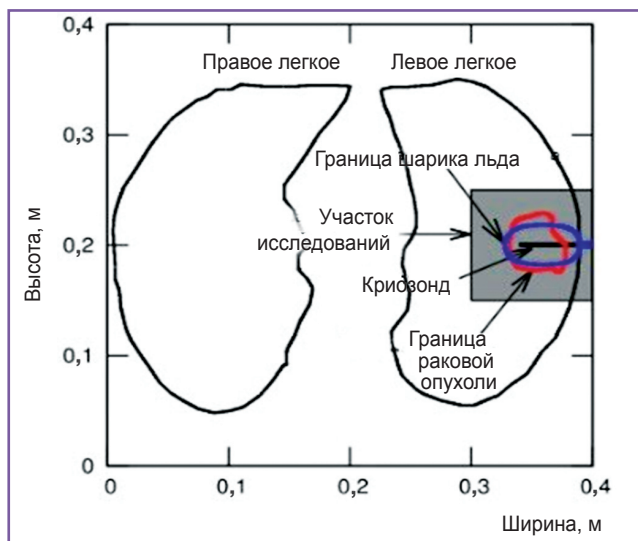


Рис. 3. Схема рака легкого, на которой выделен участок исследуемой процедуры криохирургии

Экстремально низкая температура (-196°C) подается через криозонд к раковым клеткам, которые изначально находятся в жидкой фазе при температуре 37°C . По мере понижения температуры ткани вокруг криозонда формируется шарик льда, который затем распространяется наружу от криозонда в раковые клетки и окружает их. К определенному моменту времени шарик льда покрывает все целевые участки. Считается, что эффективное время замораживания — это время, за которое все целевые участки, содержащие раковые клетки, будут заморожены.

Для того чтобы определить эффективное время замораживания, необходимо рассчитать площадь замороженных раковых клеток и здоровой ткани с учетом процесса изменения шарика льда. В моделировании процесса изменения геометрической формы шарика льда, покрывающего участок с опухолью, используются физические свойства, приведенные в таблице.

На рис. 4 показан процесс изменения шарика льда с процентным соотношением площади замороженных раковых клеток (FC) и замороженной здоровой ткани (FH) на исследованном участке (см. рис. 1).

Первоначально площадь участка раковой опухоли и левого легкого составляла $0,001899$ и $0,035359 \text{ м}^2$ соответственно. К моменту времени $t=14,11$ с шарик льда охватывает 26,11% площади раковых клеток и 0,18% площади здоровой ткани. Полное покрытие участка раковых клеток достигается к моменту времени $t=522,24$ с при площади покрытия замороженной здоровой ткани 4,06%. Следовательно, процедуру криохирургии следует остановить в момент времени $t=522,24$ с, чтобы предотвратить рост повреждения здоровых тканей.

Для регистрации температуры на схеме были выбраны шесть точек внутри и за пределами участка рака легкого (рис. 5).

Можно заметить, что точка 1, расположенная достаточно близко к криозонду, достигла заморозки в течение менее 7 с, тогда как точкам 2 и 3 для замерзания потребовалось 84 с. Через 522,24 с после начала процесса замораживания было завершено; температура в точках 1, 2 и 3 составила -140 , -103 и -67°C соответственно. Таким образом, раковые клетки вокруг этих трех точек были повреждены. В точке 4 произошло нежелательное замораживание здоровой ткани к моменту 331 с, и к концу времени экспозиции температура составила $\approx 19^\circ\text{C}$. Кроме того, можно отметить, что через 522,24 с в точках 5 и 6 замораживания не произошло. Это соответствует целям криохирургии: данные точки находятся за пределами участка раковой опухоли и поэтому не должны подвергаться заморозке.

Таким образом, первые три точки повреждены, а последние три точки имеют нормальную температуру здорового человека. Динамика температуры в этих шести точках представлена на рис. 6.

