

УДК 616.351-006.6-031.84-08

Уваров Иван Борисович

доктор медицинских наук,
заведующий 3-го онкологического отделения
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения. «Клинический
онкологический диспансер №1» министерства
здравоохранения Краснодарского края
kkod@kkod.ru

Казанцева Маргарита Викторовна

кандидат медицинских наук, главный врач
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения. «Клинический онкологический
диспансер №1» министерства здравоохранения
Краснодарского края
kkod@kkod.ru

Василенко Игорь Николаевич

Заведующий 3-го радиологического отделения
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения. «Клинический онкологический
диспансер №1» министерства здравоохранения
Краснодарского края
kkod@kkod.ru

Ivan V.Uvarov

doctor of medicine,
Head of the 3rd Oncology Department.
State budgetary healthcare institution
“Clinical Oncologic Dispensary No. 1”
of the Ministry of Health of Krasnodar Krai
kkod@kkod.ru

Margarita V.Kazantseva

candidate of medical Sciences, chief physician.
State budgetary healthcare institution
“Clinical Oncologic Dispensary No. 1”
of the Ministry of Health of Krasnodar Krai
kkod@kkod.ru

Igor N.Vasilenko

Head of the 3rd Radiology Department.
State budgetary healthcare institution
“Clinical Oncologic Dispensary No. 1”
of the Ministry of Health of Krasnodar Krai
kkod@kkod.ru

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY IN RECTAL CANCER

Аннотация. Цель - оценка непосредственных и 1-годичных отдаленных результатов лечения, включающего радикальную операцию и ИОЛТ, у пациентов с первичным (ПРПК) и рецидивным раком прямой кишки (РРПК).

Материалы и методы. В группу вошли 65 пациентов: мужчин 37, женщин 28. Средний возраст 65 лет. ПРПК II стадии имелся у 45; III стадии – у 15 пациентов. РРПК - у 5 пациентов. ИОЛТ проводилось непосредственно после удаления опухоли. Использовалась фотонная радиохирургическая система Intrabeam® PRS. Время наблюдения составило в среднем 12 месяцев. **Результаты.** Доза составила в среднем 14,8 Гр, на глубине 1 см – 5,07 Гр, время сеанса 31,9 мин. Течение послеоперационного периода не имело специфических осложнений. Средняя длительность послеоперационного периода в стационаре – 17,7 дней. Общая 1-годичная выживаемость – 90,8%. Показатель локального контроля - 88,4%. Выживаемость без отдаленных метастазов составила 87,7%. **Заключение.** Использование фотонной радиохирургической системы является безопасной технологией проведения ИОЛТ при ПРПК и РРПК, не приводящей к критическому увеличению длительности операции и не имеющей специфических осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, интраоперационная лучевая терапия, местный рецидив.

Abstract. The **purpose** of this study is to analyze immediate and 1-year remote results of the treatment including radical surgery and intraoperative radiotherapy (IORT) in patients with primary (PRC) and recurrent rectal cancer (RRC). **Methods:** We have retrospectively reviewed 65 patients (pts.) treated with the Intrabeam Photon Radiosurgery System (PRS) following definitive resection of a locally advanced PRC or RRC. Gender distribution was 37 male and 28 female aged from 33 to 82 years (median 65). Stage II primary rectal cancer (PRC) was in 45 pts., stage III in 15 pts. RRC was found in 5 pts Median follow-up after IORT was 12 months. Overall survival and disease free survival rate calculated using Kaplan-Meier analysis. **Results:** A dose of 5.07Gy was prescribed to a depth of 1 cm (surface dose range was 9.4-17.0, median: 14.8Gy). Median duration of IORT was 31.9 minutes (range: 15–36). Spheric applicators of 5 cm in diameter used in 40 cases and 4.5 cm - in 5 pts. No intraoperative or postoperative complications were attributed to IORT. Median discharge time after surgery was 17.7 days (range: 9 – 25). The 1-year overall survival rate was 90,8% (S.E.=4,9). The 1-year local recurrence free survival rate was 88,4% (S.E.=7,1). The 1-year distant metastasis free survival was 87,7% (S.E.=6,5). No cases of hydronephrosis or ureter fibrosis after IORT were documented. **Conclusions:** First experience suggests that Intrabeam PRS appears to

be a safe technique for delivering IORT in rectal cancer patients. IORT with PRS marginally increases the operative time, and doesn't lead to prolong hospitalization.

