

Nüks Rektum Kanserinde İntraoperatif Radyoterapi

İsmail Ahmet Bilgin¹, Erman Aytaç¹, İlknur Erenler Bayraktar¹, Bilgehan Şahin², Banu Atalar², Nuran Beşe², Enis Özyar², Bilgi Baca¹, İsmail Hamzaoğlu¹, Tayfun Karahasanoğlu¹

¹Acıbadem Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
²Acıbadem Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İsmail Ahmet Bilgin
Erman Aytaç
İlknur Erenler Bayraktar
Bilgehan Şahin
Banu Atalar
Nuran Beşe
Enis Özyar
Bilgi Baca
İsmail Hamzaoğlu
Tayfun Karahasanoğlu

İletişim:

Erman Aytaç
Acıbadem Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-Posta: eaytactr@yahoo.com

Gönderilme Tarihi : 14 Ağustos 2017
Revizyon Tarihi : 27 Aralık 2017
Kabul Tarihi : 28 Aralık 2017

Özet

Giriş: Lokal ileri ve nüks rektum kanserinde multimodal tedavi seçeneklerinden biri olan intraoperatif radyoterapi (İORT), lokal kontrolü sağlamak için tercih edilebilir. Bu çalışmada nüks rektum kanseri nedeniyle radikal cerrahi ve intraoperatif radyoterapi uyguladığımız hastalar üzerindeki deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Metod: Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Maslak Hastanesi'nde Kasım 2012 ve Aralık 2016 tarihleri arasında nüks rektum kanseri nedeniyle radikal cerrahi ve İORT uygulanan hastaların klinik özellikleri ve ameliyat sonrası takipleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza nüks rektum kanseri olan 8 hasta (4 kadın) dahil edildi. Tüm hastalarda nüks adenokarsinom mevcuttu. Hastaların ortalama yaş değeri 54.5 (33-67) ve vücut kitle indeksi 24.3 (19.6-32.5) kg/m² idi. Rektum kanseri için yapılan ilk ameliyatlardan tümü sfinkter koruyucu rezeksiyondü. Nüks tümör nedeniyle 4 hastaya aşağı anterior rezeksiyon, 2 hastaya abdominoperineal rezeksiyon, 2 hastaya da pelvisden kitle çıkarılması işlemi uygulandı. 5 hastaya R0, 2 hastaya R1 ve 1 hastaya R2 rezeksiyon yapıldı. Ameliyat sonrası erken dönem takiplerinde 2 hastada cerrahi yara enfeksiyonu gelişti. Ortanca hastanede kalış süresi 8 (4-10) gündü. Ortanca 35.5 (7-52) aylık takip süresince 4 hasta hastalısız takip edilmektedir. İki hastada pelvik nüks gelişti. İki hasta eksitus oldu.

Sonuç: Nüks rektum kanserinde intraoperatif radyoterapi, toksisite riskini azaltarak yüksek doz radyoterapi uygulayabilmemize olanak sağlayan ve bu yolla cerrahinin lokal kontrol üzerindeki etkinliğini artıran bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: Nüks rektum kanseri, intraoperatif radyoterapi, multimodal tedavi

INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY FOR RECURRENT RECTAL CANCER

ABSTRACT

Introduction: As one of the multimodal treatment options available in locally advanced or recurrent rectal cancer, intraoperative radiotherapy (IORT) may be a preferred option to achieve local control. In this study, we aim to report on our experience with those recurrent rectal cancer cases which were treated with radical surgery and intraoperative radiotherapy.

Methods: Cases treated with radical surgery and IORT for recurrent rectal cancer between November 2012 and December 2016 at Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University Medical Faculty Hospital, Maslak, İstanbul, were included in this study.

Results: 8 patients (4 male, 4 female) with recurrent rectal cancer were included in this study. All the patients had recurrent adenocarcinoma. The median age was 54.5 (range 33-67) and median BMI was 24.3 (range 19.6-32.5) kg/m². In all cases, the previous surgery undertaken was sphincter-preserving resection. For recurrent tumors, low anterior resection was performed on 4 patients, abdominoperineal resection was performed on 2 patients and pelvic exenteration was performed on 2 patients. R0 resection was observed in 5, R1 in 2, and R2 in 1 patient. At short-term follow-up, infection had developed at the operative site in 2 patients. The median hospital stay was 8 (4-10) days. During the median follow-up period of 36 (7-52) months, 4 patients were observed to be disease-free, 2 patients had pelvic recurrence and 2 patients died.