На рис. 7 показано распределение температуры в ходе процедуры криохирургии для нескольких моментов времени. При $t=522,24$ с практически все участки раковой опухоли имели температуру ниже -50°C , в результате чего все опухолевые клетки внутри этих участков были повреждены. Отчетливо видно положение

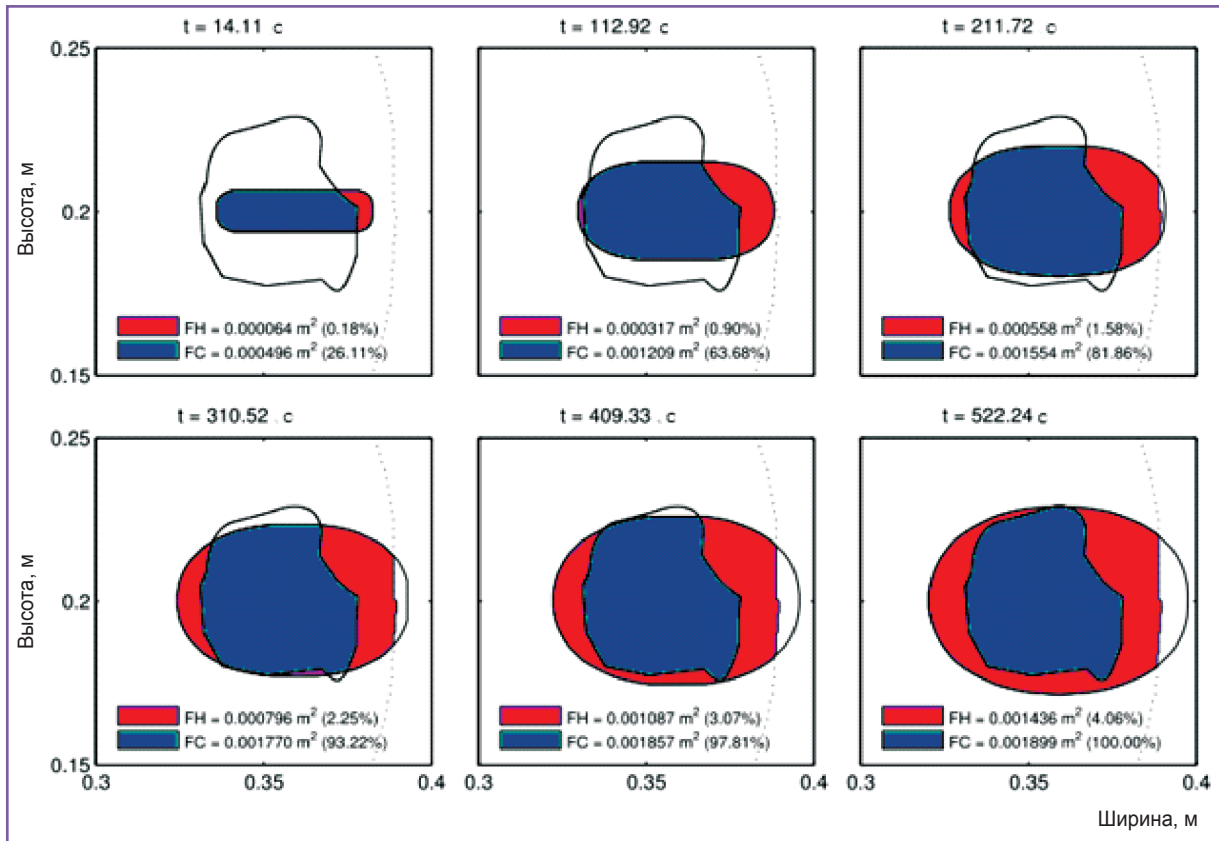


Рис. 4. Изменения шариков льда в процессе замораживания, с процентным соотношением площади замороженной здоровой ткани (FH) и площади замороженных раковых клеток (FC). Изображения даны в последовательности от верхнего левого к нижнему правому