Keywords: *colorectal cancer, intraoperative radiation therapy, local disease recurrence*

Введение

Радикальное хирургическое удаление опухоли остается актуальной проблемой лечения колоректального рака (КРР). Вместе с тем, в настоящее время очевидно, что местнораспространенные его формы требуют мультимодального подхода, включающего современные достижения лучевой терапии [1, 2]. Одним из компонентов комбинированного лечения рака прямой кишки (РПК) является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), которая может быть определена как прямое подведение ионизирующего излучения на ложе опухоли во время оперативного вмешательства [7]. Такой подход обеспечивает точную доставку однократной крупной фракции излучения (обычно 10-20 Гр) непосредственно к анатомической зоне высокого риска рецидивирования, одновременно позволяя вывести за пределы поля облучения либо экранировать радиочувствительные структуры. Последние десятилетия ознаменовались разработкой компактных и мобильных устройств для проведения ИОЛТ, оснащенных самостоятельной радиационной защитой, что значительно упростило проведение процедуры и сделало ее более доступной в клинической практике [17]. Одним из таких устройств является радиохирургическая система Intrabeam PRS (Carl Zeiss), генерирующая вторичное низкоэнергетическое (30 – 50 кВ) рентгеновское излучение. Результаты использования данной системы хорошо изучены при раке молочной железы [14], однако применение ее в других областях онкологии, в частности при КРР, практически не освещено в литературе. В связи с этим представляет интерес оценка результатов применения фотонной радиохирургической системы Intrabeam в программе мультимодального лечения при первичном местнораспространенном и рецидивном РПК.

Целью работы явилась оценка непосредственных и 1-годичных отдаленных результатов лечения, включающего радикальную операцию и ИОЛТ, у пациентов с первичным (ПРПК) и рецидивным раком прямой кишки (РРПК).

Материалы и методы

За период 2012 – 2015 гг. в Клиническом онкологическом диспансере №1 г. Краснодара лечение, включающее радикальную операцию с ИОЛТ при раке прямой кишки получили 98 пациентов. Для анализа результатов отобрана группа больных, у которых период отдаленного наблюдения составил 1 год и более. В анализируемую группу вошли 65 пациентов: мужчин 37, женщин 28, получивших лечение в Клиническом онкологическом диспансере №1 г. Краснодара, включающее радикальную операцию и ИОЛТ в период 2012 – 2014 г (таблица 1). Средний возраст составлял 65 лет (мин. 33; макс. 82; медиана - 67 лет). Индекс массы тела от 19,5 до 44,3 (медиана 28,1).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	n	%
Пол		
М	37	56,9
Ж	28	40,1
Клиническая характеристика опухоли		
Первичная	60	92,3
Рецидивная	5	7,7
Стадия исходная		
II	48	73,9
III	17	26,1
Гистологическое строение		
Аденокарцинома G1	8	12,3
G2	40	61,5
G3	17	26,2
ДЛТ перед ИОЛТ		
Да	8	12,3
Нет	57	87,7
ХТ перед ИОЛТ		
Да	5	7,7
Нет	60	92,3

Большинство пациентов имели диагноз РРПК II стадии (45) и III стадии (15 пациентов). РРПК имел место у 5 пациентов. Статус рецидивной опухоли по Wanebo: Tr3 - 3, Tr4 - 1, Tr5 - 1. Хирургическое вмешательство выполнялось по онкологическим стандартам: при РРПК - передняя резекция прямой кишки (ПК) с тотальной мезоректумэктомией – (45), брюшно-промежностная экстирпация ПК (17), брюшно-анальная резекция ПК (3). При РРПК выполнялось удаление рецидивной опухоли внутрибрюшным или комбинированным (брюшно-промежностным, брюшно-анальным) доступом, в 3 случаях с резекцией соседних органов. Для ИОЛТ использовали фотонную радиохирургическую систему Intrabeam[®] PRS (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany). ИОЛТ проводилось непосредственно после удаления опухоли. Излучающее устройство этой системы генерирует пучок электронов, направленный на золотую пластинку диаметром 3 мм, находящуюся внутри сферического аппликатора, в результате чего создается вторичное низкоэнергетическое (30 – 50 кВ) рентгеновского излучения. Установка снабжена сменными сферическими аппликаторами диаметром от 1,5 до 5,0 см.

