

Для цитирования: Стародубцева Д.А., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Терморadioтерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 89–94. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94.

For citation: Starodubtseva D.A., Startseva Zh.A., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Termoradiotherapy in multimodality treatment of rectal cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 89–94. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94.

ТЕРМОРАДИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Д.А. Стародубцева, Ж.А. Старцева, С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: d.a-yushkova@mail.ru

Аннотация

В современной клинической онкологии основной задачей лечения больных раком прямой кишки является достижение полного выздоровления с сохранением функции управляемой дефекации, в связи с чем активно развиваются лечебные технологии, позволяющие сочетать сфинктерсохраняющие операции с использованием неoadъювантных режимов лучевой терапии. При этом в литературе продолжают дискуссии об эффективности радиосенсибилизации с включением химических и физических компонентов, одним из которых является локальная гипертермия. В настоящем обзоре представлен мировой опыт лечения больных раком прямой кишки с использованием локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией. Обсуждается большое разнообразие методик, а также установок для проведения процедуры. Необходимо отметить, что до конца не решена проблема отбора больных раком прямой кишки для проведения термoxимioradioтерапии и выбора оптимального объема облучения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, предоперационная лучевая терапия, локальная гипертермия.

В последние годы наблюдается устойчивая мировая тенденция к росту заболеваемости раком прямой кишки (РПК), что, несомненно, ведет к увеличению смертности больных с данной нозологией. Логической заболеваемости и смертности зарегистрированы и в Российской Федерации, в 2016 г. численность больных раком прямой кишки составила 105,6 на 100 тыс. населения, что на 44 % больше по сравнению с 2005 г. Важно отметить, что до 35 % пациентов обращаются за медицинской помощью с диагностированным РПК III–IV стадий, что негативно сказывается на результатах лечения. Если при начальных стадиях заболевания наблюдаются достаточно высокие показатели 5-летней выживаемости, достигающие 80–90 %, то при местнораспространенных формах они остаются крайне неудовлетворительными, не превышая 20–30 % [2, 3].

Особого внимания заслуживают опухоли, поражающие нижеампулярный отдел прямой кишки, на долю которых приходится до 44,7 % всех случаев РПК. На протяжении длительного периода при данной локализации опухолевого процесса методом выбора являлись сфинктеросохраняющие

хирургические операции [3, 4], что значительно ухудшало качество жизни и социальную адаптацию пациентов, даже при полном излечении.

Основной задачей лечения больных раком прямой кишки в современной клинической онкологии является не только полное выздоровление, но и сохранение функции управляемой дефекации, в связи с чем в последние годы активно разрабатываются и внедряются комбинированные методы лечения с использованием сфинктерсохраняющих хирургических технологий, неoadъювантных режимов лучевой и лекарственной терапии [5–8]. В клинической практике чаще всего предпочтение отдается предоперационному курсу лучевой терапии. В 1988 г. Европейская кооперативная группа по изучению рака желудка и толстой кишки (EORTC) опубликовала результаты применения неoadъювантной лучевой терапии в СОД 34,5 Гр облучения за 15 фракций в сравнении с хирургическим лечением. Хотя при этом не отмечено влияния на выживаемость, но отсутствие местного рецидива чаще проявлялось в группе больных, получавших неoadъювантную терапию, – 86 против 72 % соответственно ($p=0,003$) [5]. В итоге крупнофракцион-

ная лучевая или химиолучевая терапия включена во многие клинические рекомендации по лечению местнораспространенных форм рака прямой кишки. Благодаря своей способности девитализировать опухолевые клетки лучевая терапия короткого курса сокращает вероятность диссеминации клеток во время выполнения оперативного вмешательства и тем самым значительно снижает число рецидивов, не влияя на общую выживаемость. Альтернативной методикой предоперационного облучения является применение пролонгированного курса лучевой терапии, преимуществом которой является уменьшение размеров первичной опухоли, что расширяет показания к выполнению сфинктерсохраняющих операций [9].

Стремление улучшить качество жизни пациентов привело исследователей к поиску методов, позволяющих повысить эффективность комбинированного лечения больных раком прямой кишки. В этой связи чрезвычайно актуальной остается проблема поиска методов усиления местного воздействия с учетом современных тенденций развития клинической онкологии, основанных на принципе органосохранения и функционально щадящего лечения. Повышение суммарной дозы облучения позволяет снизить частоту рецидивов, однако вместе с тем возрастает риск возникновения послеоперационных осложнений в виде несостоятельности анастомоза, некроза дистального отдела низведенной кишки, гнойно-септических осложнений [10].