Conclusion: IORT increases the effectiveness of surgery for local control in recurrent rectal cancer and additionally decreases the risk of toxicity, thus enabling the application of high dose radiotherapy.

Keywords: Recurrent rectal cancer, intraoperative radiation therapy, multimodal treatment

Rektum kanseri tedavisinde total mezorektal ekzizyon ile cerrahi teknikte sağlanan gelişmelerin yanı sıra, neoadjuvan ve adjuvan tedavilerdeki ilerlemeler sayesinde nüks oranı %4-8 oranına gerilemiştir (1). Hastaların yaşam kalitesini ileri derecede bozan lokal nükste tedavisiz sağkalım ortalama 6-7 aydır (2,3). Nüks rektum kanserinde visseral rektal fasya gibi doğal bariyerlerin olmaması hastalığın bu alanda sınırlı kalma ihtimalini azaltır (4). Lokal nüks gelişen rektum kanseri tedavisinde kemoterapi (KT), eksternal radyoterapi (RT) ve cerrahiye içeren multimodal tedavi uygulanmakla birlikte küratif rezeksiyon yapılan hastalarda bile tekrar nüks gelişme olasılığı çok yüksektir (5). Nüks rektum kanseri tedavisinde uygulanan multimodal tedaviye intraoperatif radyoterapi (İORT) eklendiğinde lokal kontrolde ve sağkalımda anlamlı iyileşme sağlanabildiği bildirilmiştir (6).

İORT radyasyonun cerrahi sırasında rezeksiyon yapılmış tümör yatağına veya komplet rezeksiyon yapılamayan lezyonlarda rezidüel tümör yatağına, cerrahi insizyon kapatılmadan önce bir aplikatör yardımı ile tek fraksiyonda yüksek doz (8-21 Gy) radyoterapi verilmesidir (7). İORT meme, yumuşak doku tümörleri, jinekolojik tümörler, baş-boyun, pankreas ve kolorektal tümörlerin tedavisinde lokal kontrolü artırmak için primer veya boost tedavisi olarak kullanılmaktadır (8). Preoperatif kemoradyoterapi (KTRT) sonrası lokal nüks gelişen rektum kanseri hastalarında İORT kullanımı normal dokulara radyasyon maruziyetini minimuma indirdiği için etkin bir tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkmıştır (9). Özellikle reiradyasyon uygulanacak hastalarda küçük bir alana yüksek doz verilmesini sağlayarak eksternal radyoterapiden daha güvenli ve etkin bir yöntemdir. İORT megavoltaj elektron ışınları, ortavoltaj X ışınları ve HDR brakiterapi yöntemleri kullanılarak yapılabilmektedir. İORT az sayıda merkezde olduğu için ülkemizde bu konudaki deneyimler çok sınırlıdır. Bu çalışmada lokal nüks rektum kanseri nedeniyle radikal cerrahi ile birlikte İORT uyguladığımız hastaların sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Materyal-method

Kasım 2012-Aralık 2016 tarihleri arasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Maslak Hastanesi'nde nüks rektum kanseri nedeniyle radikal cerrahi ve İORT uygulanan hastaların verileri etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, ameliyat öncesi ve sonrası aldıkları tedaviler, ameliyat özellikleri ve ameliyat sonrası takipleri değerlendirildi.

Ameliyat öncesi tüm hastalar klinik ve radyolojik bulgular ile multidisipliner tümör konseyinde genel cerrah, radyasyon onkologu, medikal onkolog ve radyolog tarafından

değerlendirildi. Cerrahi rezeksiyonu zor veya nüks olasılığı yüksek vakaların tamamı tüm diagnostik görüntüleme ile beraber detaylı olarak tartışıldı. Hem cerrahi teknik hemde İORT tekniği açısından uygun olup olmadığına karar verildi. Cerrahi rezeksiyon tamamlandıktan sonra anastomoz yapılmadan önce İORT uygulanacak alandan karın içi organlar uzaklaştırılarak tümör alanına İORT uygulandı.