После удаления препарата производили тщательную макроскопическую его оценку, при которой выявляли зону наибольшего риска вовлечения циркулярной границы резекции, соответственно этому производили маркировку предполагаемого поля облучения ложа опухоли. Аппликатор в стерильных условиях соединяли с излучающим устройством, стерильным рукавом закрывали подвижную часть («руку») аппарата. В 60 случаях использовался аппликатор диаметром 5,0 см, в 5 случаях – 4,5 см. Тонкий кишечник накрывали тканевыми салфетками и отводили краниально

специальным фиксирующим зеркалом; мочеточники в некоторых случаях выделяли, брали на резиновые турникеты и выводили латерально из поля облучения. На боковые стенки таза в области сосудистых пучков и мочеточников укладывали специальные стерильные защитные пластинки и сухие марлевые салфетки. При операции ПР таким же образом защищали культю ПК. После проведения сеанса ИОЛТ (при участии медицинского физика и врача-радиолога) операцию продолжали: при сфинктеросохраняющих операциях выполняли формирование анастомоза, при БПЭ – ушивание промежностной раны. Во всех случаях при формировании анастомоза выполняли наложение превентивной илеостомы. Время наблюдения составило в среднем 12 месяцев (от 0,9 до 21,7 мес.; мед. 12 месяцев). Оценка кумулятивной выживаемости (общей и безрецидивной) проводилась методом Каплана-Майера.

Результаты

В анализируемой группе доза на поверхности аппликатора составила в среднем 14,8 Гр (мин. 8,39; макс. 17; мед. 15 Гр), на глубине 1 см – 5,07 Гр. Время сеанса ИОЛТ составило в среднем 31,9 мин (от 15 до 36; мед. 34 мин) (таблица 2).

Таблица 2. Характеристика параметров ИОЛТ и оперативного вмешательства

Параметры	Значения
Доза на поверхности аппликатора, Гр	14,8
Доза на глубине 0,5 см, Гр	8,1
Доза на глубине 1,0 см, Гр	5,07
Длительность ИОЛТ, минут, макс - мин	15 – 36
Длительность ИОЛТ средняя, минут	32
Длительность операции, мин., макс - мин	175 – 270
Длительность операции средняя, минут	186

Течение послеоперационного периода не имело специфических особенностей и осложнений, связанных с облучением. Средняя длительность госпитализации составила 21,2 дня (от 11 до 33; мед. 22 дня), послеоперационного периода в стационаре – 17,7 дней (от 9 до 25; мед. 18 дней), что не превышало соответствующий показатель для аналогичных операций без ИОЛТ. У 3 пациентов отмечены инфекционные осложнения со стороны послеоперационной раны брюшной стенки, в 1 случае – со стороны промежностной раны (частота инфекционных раневых осложнений – 6,2% из 65 больных). У 1 пациента отмечали атонию мочевого пузыря. Случаев несостоятельности колоректального анастомоза не было.

Оценены отдаленные 1-годовые результаты в целом по группе. Общая 1-годовая выживаемость составила – 90,8% (S.E.=6,3). Выживаемость без рецидива в зоне облучения (1-годовой показатель контроля поля облучения) – 95,0% (S.E.=4,9). Показатель локального контроля (выживаемость без рецидива

в области малого таза, 1-годичный) - 88,4% (S.E.=7,1). Выживаемость без отдаленных метастазов составила 87,7% (S.E.=6,5). Отдаленных осложнений в виде фиброза мочеточника, гидронефроза, нейропатии нижних конечностей в исследованной группе не наблюдалось.

Обсуждение

В большинстве опубликованных в мировой литературе исследований ИОЛТ при КРР проводилась с использованием устройств, генерирующих пучки электронов [4, 6, 11, 15, 18]. В гораздо меньшем числе работ лучевая терапия проводилась методом высокодозной брахитерапии, либо сочетала оба метода [10, 16]. В нашей работе проанализирован опыт применения фотонной радиохирургической системы Intrabeam PRS 500. На сегодняшний день имеется единственная публикация, посвященная использованию этой установки в лечении РПК [8]. Коллектив авторов из Кливленда (США) ретроспективно оценил результаты лечения у 42 пациентов с рецидивным (32) и с первичным (10) РПК. У всех пациентов выполнялось радикальное удаление опухоли. Доза ИОЛТ была 5 Гр, рассчитанная для глубины 1 см, использовались сферические аппликаторы диаметром 2 – 5 см. Общая 3-летняя выживаемость составила 43% для пациентов с рецидивными опухолями и 65 % - для больных первичным раком. 1-годичный показатель рецидивов составил 16%, отдаленных метастазов – 32% для всей группы. Авторы отмечают, что полученные ими результаты сравнимы с результатами ИОЛТ быстрыми электронами. В нашей работе мы использовали аналогичные параметры проведения ИОЛТ, но в группе пациентов преобладали больные с первичным местнораспространенным РПК, что в некоторой степени может объяснить более высокие 1-годичные показатели безрецидивной и общей выживаемости в нашем исследовании.