В мировой литературе активно обсуждается вопрос о применении как химических, так и физических радиомодификаторов, позволяющих усилить лучевое воздействие без увеличения суммарной очаговой дозы. Однако в настоящее время не существует общепризнанных рекомендаций по выбору радиомодификатора или их комбинации при проведении предоперационной лучевой терапии. Действуя на клеточном уровне, радиомодификаторы повышают оксигенацию пула гипоксических клеток, переводят клетки опухоли в радиочувствительные фазы клеточного цикла, подавляют репарацию потенциально летальных постлучевых повреждений [11, 12]. Одним из универсальных радиомодификаторов является локальная гипертермия.

Проведен ряд исследований, подтверждающих эффективность повреждающего действия лучевой и химиотерапии при дополнительном использовании локальной гипертермии на опухоли различных локализаций, в том числе и прямой кишки [13–17]. Самостоятельное применение локальной гипертермии (ЛГ), хотя и оказывает определенное повреждающее действие на опухолевые ткани, но вызывает, как правило, непродолжительный эффект и поэтому в клинических условиях используется как адъювант лучевой или лекарственной противоопухолевой терапии. В мире накоплен определенный опыт ис-

пользования локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией для лечения больных РПК. Однако единых подходов пока не предложено, отмечается большое разнообразие методик, а также установок для проведения процедуры.

Одно из первых исследований, посвященных использованию локальной гипертермии в качестве радиомодификатора, было представлено на 18-м Национальном конгрессе Итальянской ассоциации лучевой терапии в онкологии (AIRO). Показан отчет лечения 13 пациентов, страдающих местнораспространенным раком анального канала, прошедших курс лучевой терапии, а также химиотерапии в сочетании с локальной гипертермией. Уровень 5-летней безрецидивной выживаемости составил 54 % [19].

Сопоставимые результаты были получены в Японии: в 2015 г. H. Shoji et al. опубликовали результаты лечения 51 больного РПК, которые получали неoadъювантную лучевую терапию в стандартном режиме до СОД 50,0 Гр, на фоне приема капецитабина в суточной дозе 1700 мг/м². Гипертермия выполнялась на аппарате Thermotron-RF 1 раз в неделю в течение 5 нед, продолжительность процедуры составляла 50 мин. При оценке непосредственных результатов лечения установлено, что полная регрессия опухоли была получена у 15,7 % больных. Анализ отдаленных результатов показал, что наблюдалось статистически значимое снижение частоты местных рецидивов опухоли [20]. Позднее авторами было опубликовано не менее интересное наблюдение. При изменении режима локальной гипертермии (5 раз в течение 50 мин на протяжении 1 нед) у 6 % больных наблюдался полный клинический ответ, хирургическое лечение не проводилось. В 16,3 % случаев у оперированных пациентов при морфологическом исследовании операционного материала была зарегистрирована полная морфологическая регрессия опухоли [21].

Стоит отметить, что проблема отбора контингента больных РПК для терморадикотерапии, выбора оптимального режима и объема облучения остается весьма сложной и до конца не решенной. Немецкое исследование, проведенное с 2007 по 2010 г., позволило разработать критерии включения больных в протокол использования локальной гипертермии. Было показано, что применение ЛГ при опухолях, расположенных на расстоянии 0–8 см от Z-линии до начала лечения, позволило выполнить сфинктерсохраняющие операции в 57 % случаев, по сравнению с 35 % – в контрольной группе больных, не получавших ЛГ ($p=0,077$). Сравнивая показатели общей и безрецидивной выживаемости, авторы пришли к выводу, что использование локальной гипертермии в качестве радиомодифицирующего агента позволяет добиться высоких результатов в лечении больных местнораспространенным РПК. Общая выживаемость, при

пятилетнем наблюдении составила 88 %, против 76 % – в контрольной группе ($p=0,08$) [22].

В литературе большое внимание уделяется и другому не менее важному показателю эффективности лечения – качеству жизни радикально пролеченных пациентов. В 2006 г. группа немецких онкологов провела оценку качества жизни больных РПК, получивших адъювантное химиолучевое лечение в сочетании с локальной гипертермией. Исследуемая группа включала 69 пациентов (50,4 % от общего числа больных). Результаты не показали статистически значимых различий в индексе GIQLI между пациентами, получавшими неоадъювантную химиолучевую терапию с гипертермией и без ЛГ, в любой момент времени. Наблюдались равнозначные подобные эффекты на желудочно-кишечный тракт [23].