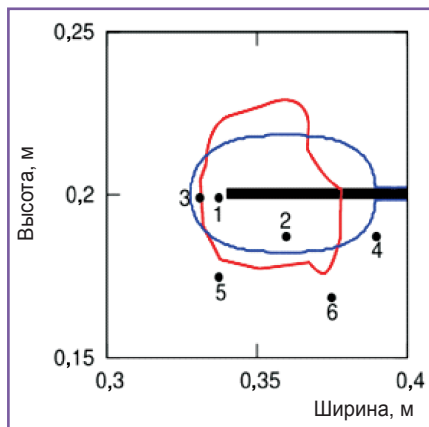


Рис. 5. Расположение шести выбранных точек с шариком льда на схеме исследуемого участка рака легкого

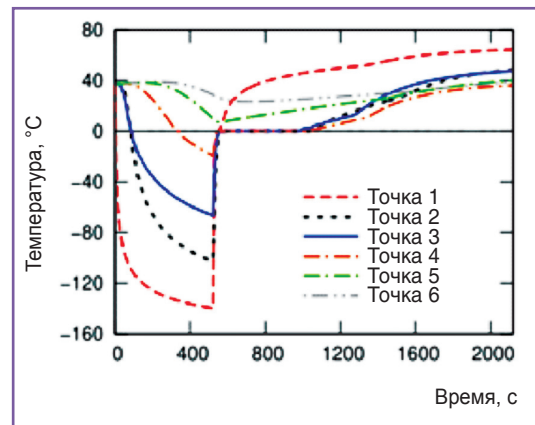


Рис. 6. Динамика температуры в шести выбранных точках в процессе процедуры замораживания

границы раздела, повторяющей геометрическую форму шарика льда.

Таким образом, в данной работе с целью исследования эффективного времени замораживания при проведении процедуры криохирургии рака легкого были успешно выполнены его расчеты с учетом процесса изменения шарика льда, покрывающего участок опухоли. Геометрические параметры преобразования шарика

льда получены путем изучения распределения температуры и положения границ раздела в биологической ткани. Установленное эффективное время процедуры криохирургии составило 8 мин 42 с. Это означает, что в аналогичных случаях рака легкого криохирургу следует завершить процедуру на данном интервале времени, чтобы предотвратить повреждение здоровой ткани. Знание распределения температуры и положения гра-

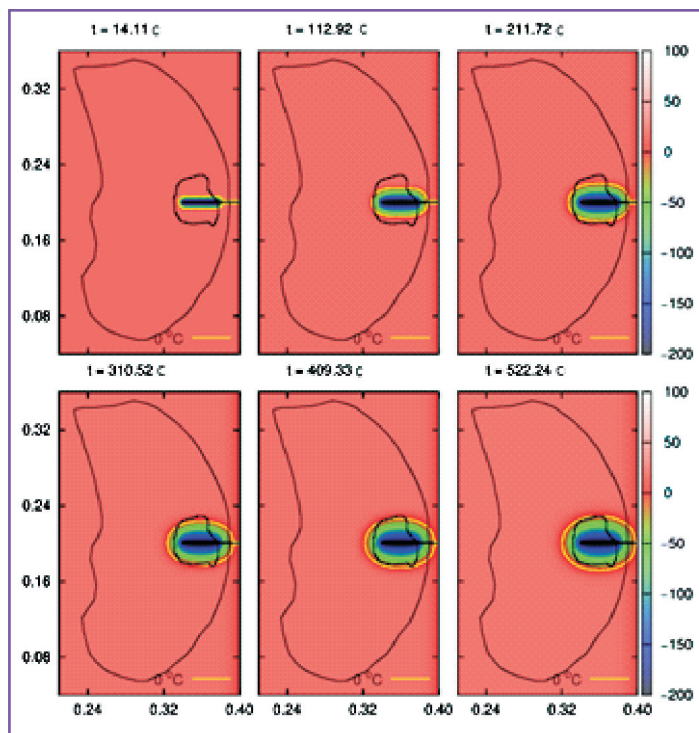


Рис. 7. Распределение температуры и положение границы раздела в ходе процедуры криохирургии. Изображения даны в последовательности от верхнего левого к нижнему правому

ницы раздела в биологической ткани позволит свести к минимуму повреждение здоровой ткани и максимально разрушить опухоль.