Анализ опубликованных на сегодняшний день серий при первичном раке прямой кишки свидетельствует о том, что ИОЛТ при РПК приводит к улучшению локального контроля и безрецидивной выживаемости, в меньшей степени влияя на общую выживаемость. При этом складывается мнение, что при локализованных формах РПК ИОЛТ ничего не добавляет к радикальному хирургическому лечению [4, 11]. При местнораспространенных формах РПК включение ИОЛТ в программу мультимодального лечения улучшает локальный контроль в группе пациентов с микроскопическим вовлечением циркулярной границы резекции [6, 9, 13, 15]. Эти данные относятся к исследованиям, в которых использовалась ИОЛТ быстрыми электронами. Используемое нами техническое устройство для ИОЛТ имеет ряд отличительных существенных особенностей. В отличие от электронного пучка линейного ускорителя, который может подвергаться лучевому воздействию значительные объемы тканей, излучение, генерируемое аппаратом Intrabeam, характеризуется резким спадом дозы в глубине тканей, создавая, таким образом, ограниченное по площади и глубине лучевое воздействие. С одной стороны, это создает определенные ограничения использования данного технического устройства, но с другой стороны обеспечивает ряд преимуществ.

Наши результаты подтверждают заключение о достаточной высокой безопасности ИОЛТ фотонной радиохирургической системой Intrabeam® для пациента и согласуются с данными Guo et al. (2012) [8]. Нами также не отмечено критического увеличения длительности операции с использованием ИОЛТ, увеличения сроков пребывания пациента на хирургической койке. Не зарегистрированы такие серьезные осложнения ИОЛТ, как кишечные свищи, некроз крестца, постлучевые повреждения мочеточников с их фиброзом и развитием гидронефроза, которые встречаются после ИОЛТ пучком электронов [3, 5, 12, 18]. По нашему мнению, система Intrabeam характеризуется достаточно высокой безопасностью для пациента, обусловленной минимальным лучевым повреждением тканей. Кроме того, к несомненным достоинствам системы относятся высокая степень радиационной безопасности для персонала (не требует создания системы радиационной защиты в здании), возможность точного позиционирования источника излучения в ложе опухоли, удобство использования в операционной.

Заключение

Наш опыт проведения комбинированного метода лечения позволяет говорить о том, что использование фотонной радиохирургической системы является безопасной технологией проведения ИОЛТ при ПРПК и РРПК, не приводящей к критическому увеличению длительности операции, не имеющей специфических осложнений. Этот метод может быть интегрирован в алгоритм мультимодального лечения РПК в условиях специализированного онкологического учреждения. Отдаленные онкологические результаты ИОЛТ системой Intrabeam требуют дальнейшего изучения.

Литература:

1. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. М., Изд. РОНЦ им. Н.Н.Блохина, 2011. 96 с.
2. Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013. Т. XXIII, N 3. С. 65 – 71.
3. Dresen R.C., Gosens M.J., Martijn H., Nieuwenhuijzen G.A., Creemers G.J., Daniels-Gooszen A.W., et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1937–1947
4. Dubois J.B, Bussieres E., Richaud P., Rouanet P., Becouarn Y., Mathoulin-Pelissier S., et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol.* 2011;98:298–303
5. Eble M.J., Lehnert T., Treiber M., Latz D., Herfarth C., Wannemacher M. Moderate dose intraoperative and external beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma. *Radiother Oncol.* 1998;4 42.
6. Ferenschild F.T., Vermaas M., Nuyttens J.J., Graveland W.J., Marinelli A.W., van der Sijp J.R., et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1257–1265

7. Gunderson L.L. Rationale for and results of intraoperative radiation therapy. *Cancer*. 1994;74:537–541.

8. Guo S., Reddy C.A., Kolar M., Woody N., Mahadevan A., Deibel F.C., Dietz D.W., Remzi F.H., Suh J.H. Intraoperative radiation therapy with the photon radiosurgery system in locally advanced and recurrent rectal cancer: retrospective review of the Cleveland clinic experience. *Radiat Oncol*. 2012 Jul 20;7:110. doi: 10.1186/1748-717X-7-110.

9. Kusters M., Valentini V., Calvo F.A., Krempien R., Nieuwenhuijzen G.A., Martijn H., et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol*. 2010;21:1279–1284.

10. Martinez-Monge R., Nag S., Martin E.W. Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high-dose-rate brachytherapy, and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *Cancer*. 1999;86:236–247.