Большой интерес вызывает ряд отечественных публикаций, посвященных изучению роли локальной гипертермии в комбинированном лечении больных РПК. В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина проведены исследования, посвященные оценке эффективности применения полирадиомодификации при комбинированном лечении рака прямой кишки. В частности, авторами разработана программа последовательного использования нескольких радиомодификаторов разнонаправленного действия. При этом предоперационное лучевое воздействие этим пациентам проводили 3 раза в неделю с РОД 4 Гр до СОД 40 Гр на фоне приема капецитабина в дозе $650 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в день. Локальную гипертермию выполняли непосредственно перед или после сеанса лучевой терапии в течение 60 мин при температуре 41–45°C на аппарате «Яхта-4». У 55,5 % больных были выполнены сфинктерсохраняющие операции, 33,3 % пациентов проведены комбинированные операции с резекцией соседних органов, инфильтрированных опухолью. В 15 (42,8 %) наблюдениях был отмечен лечебный патоморфоз III–IV степени [24, 25].

Хорошие результаты показала полирадиомодификация локальной гипертермией и электронно-акцепторного соединения с метронидазолом. В

рамках проспективного нерандомизированного исследования второй фазы 81 пациенту был проведен короткий курс неоадъювантной лучевой терапии с одновременным приемом капецитабина, внутрисполостной гипертермией и отсроченным хирургическим лечением. Схема отмечалась удовлетворительной переносимостью, токсические проявления наблюдались у 48,1 %, наиболее частым осложнением была рвота, возникшая у 32,5 % пациентов, связанная с токсичностью метронидазола. Однако ни в одном наблюдении не отмечено подобных явлений IV степени, у большинства больных зарегистрирована токсичность I степени. Сфинктерсохраняющие операции были выполнены в 96,3 % случаев. Суммарно у 47,5 % пациентов отмечался полный или практически полный морфологический ответ (III и IV степени по классификации O. Dworak), в том числе у 20,0 % зарегистрировано отсутствие опухолевой ткани в удаленном препарате. Полные морфологические ответы у пациентов, хирургическое лечение которым проводилось через 4–7 нед, зарегистрированы в 18,2 % случаев против 26,7 % среди больных, оперированных в интервале 8–10 нед после завершения предоперационного курса облучения и введения радиомодификаторов ($p=0,456$). Следует отметить, что не было выявлено разницы в частоте полных морфологических ответов между группами пациентов, которые получали или не получали ЛГ (23,3 % против 19,6 %; $p=0,78$). Трехлетняя общая выживаемость составила 97 %, 3-летняя безрецидивная выживаемость – 85 % [26, 27]. Однако, вклад радиомодификаторов в регрессию опухоли остается неясным и нуждается в изучении в рандомизированных исследованиях.

Таким образом, в последние 20 лет достигнут существенный прогресс в лечении рака прямой кишки. Все описанные результаты подтверждают возможность применения локальной гипертермии как радиомодифицирующего агента лучевой терапии. Значительный клинический опыт подтверждает положительные результаты, что требует дальнейшего изучения метода в крупномасштабных многоцентровых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236.
3. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T., Ghafoor A., Samuels A., Ward E., Feuer E.J., Thun M.J.; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004 Jan-Feb; 54 (1): 8–29.
4. Cheng L., Eng C., Nieman L.Z., Kapadia A.S., Du X.L. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol. 2011; 34: 573–580 doi: 10.1097/COC.0b013e3181fe41ed.
5. Чиссов В.И., Франк Г.А., Сидоров Д.В., Майновская О.А., Троцкий А.А., Ложкин М.В., Гришин Н.А., Петров Л.О. Результаты

хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки. Российский онкологический журнал. 2012; 3: 4–7.

6. Gunderson L.L., Sargent D.J., Tepper J.E., Wolmark N., O'Connell M.J., Begovic M., Allmer C., Colangelo L., Smalley S.R., Haller D.G., Martenson J.A., Mayer R.J., Rich T.A., Ajani J.A., MacDonald J.S., Willett C.G., Goldberg R.M. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis // J Clin Oncol. 2004 May 15; 22 (10): 1785–96. doi: 10.1200/JCO.2004.08.173
7. Jalil O., Claydon L., Arulampalam T. Review of Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Locally Advanced Rectal Cancer. J Gastrointest Cancer. 2015 Sep; 46 (3): 219–36. doi: 10.1007/s12029-015-9739-7.
8. Perez K., Safran H., Sikov W., Vrees M., Klipfel A., Shah N., Schechter S., Oldenburg N., Pricolo V., Rosati K., Dipetrillo T. Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study. Am J Clin Oncol. 2017 Jun; 40 (3): 283–287. doi: 10.1097/COC.0000000000000149.