Intraoperatif radyoterapi

Hastanemizde İORT için hazırlanmış bir adet ameliyathane bulunmaktadır. Bu ameliyathane, iyonlaştırıcı radyasyon yayan cihazlar için Türkiye Atom Enerjisi Kurumu tarafından lisanslama yönetmeliğine göre zırlaması yapılmış olup kurum tarafından lisans alınmıştır. İORT planlanan hastalar için bu ameliyathanede her işlem öncesi bütün enerjiler için gerekli "output (verim)" ölçümleri alınmaktadır. Ameliyat tarihinde cerrahi rezeksiyondan sonra radyoterapi ekibi ameliyathaneye davet edilmiştir. Radyasyon onkoloğu tarafından cerrahi sırasında preoperatif değerlendirilmiş olan hastada operasyon sırasında rezeksiyon tipine, yerleşim yerine ve komşu riskli organlar göz önüne alınarak doz ve enerji tanımlaması yapılmıştır. İnteroperatif hedef hacim tayini radyasyon onkoloğu ve cerrah ile beraberce yapılmıştır. Tüm İORT ışınlamaları Sordina Electron Lineer Akseleratörü (LIAC 12, Sordina IORT Technologies, İtalya) ile yapılmıştır. Bu cihazda 3,4,5,6,7,8 ve 10 cm çaplarında ışınlama alan genişliğini belirleyen "kon" adı verilen aplikatörler bulunmakta ve 6,8,10,12 MeV enerjilerinde elektron seçimi yapılabilmektedir.

Uygun aplikatör steril şartlarda tümör yatağına yerleştirilip sabitleme yapıldıktan sonra intraoperatif radyasyon dozu, ve ışın enerjisi seçimleri, tümör yerleşimi, boyutu ve riskli organ komşuluğuna göre radyasyon onkoloğu tarafından belirlenmiştir. Seçilen doz ve enerji seçimleri Tablo 1'de verilmiştir. Işınlanan alan hacmi 40-60 mm çapında ve 20-40 mm kalınlığındadır. Doz hesaplamaları medikal fizikçiler tarafından İORT sırasında tüm uygulama ve setup hazırlandıktan sonra yapılmış ve doküman edilmiştir. Uygun setup kurulup, cihaz etrafında hareketli hazır koruma (polikarbon ve çelik karışımı) panelleri ile zırlama yapıldıktan sonra ameliyathane boşaltılıp ışınlama gerçekleştirilmiştir. Bu sırada anestezi altında olan hastanın monitorizasyonu yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmada 8 hasta (4 kadın) mevcuttu. Hastaların ortalama yaş değeri 54.5 (33-67) yıldı. Nüks hastalık nedeniyle başvuran 5 hastaya ameliyat öncesi eş zamanlı

kemoradyoterapi (KTRT) uygulandı. Bir hastaya preop KT uygulandıktan sonra İORT planlı boost olarak kullanıldı. Bu hastaya cerrahi sonrası eksternal RT ve eşzamanlı KT verildi. İki hastada ise rekürren tümör yerleşimi preop veya postop eksternal RT'ye uygun olmadığı için sadece İORT uygulandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Dört hastaya sfinkter koruyucu rezeksiyon, 2 hastaya abdominoperineal rezeksiyon, 2 hastaya pelvisten kitle çıkarılması ameliyatı uygulandı. Sfinkter koruyucu rezeksiyon yapılan tüm hastalara koruyucu ostomi yapıldı. Ortanca ameliyat süresi 380 (240-420) dakika idi. Hastanede kalış süresi ortanca değeri 8 (4-10) gündü. Nüks tümör yerleşimi 8 hastanın 4'ünde anastomoz hattında, 2'sinde pelviste, 1'inde kolonda, 1'inde rektumda görüldü. 5 hastaya R0, 2 hastaya R1, 1 hastaya ise R2 rezeksiyon yapıldı. Bir hastaya periton tutulumu nedeniyle hipertemik intraperitoneal

kemoterapi (HİPEK), 1 hastaya ise karaciğerden metastazektomi yapıldı. Histolojik tümör tipi tüm hastalarda adenokarsinomdu. Ortanca tümör çapı 4 (2-7,3) cm idi. Hastaların ikisinde patolojik incelemede bölgesel lenf nodu tutulumu tespit edildi. Preoperatif KTRT uygulanan bir hastanın patolojik inceleme sonrasında tümör dokusu tespit edilmedi.