Заключение. Расчет эффективного времени замораживания и моделирование процедуры криохирургии на его основе позволяют более эффективно и качественно выполнять планирование криохирургического воздействия при раке легкого.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Справочник по онкологии. Под ред. Моисеенко В.М. СПб; 2008. *Spravochnik po onkologii* [Handbook of oncology]. Pod. red. Moiseenko V.M. [Moiseenko V.M. (editor)]. Saint Petersburg; 2008.
2. Kumar S., Katiyar V.K. Numerical study on phase change heat transfer during combined hyperthermia and cryosurgical

treatment of lung cancer. *Int J of Appl Math and Mech* 2007, 3(3): 1–17.

3. Wan R., Liu Z., Muldrew K., Rewcastle J. A finite element model for ice ball evolution in a multi-probe cryosurgery. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2003; 6(3): 197–208, <http://dx.doi.org/10.1080/1025584031000151185>.

4. Yang B., Wan R.G., Muldrew K.B., Donnelly B.J. A finite element model for cryosurgery with coupled phase change and thermal stress aspects. *Finite Elem Anal Des* 2008; 44(5): 288–297, <http://dx.doi.org/10.1016/j.finel.2007.11.014>.

5. Rossi M.R., Tanaka D., Shimada K., Rabin Y. An efficient numerical technique for bioheat simulations and its application to computerized cryosurgery planning. *Comput Methods Programs Biomed* 2007; 85(1): 41–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2006.09.014>.

6. Rossi M.R., Tanaka D., Shimada K., Rabin Y. Computerized planning of cryosurgery using bubble packing: an experimental validation on a phantom material. *International Journal of Heat and Mass Transfer* 2008; 51(23–24): 5671–5678, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2008.04.045>.

7. Shi J., Chen Z., Shi M. Simulation of heat transfer of biological tissue during cryosurgery based on vascular trees. *Applied Thermal Engineering* 2009; 29(8–9): 1792–1798, <http://dx.doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2008.08.014>.

8. Zhao G., Zhang H.-F., Guo X.-J., Luo D.-W., Gao D.-Y. Effect of blood flow and metabolism on multidimensional heat transfer during cryosurgery. *Med Eng Phys* 2007; 29(2): 205–215, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.03.005>.

9. Shih T.-C., Yuan P., Lin W.-L., Kou H.-S. Analytical analysis of the Pennes bioheat transfer equation with sinusoidal heat flux condition on skin surface. *Med Eng Phys* 2007; 29(9): 946–953, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.10.008>.

10. Chua K.J., Chou S.K., Ho J.C. An analytical study on the thermal effects of cryosurgery on selective cell destruction. *J Biomech* 2007; 40(1): 100–116, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.11.005>.

11. Deng Z.-S., Liu J. Analytical study on bioheat transfer problems with spatial or transient heating on skin surface or inside biological bodies. *J Biomech Eng* 2002; 124(6): 638–649, <http://dx.doi.org/10.1115/1.1516810>.

12. Chua K.J., Chou S.K., Ho J.C. An analytical study on the thermal effects of cryosurgery on selective cell destruction. *J Biomech* 2007; 40(1): 100–116, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.11.005>.

13. Voller V.R., Shadabi L. Enthalpy methods for tracking a phase change boundary in two dimensions. *International Communications in Heat and Mass Transfer* 1984; 11(3): 239–249, [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1933\(84\)90040-x](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1933(84)90040-x).