11. Masaki T., Takayama M., Matsuoka H., Abe N., Ueki H., Sugiyama M., et al. Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:173–180.

12. Nuyttens J.J., Kolkman-Deurloo I.K., Vermaas M., Ferenschild F.T., Graveland W.J., De Wilt J.H., et al. High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:106–112 9:169–174.

13. Ratto C., Valentini V., Morganti A.G., Barbaro B., Coco C., Sofo L., et al. Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:59–67.

14. Tobias J.S. Targeted therapy using the INTRABEAM® system: a new option in cancer treatment. *Oncology News Volume 7 Issue 1 : March/April 2012 P 14-15*.

15. Valentini V., Coco C., Rizzo G., Manno A., Crucitti A., Mattana C., et al. Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery*. 2009;145:486–494.

16. Vermaas M., Nuyttens J.J., Ferenschild F.T., Verhoef C., Eggermont A.M., de Wilt J.H. Reirradiation, surgery and IORT for recurrent rectal cancer in previously irradiated patients. *Radiother Oncol*. 2008;87:357–360.

17. Willett C.G, Czito B.G, Tyler D.S. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:971–977.

18. Willett C.G, Shellito P.C, Tepper J.E, Eliseo R., Convery K., Wood W.C. Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma. *Cancer*. 1991;67:1504–1508.

References.

1. Barsukov Yu.A. Combined and complex treatment of patients with RC. M., RESC named after N.N. Blokhin, 2011. 96 p.
2. Kit O.I. The problem of colorectal cancer in the beginning of XXI c.: advances и prospects // Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology. 2013. V. XXIII. N 3. P. 65 – 71.
3. Dresen R.C., Gosens M.J., Martijn H., Nieuwenhuijzen G.A., Creemers G.J., Daniels-Gooszen A.W., et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1937–1947
4. Dubois J.B, Bussieres E., Richaud P., Rouanet P., Becouarn Y., Mathoulin-Pelissier S., et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol*. 2011;98:298–303
5. Eble M.J., Lehnert T., Treiber M., Latz D., Herfarth C., Wannemacher M. Moderate dose intraoperative and external beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma. *Radiother Oncol*. 1998;4 42.
6. Ferenschild F.T., Vermaas M., Nuyttens J.J., Graveland W.J., Marinelli A.W., van der Sijp J.R., et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1257–1265
7. Gunderson L.L. Rationale for and results of intraoperative radiation therapy. *Cancer*. 1994;74:537–541.
8. Guo S., Reddy C.A., Kolar M., Woody N., Mahadevan A., Deibel F.C., Dietz D.W., Remzi F.H., Suh J.H. Intraoperative radiation therapy with the photon radiosurgery system in locally advanced and recurrent rectal cancer: retrospective review of the Cleveland clinic experience. *Radiat Oncol*. 2012 Jul 20;7:110. doi: 10.1186/1748-717X-7-110.
9. Kusters M., Valentini V., Calvo F.A., Krempien R., Nieuwenhuijzen G.A., Martijn H., et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol*. 2010;21:1279–1284.
10. Martinez-Monge R., Nag S., Martin E.W. Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high-dose-rate brachytherapy, and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *Cancer*. 1999;86:236–247.
11. Masaki T., Takayama M., Matsuoka H., Abe N., Ueki H., Sugiyama M., et al. Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:173–180.
12. Nuyttens J.J., Kolkman-Deurloo I.K., Vermaas M., Ferenschild F.T., Graveland W.J., De Wilt J.H., et al. High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:106–112 9:169–174.

13. *Ratto C., Valentini V., Morganti A.G., Barbaro B., Coco C., Sofo L., et al.* Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:59–67.
14. *Tobias J.S.* Targeted therapy using the INTRABEAM® system: a new option in cancer treatment. *Oncology News Volume 7 Issue 1 : March/April 2012* P 14-15.
15. *Valentini V., Coco C., Rizzo G., Manno A., Crucitti A., Mattana C., et al.* Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. *Surgery*. 2009;145:486–494.
16. *Vermaas M., Nuyttens J.J., Ferenschild F.T., Verhoef C., Eggermont A.M., de Wilt J.H.* Reirradiation, surgery and IORT for recurrent rectal cancer in previously irradiated patients. *Radiother Oncol*. 2008;87:357–360.
17. *Willett C.G, Czito B.G, Tyler D.S.* Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:971–977.
18. *Willett C.G, Shellito P.C, Tepper J.E, Eliseo R., Convery K., Wood W.C.* Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma. *Cancer*. 1991;67:1504–1508.