Ortanca İORT dozu 15 Gy (12-21) idi. Hastaların İORT öncesi ve sonrası takip verileri ve İORT uygulamasının detayları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların ortanca takip süresi 35.5 (7-52) ay idi. Ameliyat sonrası erken dönemde 2 hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Takipleri sırasında 1 hasta lokal nüks, 1 hasta ise masif tromboemboli nedeniyle eksitus oldu. Diğer 6 hastanın 4'ü hastaliksız, 2 hasta ise nüks hastalık nedeniyle adjuvan tedavi altında yaşamaktadır. Hastalarımızın hiçbirinde İORT'ye bağlı yan etki gözlenmedi.

Tablo 1. İORT öncesi ve sonrası takip verileri

Hasta No	Preop sadeceKT	Preop KTRT (Gy)	İORT (Gy)	Enerji (MeV)	Kon Büyüklüğü (cm)	Rezeksiyon	Adjuvan Tedavi	Sağkalım (ay)	Lokal Nüks	Takip
I	-	54	15	12	6	R2	KT	52	-	Hastaliksız yaşıyor
II	-	-	20	10	4	R0	KT	8	-	Ex (venöz tromboemboli)
III	-	45/57,5*	15	10	5	R1	KT	37	+	Ex (nüks hastalık)
IV	-	54	20	12	4	R1	KT	39	+	Nüks yaşıyor (lokal)
V	-	-	21	8	5	R0	KT	36	-	Hastaliksız yaşıyor
VI	+	-	12	8	5	R0	KT+RT	35	-	Hastaliksız yaşıyor
VII	-	50/35**	12	10	6	R0	KT	24	-	Nüks yaşıyor (Akciğer metastazi)
VIII	-	50	15	10	5	R0	KT	7	-	Hastaliksız yaşıyor

* SIB (simultane entegre boost)
** 2. nükste Stereotaktik radyoterapi ile (SBRT) 7 fr x 5Gy tedavi almış.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	VKI (kg/m ²)	Ameliyat Süresi (dakika)	Hastanede Yatış Süresi (gün)	Ameliyat	Stoma Durumu	Komplikasyon
I	54	E	31,8	400	4	Low Anterior Rezeksiyon	Kolostomi	-
II	55	E	32,5	320	10	Low Anterior Rezeksiyon	İleostomi	-
III	67	K	19,6	350	7	Pelvik Kitle Eksizyonu	-	-
IV	59	E	24,8	240	4	Pelvik Kitle Eksizyonu	-	-
V	33	K	23,8	400	9	Low Anterior Rezeksiyon	İleostomi	-
VI	40	K	28,3	420	9	Low Anterior Rezeksiyon	İleostomi	-
VII	51	E	21	420	10	Abdominoperineal Rezeksiyon	Kolostomi, Ürostomi	Yara Yeri Enfeksiyonu
VIII	61	K	21,8	360	5	Abdominoperineal Rezeksiyon	Kolostomi	Yara Yeri Enfeksiyonu

Tartışma

Rektum kanseri tedavisinde iyileşmelere rağmen çevresel sınır pozifliği %1-33, lokal nüks %3-8 arasında devam etmektedir (10,11). Lokal nüks gelişen hastalarda ise yapılacak cerrahi işlem hem teknik açıdan zordur hemde çevresel sınır pozifliği %45'lere, 3 yıllık lokal nüks %43'lere ulaşabilmektedir (12,13). Daha önceden neoadjuvan KTRT alan hastalarda normal toksisitesi nedeniyle ikinci seri RT uygulanması zordur. Ancak uygun olan hastalarda pelvik RT veya İORT ile lokal kontrolü arttırmak mümkündür (12,14). Ancak tüm bunlara karşın lokal nüksün tedavisi halen çok önemli bir sorundur ve tedavi planlaması titizlikle yapılmalıdır.

Nüks rektum kanserinde multimodal tedavi içerisinde İORT uygulamasının sağkalım ve lokal kontrolde daha iyi sonuç verdiği ve preoperatif KT ile birlikte sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (15-17). 5 yıllık sağkalımın %30 olduğu nüks rektum kanserinde İORT kullanımı ile sağkalımda %15'e ulaşan artış sağlanabilmektedir (16,18).