9. Shoji H., Motegi M., Osawa K., Okonogi N., Okazaki A., Andou Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. Radiofrequency thermal treatment with chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Oncol Rep.* 2016 May; 35 (5): 2569–2575. doi: 10.3892/or.2016.4659/
10. Huguier M., Houry S., Barrier A. Local recurrence of cancer of rectum. *Am J Surgery.* 2001; 182 (5): 437–9.
11. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 6: 5–12.
12. Meyer D.E., Kong G.A., Dewhurst M.W., Zalutsky M.R., Chilkoti A. Targeting a genetically engineered elastin – like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia. *Cancer Res.* 2001; 61: 1548–54.
13. Palazzy M., Dall'Oglio S. Is deep hyperthermia added to chemoradiotherapy useful in the treatment of locally advanced anal cancer. *Verona mono – institutional experience (2000–2006).* *Tumori.* 2008; 7: 151.
14. Gani C., Schroeder C., Heinrich V., Spillner P., Lamprecht U., Berger B., Zips D. Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016. Vol. 32 (2). P. 187–192. doi: 10.3109/02656736.2015.1117661
15. De Haas-Kock D.F., Buijsen J., Pijls-Johannesma M., Lutgens L., Lammering G., van Mastrigt G.A., De Ruyscher D.K., Lambin P., van der Zee J. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8; (3): CD006269. doi: 10.1002/14651858.CD006269.pub2. Review.
16. Camma C., Giunta M., Fiorica F., Pagliaro L., Craxi A., Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2000. Vol. 284. P. 1008–1015.
17. Song C.W., Park H., Griffin R.J. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. *Radiat Res.* 2001; 155: 515–28.
18. Clifford L.K. The Orientation, Application and Efficacy Evaluation of Hyperthermia in Integrative Natural Therapies of Cancer. *Oncothermia J.* 2014; 10: 15–27.
19. Molu S., Romano M., Dall'oglio S., Genna M., Oliani C., Pioli F., Gabbani M., Marciari N., Palazzi M. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemio-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia* 2010; 26 (2): 108–17 doi: 10.3109/02656730903333958.
20. Shoji H., Motegi M., Osawa K., Okonogi N., Okazaki A., Andou Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. A novel strategy of radiofrequency hyperthermia (neothermia) in combination with preoperative chemoradiotherapy for the treatment of advanced rectal cancer: a pilot study. *Cancer Med.* 2015; 4 (6): 834–43. doi: 10.1002/cam4.431.
21. Shoji H., Motegi M., Takakusagi Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. Chemoradiotherapy and concurrent radiofrequency thermal therapy to treat primary rectal cancer and prediction of treatment responses. *Oncol Rep.* 2017 Feb; 37 (2): 695–704. doi: 10.3892/or.2016.5300.
22. Schroeder C., Gani C., Lamprecht U., von Weyhern C.H., Weinmann M., Bamberg M., Berger B. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. *Int J Hyperthermia.* 2012; 28 (8): 707–14. doi: 10.3109/02656736.2012.722263.
23. Schulze T., Wust P., Gellermann J., Hildebrandt B., Riess H., Felix R., Rau B. Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. *Int J Hyperthermia.* 2006; 22 (4): 301–318. doi.org/10.1080/02656730600665504/
24. Барсуков А.Ю., Ткачев С.И., Царюк В.Ф., Гордеев С.С., Перевоицков А.Г., Малихов А.Г., Олтаржевская Н.Д., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Глебовская В.В., Осомбаев М.Ш. Эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки в сочетании с использованием локальной гипертермии и метронидазола. *Вопросы онкологии.* 2011; 57 (3): 373–377.
25. Тармазов Р.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В., Гордеев С.С. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки. *Онкологическая колопроктология.* 2011; 3: 12–21.
26. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В., Ткачев С.И., Алиев В.А., Тармазов Р.И., Малихов А.Г., Мамедли З.З., Татаев И.Ш., Власов О.А., Гордеев С.С. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неoadъювантной термохимиолучевой терапии. *Онкологическая колопроктология.* 2014; (3): 23–28. doi:10.17650/2220-3478-2014-0-3-23-28.
27. Расулов А.О., Гордеев С.С., Иванов В.А., Барсуков Ю.А., Малихов А.Г., Байочоров А.Б., Ткачев С.И., Козак Е.Н. Короткий курс предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, локальной гипертермией и пролонгированным интервалом до операции в лечении рака прямой кишки: исследования II фазы. *Онкологическая колопроктология.* 2016; 6 (4): 24–30. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-24-30.