Rezeksiyon sonrası geride kalan tümör durumu (R0,R1,R2) sağkalım ve nüks için en önemli faktörlerin başında gelmektedir (5,9). Lokal ileri ve nüks kolorektal kanserde mikroskopik ve makroskopik hastalık kontrolü için standart radyoterapi dozunun aşılması gerekmektedir (19-21). Wiig ve ark (22) yapmış olduğu çalışmada R0 rezeksiyonda İORT uygulanan ve uygulanmayan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım arasında fark saptanmamasına rağmen lokal kontrolde İORT'in etkili olduğu bildirilmiştir. Lokal ileri ve nüks kolorektal kanser nedeniyle cerrahi+İORT uygulanan hastalarda R0 ve R1 rezeksiyon arasında lokal nükste fark saptanmamıştır (23). R2 rezeksiyonun sonuçların kötü olarak beklenmesine rağmen, eksternal RT'ye İORT eklendiğinde sağkalım ve lokal nüksün bu olgularda iyileştiği gösterilmiştir (24). Bizim serimizde yer alan R2 rezeksiyon sonrası İORT uyguladığımız bir hasta 52 aydır hastaliksız olarak takip edilmektedir. Haddock'un yapmış olduğu derlemede nüks rektum kanserinde İORT uygulandığında; R0 rezeksiyon ile lokal kontrol %60-80, 5 yıllık sağkalım %40-50; R1 rezeksiyon ile lokal kontrol %30-60, 5 yıllık sağkalım %20-30; R2 rezeksiyon ile lokal kontrol %30-50, 5 yıllık sağkalım %15-25 olduğu bildirilmiştir (9). Nüks rektum kanserinde cerrahi+İORT ile eksternal RT+İORT+cerrahi tedavi proktokolleri karşılaştırıldığında eksternal RT alan hastalarda lokal nüks daha düşük, sağkalımın daha fazla olduğu bildirilmiştir (12,25). Bizim çalışmamızda 6 hastaya İORT ile birlikte ameliyat öncesi ya da sonrası dönemde eksternal RT uygulandı. Bu hastaların 3'ünde nüks gelişmedi.

Periton tutulumu olan lokal ileri rektum kanseri tam kür sağlanma ihtimali az olan hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda anektodal olarak HİPEK ile birlikte İORT'u birleştiren tedavi modalitesi düşünülebilir. Klaver ve ark (26) HİPEK ve İORT'u 5 hastada uygulanmıştır. Ortalama 20,6 (10-34) ay takip süresi olan bu olgu serisinde 4 hasta hastaliksız olarak izlenmiştir. Bizim serimizde bir hastaya periton tutulumu nedeniyle HİPEK uygulandı. Adjuvan kemoterapi alan bu hasta 36 aydır hastaliksız olarak izlenmektedir.

Eksternal RT sırasında ışınlama alanına bağırsak anslarının girmesini önleyemediğimizden toksik sonuçlara neden olabilir. Ayrıca kronik diyare, bağırsak obstruksiyonu, fistül ve cilt ülserasyonu gibi ciddi uzun dönem komplikasyonlarda eksternal RT sonrası görülebilir (27). Bu nedenle tekrar RT yapılırken ince bağırsakların ışınlama alanından uzaklaştırılması önem taşımaktadır. İORT ışınlanacak alandan diğer organları uzaklaştırarak hedef alana yüksek doz RT uygulamamıza olanak sağlamaktadır. Böylece RT'nin bağırsaklara olan yan etkilerini azaltabilir. İORT sonrası cerrahi alan enfeksiyonu gelişebilir (9). Mirnezami ve ark (28) yapmış olduğu 29 çalışmayı içeren sistemik derlemede İORT'un ürolojik ve anastomotik komplikasyonlarda artışa neden olmadığı, yara yeri enfeksiyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Klink ve ark (29) yapmış olduğu çalışmada İORT+cerrahi ve sadece cerrahi yapılan hastalar karşılaştırıldığında komplikasyon oranının benzer olduğu bildirilmiştir. İORT'un pelviste kullanımını sınırlayan etken periferik sinir hasarı ile oluşturduğu, güçsüzlük ve duyu kaybı oluşturmaksızın ağrı ile kendini gösteren nöropatidir. Nöropati insidansının İORT'de reçetelendirilen doz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İORT dozunun 15 Gy'den yüksek olması nöropati riskini artırmaktadır (22). Bizim çalışmamızdaki hastalarda major komplikasyon gelişmiştir. İki hastada yara yeri enfeksiyonu gelişmiştir. Buna hasta sayısının azlığı, akılcı ve uygun ostomi uygulaması etken olabilir.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmaması eksiklik gibi görünmesine rağmen temel amacımız bu zorlu ve tedavi yönetimi tam belirlenmemiş hasta grubunda İORT tecrübemizi değerlendirmektir. Doğru klinik değerlendirme ve uygun endikasyon ile İORT nüks rektum kanserinde, rezidu kalan olgularda dahi kabul edilebilir sonuçlar sunabilen multimodal tedavi seçeneklerinden biridir.

Kaynaklar

1. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345:638-46.
2. Bakx R, Visser O, Jossa J, Meijer S, Slors JF, van Lanschot JJ. Management of recurrent rectal cancer: a population based study in greater Amsterdam," *World J of Gastroenterol*. 2008;14:6018-23.
3. Wanebo HJ, Koness RJ, Vezeridis MP, Cohen SI, Wroblewski DE. Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann Surg*. 1994;220:586-95.
4. Pacelli F, Tortorelli AP, Rosa F, et al. Locally recurrent rectal cancer: prognostic factors and long-term outcomes of multimodal therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:152-62.
5. Harris CA, Solomon MJ, Heriot AG, et al. The Outcomes and Patterns of Treatment Failure After Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg*. 2016;264:323-9.
6. Hogan NM, Joyce MR. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:464380.
7. Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, et al. Intraoperative irradiation: techniques and results. 2nd ed. New York: Humana Press; 2011.
8. Willett CG1, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:971-7.
9. Haddock MG. Intraoperative radiation therapy for colon and rectal cancers: a clinical review. *Radiat Oncol*. 2017;12:11.
10. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 1996;83:293-304.
11. Nagtegaal ID1, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008;26:303-12.
12. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H. Radical Resection After IORT-Containing Multimodality Treatment is the Most Important Determinant for Outcome in Patients Treated for Locally Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;115:1937-47.
13. Alberda WJ, Verhoef C, Schipper ME, et al. The Importance of a Minimal Tumor-Free Resection Margin in Locally Recurrent Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:677-85.
14. Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, et al. Intraoperative Irradiation after Palliative Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Cancer*. 1995;75:939-52.
15. Hahnloser D, Nelson H, Gunderson H, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg*. 2003;237:502-8.
16. Lindel K, Willett CG, Shellito PC, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer. *Radiother Oncol*. 2001;58:83-7.
17. Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, et al. Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1749-58.
18. Mannaerts GH, Martijn H, Crommelin MA, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for locally recurrent rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:297-308.
19. Allee PE, Tepper JE, Gunderson LL. Postoperative radiation therapy for incompletely resected colorectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17:1171-6.
20. O'Connell MJ, Childs DS, Moertel CG, et al. A Prospective Controlled Evaluation of Combined Pelvic Radiotherapy and Methanol Extraction Residue of BCG (MER) For Locally Unresectable or Recurrent Rectal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8:1115-9.
21. Schild SE, Martenson JA, Gunderson LL, Dozois RR. Long-term Survival and Patterns of Failure after Postoperative Radiation Therapy for Subtotally Resected Rectal Adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16:459-63.
22. Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP, et al. Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study. *Radiother Oncol*. 2002;62:207-13.
23. Hyngstrom JR1, Tzeng CW, Beddar S, et al. Intraoperative Radiation Therapy for Locally Advanced Primary and Recurrent Colorectal Cancer: Ten-Year Institutional Experience. *J Surg Oncol*. 2014;109:652-8.
24. Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, et al. Intraoperative Irradiation after Palliative Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Cancer*. 1995;75:939-52.
25. Bussieres E, Gilly FN, Rouanet P, et al. Recurrences of rectal cancers: results of a multimodal approach with intraoperative radiation therapy. French Group of IORT. Intraoperative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:49-56.
26. Klaver YL, Lemmens VE, Nienhuijs SW, et al. Intraoperative radiotherapy and cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Five consecutive case reports of locally advanced rectal cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol*. 2013;189:256-60.
27. Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-Term Results of Reirradiation for Patients with Recurrent Rectal Carcinoma. *Cancer*. 2002;95:1144-50.
28. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol*. 2013;22:22-35.
29. Klink CD, Binnebösel M, Holy R, et al. Influence of Intraoperative Radiotherapy (IORT) on Perioperative Outcome after Surgical Resection of Rectal Cancer. *World J Surg*. 2014;38:992-6.