Поступила 10.01.18
Принята в печать 12.03.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стародубцева Дина Александровна, врач-радиолог отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: d.a-yushkova@mail.ru. SPIN-код: 6461-3949.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Afanasievsg@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5510-4043. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

THERMORADIO THERAPY IN COMBINED MODALITY TREATMENT FOR RECTAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

D.A. Starodubtseva, Zh.A. Startseva, S.G. Afanasyev, A.Yu. Dobrodeev

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: d.a-yushkova@mail.ru

Abstract

Preservation of the rectal sphincter during surgery for rectal cancer is necessary in order to maintain control of bowel function. For this purpose, novel approaches for combining sphincter-saving surgeries with neoadjuvant radiotherapy regimens are extensively developed. There are active discussions on the effectiveness of radiosensitization with the inclusion of chemical and physical components, one of which is local hyperthermia. This article reviews the worldwide experience in treating rectal cancer patients using local hyperthermia combined with radiation therapy. A wide variety of methods, as well as facilities for the procedure, is discussed. It should be noted that the selection of patients with rectal cancer for thermochemoradiotherapy and the choice of optimal irradiation volume remain a challenge.

Key words: rectal cancer, combined modality treatment, preoperative radiation therapy, local hyperthermia.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Status of oncological care for the population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236. [in Russian]
3. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T., Ghafoor A., Samuels A., Ward E., Feuer E.J., Thun M.J.; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004 Jan-Feb; 54 (1): 8–29.
4. Cheng L., Eng C., Nieman L.Z., Kapadia A.S., Du X.L. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. Am J Clin Oncol. 2011; 34: 573–580 doi: 10.1097/COC.0b013e3181fe41ed.
5. Chissov V.T., Frank G.A., Sidorov D.V., Maynovskaya O.A., Troitsky A.A., Lozhkin M.V., Grishin N.A., Petrov L.O. Results of surgical and combined treatment of colorectal cancer. Russian Oncological Journal. 2012; 3: 4–7. [in Russian]
6. Gunderson L.L., Sargent D.J., Tepper J.E., Wolmark N., O'Connell M.J., Begovic M., Allmer C., Colangelo L., Smalley S.R., Haller D.G., Martenson J.A., Mayer R.J., Rich T.A., Ajani J.A., MacDonald J.S., Willett C.G., Goldberg R.M. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis // J Clin Oncol. 2004 May 15; 22 (10): 1785–96. doi: 10.1200/JCO.2004.08.173
7. Jalil O., Claydon L., Arulampalam T. Review of Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Locally Advanced Rectal Cancer. J Gastrointest Cancer. 2015 Sep; 46 (3): 219–36. doi: 10.1007/s12029-015-9739-7.
8. Perez K., Safran H., Sikov W., Vrees M., Klipfel A., Shah N., Schechter S., Oldenburg N., Pricolo V., Rosati K., Dipetrillo T. Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study. Am J Clin Oncol. 2017 Jun; 40 (3): 283–287. doi: 10.1097/COC.000000000000149.
9. Shoji H., Motegi M., Osawa K., Okonogi N., Okazaki A., Andou Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. Radiofrequency thermal treatment with chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. Oncol Rep. 2016 May; 35 (5): 2569–2575. doi: 10.3892/or.2016.4659/
10. Huguier M., Houry S., Barrier A. Local recurrence of cancer of rectum. Am J Surgery. 2001; 182 (5): 437–9.
11. Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samstov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemotherapy for rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012. 6: 5–12. [in Russian]
12. Meyer D.E., Kong G.A., Dewhirst M.W., Zalutsky M.R., Chilkoti A. Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia. Cancer Res. 2001; 61: 1548–54.
13. Palazzi M., Dall'Oglio S. Is deep hyperthermia added to chemoradiotherapy useful in the treatment of locally advanced anal cancer. Verona mono-institutional experience (2000–2006). Tumori. 2008; 7: 151.
14. Gani C., Schroeder C., Heinrich V., Spillner P., Lamprecht U., Berger B., Zips D. Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer. Int J Hyperthermia. 2016. Vol. 32 (2). P. 187–192. doi: 10.3109/02656736.2015.1117661
15. De Haas-Kock D.F., Buijsen J., Pijls-Johannesma M., Lutgens L., Lammering G., van Mastrigt G.A., De Ruyscher D.K., Lambin P., van der Zee J. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8; (3): CD006269. doi: 10.1002/14651858.CD006269.pub2. Review.
16. Camma C., Giunta M., Fiorica F., Pagliaro L., Craxi A., Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. JAMA. 2000. Vol. 284. P. 1008–1015.
17. Song C.W., Park H., Griffin R.J. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. Radiat Res. 2001; 155: 515–28.
18. Clifford L.K. The Orientation, Application and Efficacy Evaluation of Hyperthermia in Integrative Natural Therapies of Cancer. Oncothermia J. 2014; 10: 15–27.
19. Moluta S., Romano M., Dall'oglio S., Genna M., Oliani C., Pioli F., Gabbani M., Marciali N., Palazzi M. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemio-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. In J Hyperthermia 2010; 26 (2): 108–17 doi: 10.3109/02656730903333958.
20. Shoji H., Motegi M., Osawa K., Okonogi N., Okazaki A., Andou Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. A novel strategy of radiofrequency hyperthermia (neothermia) in combination with preoperative chemoradiotherapy for the treatment of advanced rectal cancer: a pilot study. Cancer Med. 2015; 4 (6): 834–43. doi: 10.1002/cam4.431.
21. Shoji H., Motegi M., Takakusagi Y., Asao T., Kuwano H., Takahashi T., Ogoshi K. Chemoradiotherapy and concurrent radiofrequency thermal therapy to treat primary rectal cancer and prediction of treatment responses. Oncol Rep. 2017 Feb; 37 (2): 695–704. doi: 10.3892/or.2016.5300.
22. Schroeder C., Gani C., Lamprecht U., von Weyhern C.H., Weinmann M., Bamberg M., Berger B. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. Int J Hyperthermia. 2012; 28 (8): 707–14. doi: 10.3109/02656736.2012.722263.
23. Schulze T., Wust P., Gellermann J., Hildebrandt B., Riess H., Felix R., Rau B. Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. Int J Hyperthermia. 2006; 22 (4): 301–318. doi.org/10.1080/02656730600665504/
24. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Tsaryuk V.F., Gordeev S.S., Perevoshikov A.G., Malikhov A.G., Oltarzhevskaya N.D., Aliev V.A., Kuzmichev D.V., Glebovskaya V.V., Osombaev M.Sh. Efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy of locally advanced rectal cancer in conjunction with local hyperthermia and metronidazole. Problems in Oncology. 2011; 57 (3): 373–377. [in Russian]
25. Tamrazov R.I., Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Nikolaev A.V., Gordeev S.S. Local hyperthermia in rectal cancer treatment: a view on future from the past. Oncological coloproctology. 2011; 3: 12–21 [in Russian].
26. Barsukov Yu.A., Kuzmichev D.V., Tkachev S.I., Aliev V.A., Tamrazov R.I., Malikhov A.G., Mamedli Z.Z., Tatatev I.Sh., Vlasov O.A., Gordeev S.S.

Combination neoadjuvant thermochemical therapy in patients with rectal cancer. *Oncological coloproctology*. 2014; (3): 23–28. doi:10.17650/2220-3478-2014-0-3-23-28. [in Russian]

27. *Rasulov A.O., Gordeev S.S., Ivanov V.A., Barsukov Yu.A., Malikhov A.G., Baichorov A.B., Tkachev S.I., Kozak E.N.* Preoperative

short-course radiotherapy with chemotherapy, local hyperthermia and delayed surgery in treatment rectal cancer: phase II trial. *Oncological coloproctology*. 2016; 6 (4): 24–30. doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-24-30. [in Russian]

Received 10.01.18

Accepted 12.03.18

ABOUT THE AUTHORS

Dina A. Starodubtseva, MD, Physician, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: d.a-yushkova@mail.ru. SPIN-код: 6461-3949.

Zhanna A. Startseva, MD, DSc, Professor of RAS, Head of Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-code: 8121-0310.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

Alexei Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5510-4043. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests