

La radioterapia intraoperatoria (IORT) nel trattamento del cancro del retto



Ann. Ital. Chir., LXXII, 5, 2001

G.B. DOGLIETTO, C. RATTO,
V. VALENTINI*

Istituto di Clinica Chirurgica - Divisione di Chirurgia
Digestiva
*Cattedra di Radioterapia - Istituto di Radiologia
Università Cattolica del S. Cuore - Roma

Introduzione

La recidiva locale (RL) rappresenta, ancora oggi, una delle problematiche più complesse del trattamento del carcinoma rettale. La RL si manifesta, nella maggior parte dei casi, dopo un intervallo, dal trattamento del tumore primitivo, relativamente breve (il 50% delle recidive si presenta entro un anno, ed il 75% entro due anni dalla diagnosi (1)). La sola chirurgia, specie nelle forme localmente avanzate, non sempre riesce a garantire un'adeguata prevenzione della ripresa locoregionale della malattia, la cui incidenza rimane quindi elevata (25-35% in pazienti con neoplasia in stadio T3-T4, sottoposti a sola chirurgia nelle esperienze riportate negli ultimi decenni) (2, 3).

Le terapie adiuvanti (radio-chemioterapia), d'altra parte, che in passato sono state utilizzate singolarmente con risultati limitati, più recentemente sono state impiegate con più razionali modalità di somministrazione, dosaggio e cronologia di trattamento. Un tale approccio ha prodotto una riduzione, frequentemente significativa, dell'incidenza delle recidive locali (2,5-16% (3, 4, 5)), pur non sempre registrando un analogo impatto sulla sopravvivenza a distanza (6, 7, 8, 9, 10, 11).

In questo contesto la Radioterapia Intraoperatoria (IORT) rappresenta una innovativa forma di "intensificazione" del trattamento integrato radio-chemioterapico. I suoi presupposti teorici, nonché i risultati degli studi finora condotti, ne rendono interessante e promettente l'applicazione clinica.

Abstract

INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY (IORT) ON THE TREATMENT OF RECTAL CANCER

Background: Local recurrence remains one of the most complex problem in the management of rectal carcinoma. Often, surgery alone is not able to prevent local recurrence development, particularly in locally advanced cancer. A better local control is obtained using the association with radiotherapy and chemotherapy. Intraoperative Radiation Therapy (IORT) represents an innovative therapeutic modality.

Patients and methods: 141 patients, 97 with "high risk" cancer (T2N1-2 or T3N0-2) and 44 with "locally advanced" tumor (T3N3, T4N0-3 or local recurrence). 64 patients with extraperitoneal "high risk" rectal cancer have been treated with preoperative radiotherapy (38 Gy), surgical excision and IORT (10 Gy). In other 33 "high risk" cases, preoperative radio- (50.4 Gy) chemotherapy (Tomudex 2-3 mg), surgery and IORT (10 Gy) have been given. Forty four patients with "locally advanced" rectal tumor have had external radiotherapy (48 Gy) + chemotherapy (5FU + Mitomycin C) preoperatively, surgery, IORT (10-15 Gy) and chemotherapy (5FU + Levamisolo) postoperatively.

Results: Among "high risk" patients, 52-83% of cases have had a sphincter-saving surgical procedure, 5-year local control is 93%, 5-year overall survival 80%, and 5-year disease free survival 77%. In 50-60% of "high risk" tumors treated with preoperative chemo-radiotherapy the pathologic staging have found a T0-1 tumor. Among "locally advanced" primary tumors, 5-year local control is 90.9%, 5-year disease free survival 47.1%, 5-year overall survival 60.7%. Among patients treated for local recurrence, in 60% a complete tumor resection has been performed; 5-year local control is 79.5%, 5-year disease free survival 19.4%, 5-year overall survival 41.4%.

Conclusions: Integrated treatment with radiotherapy, chemotherapy, surgery and IORT has allowed a good local control and seems prolong survival also.

Key words: Rectal cancer, intraoperative radiation therapy, radiotherapy, chemotherapy, local recurrence, survival.

Riassunto

Premesse: La recidiva locale rappresenta, ancora oggi, una delle problematiche più complesse del trattamento del carcinoma rettale. La sola chirurgia, specie nelle forme localmente avanzate, non sempre riesce a prevenire la ripresa locoregionale della malattia. L'integrazione con radio- e che -

mioterapia risulta migliorare il controllo locale. La Radioterapia Intraoperatoria (IORT) rappresenta una innovativa forma di "intensificazione" del trattamento integrato radio-chemioterapico.

Pazienti e metodi: 141 pazienti, di cui 97 con cancro "high risk" (T2N1-2 o T3N0-2) e 44 con neoplasia "localmente avanzata" (T3N3, T4N0-3 o recidiva locale). 64 pazienti con cancro rettale extraperitoneale "high risk" sono stati trattati con radioterapia preoperatoria (38 Gy), exeresi chirurgica e IORT (10 Gy). In altri 33 casi "high risk" è stata praticata radio- (50.4 Gy) chemioterapia (Tomudex 2-3 mg) preoperatoria, chirurgia e IORT (10 Gy). Ai 44 pazienti con tumore "localmente avanzato" con radioterapia esterna (48 Gy) + chemioterapia (5FU + Mitomicina C) preoperatorie ha fatto seguito la chirurgia, IORT (10-15 Gy) e la chemioterapia postoperatoria (5FU + Levamisolo).

Risultati: Tra gli "high risk", nel 52-83% dei casi è stata realizzata un'exeresi della neoplasia con preservazione sfinteriale, il controllo locale a 5 anni è stato del 93%, la sopravvivenza globale dell'80% e la sopravvivenza libera da malattia del 77%. Nel 50-60% degli "high risk" trattati con radio-chemioterapia preoperatoria lo staging anatomico-patologico ha documentato una neoplasia T0-1. Tra i tumori primitivi "localmente avanzati", il controllo locale a 5 anni è risultato del 90.9%, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 47.1%, quella globale a 5 anni del 60.7%. Dei pazienti trattati per recidiva locale, nel 60% ne è stata possibile un'asportazione completa; il controllo locale a 5 anni è stato del 79.5%, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 19.4%, quella globale a 5 anni del 41.4%.

Conclusioni: L'integrazione radio-chemio-chirurgica con IORT ha ottenuto un buon controllo locale ed un tendenziale prolungamento della sopravvivenza.

Parole chiave: Cancro del retto, radioterapia intraoperatoria, radioterapia, chemioterapia, recidiva locale, sopravvivenza.

La IORT, concepita nel 1930, ha acquisito negli ultimi decenni, con lo sviluppo della radioterapia ad elettroni, un ruolo specifico nel trattamento di numerose neoplasie solide. I presupposti radiobiologici su cui si fonda ne rendono infatti l'impiego particolarmente versatile.

Con la IORT è possibile indirizzare selettivamente, per diretta visualizzazione nel corso dell'intervento chirurgico, il fascio di elettroni proprio sull'area ritenuta, dal chirurgo e dal radioterapista insieme, a maggior rischio perché sede della neoplasia asportata o di un suo residuo micro-macroscopico o, infine, del tumore stesso non ritenuto resecabile.

Nel corso dell'irradiazione possono, piuttosto agevolmente, essere esclusi dal campo organi e tessuti adiacenti, che altrimenti risulterebbero danneggiati. Sulla base di considerazioni tecniche è possibile inoltre definire, con estrema accuratezza, i limiti di profondità raggiunti dal fascio di radiazioni, evitando pertanto l'esposizione di strutture sottostanti il piano di irradiazione.

L'elevato dosaggio impiegato in un unico tempo offre l'evidente vantaggio di una efficacia biologica maggiore rispetto ad una equivalente dose somministrata in frazioni multiple dall'esterno. In tal modo si impediscono i fenomeni di riparazione del danno indotto dalle radiazioni a carico del DNA delle cellule neoplastiche.

Per l'esecuzione della IORT viene impiegata una particolare apparecchiatura costituita da un supporto in lega che viene collegato da un lato all'acceleratore lineare e dall'altro ad un applicatore in materiale plastico, trasparente, di diverse conformazioni, (cilindrico, rettangolare, poligonale ecc.), diametri (da pochi centimetri fino a 10 cm e più) ed inclinazioni (0°, 15°, 45°, fino a 90°). Durante la preparazione del campo, l'applicatore viene indirizzato sull'area da irradiare, non includendo nel raggio d'azione del fascio radiante gli organi limitrofi.

L'ottimizzazione di tutta questa procedura prevederebbe che essa avesse luogo in una sala attrezzata strutturalmente anche per l'esecuzione della IORT. Pochi sono i Centri al mondo con una tale organizzazione logistica; nella maggior parte dei casi invece il paziente, al termine dell'atto chirurgico demolitivo, viene trasportato, sotto monitoraggio anestesilogico, nella sala-bunker per effettuare la IORT e, al termine di essa, nuovamente nel reparto operatorio per completare l'intervento. Ciò comporta un indubbio incremento dei tempi operatori ed esporrebbe, almeno in teoria, ad un più consistente rischio di morbilità. Le innovazioni tecnologiche hanno più recentemente consentito di utilizzare apparecchi mobili, di dimensioni minori, tali da poter essere usati nella sala operatoria ove è richiesto il trattamento di IORT, con indubbi vantaggi sotto il profilo organizzativo e della semplicità di applicazione clinica.

La maggior parte degli studi effettuati impiegando la IORT sono stati condotti su carcinomi del retto "localmente avanzati" (primitivi non resecabili con intento curativo o recidive locali).

Nell'esperienza dell'MGH (12), in cui 32 pazienti con cancro del sigma-retto "localmente avanzato" trattati con radioterapia esterna, intervento chirurgico radicale e IORT, la sopravvivenza ad 1 e 2 anni risultò aumentata, rispetto a gruppi storici di controllo trattati con la sola radioterapia esterna + chirurgia; non furono documentate recidive nel campo di irradiazione tra i pazienti trattati con IORT, mentre esse si svilupparono nel 43% di quelli trattati senza IORT.

Successivamente è stata riportata una sopravvivenza a 5 anni del 43% nel gruppo sottoposto a IORT per neoplasia primitiva (88% dopo exeresi radicale, 69% in caso di persistenza di residuo microscopico, 50% in caso di residuo macroscopico) (13) e del 19% in quello trattato per recidiva locale (42% dopo exeresi radicale e 11% in caso di persistenza di residuo micro o macroscopico) (14). La sopravvivenza libera da malattia fu nei due gruppi pari al 33% e 6% rispettivamente. In un recente aggiornamento circa i casi di recidiva locale trattati (41 pazienti) il controllo locale e la sopravvivenza a 5 anni

erano, nel complesso, del 36% e 19% rispettivamente, ma del 47% e del 21% dopo exeresi completa (21% e 7% in caso di persistenza di residuo neoplastico).

Successivamente un trial della Mayo Clinic, condotto su 73 casi di cancro del retto primitivo localmente avanzato, era posto in paragone un trattamento con radioterapia esterna e chirurgia esclusive con quello in cui era associata la IORT (15). Al miglioramento nel controllo locale della malattia ottenuto con l'aggiunta della IORT (80% vs. 24%) corrispondeva un aumento della sopravvivenza sia mediana (37 vs. 18 mesi) che attuariale a 3 anni (50% vs. 24%).

L'analisi retrospettiva del French IORT Group (16) ha documentato un controllo locale a 5 anni del 77% e 72% dei pazienti con carcinoma rettale primitivo (39 casi) o recidiva locale (73 casi) "localmente avanzati" trattati con radioterapia esterna + IORT +/- chemioterapia. Per quanto concerne più specificamente le recidive locali, il gruppo della Mayo Clinic ha analizzato 106 pazienti con recidiva locale di cancro del retto, in 42 dei quali è stata praticata la IORT (15-20 Gy) (17). In questa esperienza la sopravvivenza è stata significativamente condizionata dall'entità del residuo neoplastico dopo l'asportazione chirurgica (sopravvivenza a 5 anni: 33% vs. 9%, rispettivamente in caso di residuo macro- o microscopico; $p = 0.032$), dall'impiego della IORT (sopravvivenza a 5 anni: 19% vs. 7% se utilizzata o meno; $p = 0.0006$), dal tipo di sintomatologia alla diagnosi di recidiva locale (sopravvivenza a 3 anni: 49% vs. 7% vs. 28%, rispettivamente se asintomatici o sintomatici, senza o con dolore; $p = 0.0075$), dal tipo di fissità alle strutture pelviche (sopravvivenza a 3 anni: 45% vs. 29% vs. 0%, rispettivamente per assenza o con 1 punto di fissità rispetto a 2 o a >3 punti di fissità; $p > 0.0001$). Tra i pazienti trattati con IORT la sopravvivenza a 3 anni in presenza di residuo neoplastico macroscopico è stata del 44%, mentre in caso di sintomatologia dolorosa del 43%.

Pazienti e metodi

È in corso dal Gennaio 1990, presso l'Istituto di Clinica Chirurgica dell'Università Cattolica del S. Cuore di Roma, uno studio sul trattamento combinato radio-chemioterapico per le forme neoplastiche del retto extraperitoneale considerate "high risk" (T2 N1-2 e T3 N0-2) e per quelle "localmente avanzate" (T3 N3, T4 N0-3 e recidive locali). La stadiazione della neoplasia è effettuata mediante Rx clisma opaco, Rettopancoloscopia, Ecografia transrettale, TAC addomino-pelvica, Ecografia addominale e Rx torace.

I pazienti inclusi nello studio sono stati assegnati ai seguenti protocolli di trattamento:

– *tumori "high risk"*: nella prima parte della nostra esperienza i pazienti (64 casi) sono stati sottoposti a radioterapia preoperatoria (38 Gy; 1.8 Gy/frazione), exeresi

chirurgica e IORT (10 Gy; 6 MeV). Successivamente, in uno studio pilota "dose-finding" articolato su 15 casi, alla radioterapia esterna (50.4 Gy) è stata associata chemioterapia (Tomudex, in dosi crescenti da 2 a 3 mg), seguite dall'exeresi chirurgica e dalla IORT (10 Gy; 6 MeV). A questo protocollo ne ha fatto seguito uno di fase II (tuttora in corso) che ha previsto, nei 18 casi finora arruolati, la radio-chemioterapia (con somministrazione standard di 3 mg di Tomudex), asportazione della neoplasia e IORT (10 Gy).

– *tumori "localmente avanzati"*: i pazienti (19 primitivi e 25 recidive locali) sono stati trattati con radioterapia esterna (45-48 Gy) associata a chemioterapia con 5FU (in infusione continua, giorni 1-4, a 1000 mg/m²/giorno) + Mitomicina C (10 mg/m², in bolo e.v., al giorno 1) preoperatorie, resezione chirurgica, IORT (10-15 Gy, 6MeV) e chemioterapia postoperatoria (5FU + Levamisolo, in 6-9 cicli).

In particolare, il trattamento radioterapico intraoperatorio ha previsto:

- individuazione, al termine della fase demolitiva dell'intervento, di un applicatore cilindrico, il più idoneo all'irradiazione del campo operatorio per diametro ed angolo di inclinazione, in relazione alle dimensioni della neoplasia asportata, alla sede a maggior rischio di eventuali residui neoplastici microscopici ed alla via di applicazione (addominale o perineale);
- temporanea chiusura della breccia laparotomica ed eventuale zaffaggio di quella perineale;
- trasporto del paziente (in condizioni di asepsi e sotto monitoraggio dei parametri vitali) nella sala-bunker dell'acceleratore lineare;
- definitivo posizionamento dell'applicatore cilindrico in corrispondenza dell'area precedentemente prescelta, evitando di includere strutture od organi che potrebbero risultare danneggiati dall'irradiazione (anse intestinali, ureteri, ecc.);
- collegamento dell'applicatore cilindrico all'acceleratore lineare;
- definizione del tipo di energia, della dose da somministrare, nonché della durata prevista per il trattamento;
- irradiazione, sotto stretto controllo dei parametri vitali del paziente attraverso un sistema televisivo a circuito chiuso;
- delimitazione dell'area sottoposta ad irradiazione con clips metalliche;
- completamento dell'atto chirurgico in sala operatoria.

Risultati

Tra i 64 pazienti con tumore primitivo "high risk", trattati con radioterapia esterna + chirurgia + IORT, il tumore, pur ridotto volumetricamente e nel coinvolgimento linfonodale nella maggior parte dei casi, non è mai risultato, alla valutazione anatomopatologica, allo stadio T0-1. Il trattamento chirurgico ha previsto la conservazione

dell'apparato sfinteriale nel 52% dei casi. La valutazione, attuata, a 5 anni dal trattamento integrato ha documentato un controllo locale della nel 93% dei casi, una sopravvivenza globale dell'80% ed una sopravvivenza libera da malattia del 77%.

Nell'ambito dello studio di fase I, condotto nei pazienti con tumore "high risk" utilizzando l'associazione di radio-chemioterapia (con Tomudex a dosi crescenti) + chirurgia + IORT, il 60% delle neoplasie (6 dei 15 casi trattati) è risultato all'esame anatomopatologico in stadio T0-1. In questo gruppo di pazienti la preservazione sfinteriale è stata attuata nel 66% dei casi (10 su 15). Non sono state osservate, al momento, recidive locali nel corso del follow-up.

Tra i 18 pazienti con tumore "high risk" trattati con il protocollo di fase II (radio-chemioterapia con Tomudex 3 mg + chirurgia + IORT), il 50% dei pazienti (9 su 18) ha presentato uno stadio T0-1 patologico. Nell'83% dei casi (15 su 18) è stata realizzata un'eresi della neoplasia con preservazione sfinteriale. Anche tra questi pazienti non sono state osservate, al momento, recidive locali della malattia.

Tra i tumori primitivi "localmente avanzati" il controllo locale a 5 anni è risultato del 90.9%, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 47.1%, quella globale a 5 anni del 60.7%.

Dei pazienti trattati per recidiva locale (25 casi), nel 60% (15 pazienti) è stata possibile un'asportazione completa del tessuto neoplastico. In questo gruppo di pazienti il controllo locale a 5 anni è stato del 79.5%, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 19.4%, quella globale a 5 anni del 41.4%.

Conclusioni

I risultati della nostra esperienza di integrazione terapeutica nel cancro del retto appaiono confermare quanto segnalato anche in Letteratura circa l'efficacia di tale approccio sia nelle forme primitive ("ad alto rischio" e "localmente avanzate"), sia nelle recidive locali. In particolare, l'impiego del trattamento radioterapico preoperatorio (utilizzato, come modalità esclusiva, nei casi "high risk" nella prima parte della nostra esperienza) ha determinato da una parte un'incidenza di tossicità secondaria senza dubbio contenuta, ottenendo, dall'altra, una significativa riduzione volumetrica della massa neoplastica e del coinvolgimento linfonodale in una quota rilevante dei pazienti. Il trattamento chirurgico ne è risultato fortemente condizionato: a fronte dell'assenza di rilevanti problematiche intraoperatorie connesse all'irradiazione pelvica (assenza di edema, fibrosi o altre alterazioni tissutali), in oltre il 50% dei casi (tutte neoplasie extraperitoneali) è stato possibile realizzare un trattamento conservativo dell'apparato sfinteriale. Tali osservazioni hanno assunto maggior rilievo alla valutazione dell'associazione radio-chemioterapica preoperatoria. Infatti, alla

conferma della bassa tossicità secondaria si sono aggiunti l'elevata percentuale di casi che all'esame anatomopatologico risultavano T0-1 (50-60%) e di interventi con preservazione sfinteriale (66-83%).

Per quanto concerne più specificamente le recidive locali, è stata realizzata una asportazione completa della neoplasia nel 60% dei casi. La IORT, dal canto suo, se si prescinde dagli aspetti logistici ed organizzativi, non ha determinato rilevanti problematiche cliniche: nella sua applicazione è stato possibile impiegare agevolmente sia l'approccio trans-addominale che quello perineale o, se necessario, quello trans-sacrale; pur comportando un prolungamento globale dei tempi operatori (ne va tenuta considerazione quando si tratti di pazienti con specifiche problematiche cardiocircolatorie o respiratorie), non ha comportato significative conseguenze dal punto di vista anestesilogico nei pazienti che vi sono stati sottoposti; non si sono registrate rilevanti complicanze o sequele immediate o a distanza imputabili alla IORT.

I risultati globali del trattamento integrato sono senza dubbio confortanti. Il controllo locale della malattia neoplastica è stato ottenuto in una elevatissima percentuale dei casi: 93% a 5 anni nei tumori "high risk" trattati con sola radioterapia preoperatoria, chirurgia e IORT; nessuna recidiva locale negli "high risk" più recentemente trattati con radio-chemioterapia preoperatoria, chirurgia e IORT; 90.9% a 5 anni nei tumori primitivi "localmente avanzati"; 79.5% nelle recidive locali. Infine, anche la sopravvivenza, sia globale che libera da malattia, sembra essere stata positivamente condizionata dall'integrazione terapeutica.

I vantaggi di un trattamento integrato con la IORT sono stati altresì documentati in una recente revisione della esperienza condotta presso il nostro Centro (18), comprendente i nostri pazienti. Nei tumori primitivi "localmente avanzati", infatti, si è registrato un significativo incremento nel controllo locale quando il trattamento combinato radio-chemio-chirurgico ha incluso anche la IORT (90.9% vs. 51.1% - $p < 0.02$); anche la sopravvivenza a 5 anni libera da malattia è risultata più elevata (47.1% vs. 31.2%). Analogamente, nelle recidive locali il controllo locale è stato significativamente migliore (79.5% vs. 23.7% - $p < 0.05$) e maggiore la sopravvivenza globale a 5 anni (41.4% vs. 16.3%).

In definitiva, l'impiego della IORT nell'ambito di un trattamento multidisciplinare del cancro del retto si dimostra un approccio scevro da significative complicanze cliniche ed in grado di condizionare positivamente il controllo locale; anche la sopravvivenza a distanza sembrerebbe esserne prolungata.

Bibliografia

- 1) Frykholm G.J., Pahlman L., Glimelius B.: *Treatment of local recurrences of rectal carcinoma*. *Radiother Oncol*, 34:185-94, 1995.
- 2) *Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of prope-*

rative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Swedish Rectal Cancer Trial Eur J Surg, 162:397-402, 1996.

3) Goldberg P.A., Nicholls R.J., Porter N.H., Love S., Grimsey J.E.: *Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure.* Eur J Cancer, 30A:1602-6, 1994.

4) Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L., Wieand H.S., Collins R.T., Beart R.W., Kubista T.P., Poon M.A., Meyers W.C., Mailliard J.A. et al.: *Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma.* N Engl J Med, 324:709-15, 1991.

5) O'Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S., Krook J.E., Macdonald J.S., Haller D.G., Mayerr J., Gunderson L.L., Rich T.A.: *Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery.* N Engl J Med, 331:502-7, 1994.

6) Balslev I., Pedersen M., Teglbjaerg P.S., Hanberg-Soerensen F., Bone J., Jacobsen N.O., Overgaard J., Sell A., Bertelsen K., Hage E. et al.: *Postoperative radiotherapy in Dukes B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid: a randomized multicenter study.* Cancer, 58:22-8, 1986.

7) Boullis-Wassif S., Gerard A., Loygue J., Camelot D., Buyse M., Duez N.: *Final results of a randomised trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil followed by radical surgery: trial of European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group.* Cancer, 53:1811-8, 1984.

8) Dahl O., Horn A., Morild I., Halvorsen J.F., Odland G., Reinertsen S., Reisaeter A., Kavli H., Thunold J.: *Low dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer.* Cancer, 66:2286-94, 1990.

9) Fisher B., Wolmark N., Rockette H., Redmond C., Deutsch M., Wickerham D.L., Fisher E.R., Caplan R., Jones J., Lerner H. et al.: *Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01.* J Natl Cancer Inst, 80:21-9, 1988.

10) Gerard A., Buyse M., Nordlinger B., Loygue J., Pene F., Kempf P., Bosset J.F., Gignouxm, Arnaud J.P., Desai C. et al.:

Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ann Surg, 208:606-14, 1988.

11) Gastrointestinal Tumor Study Group: *Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma.* N Engl J Med, 312:1465-72, 1985.

12) Gunderson L.L., Cohen A.C., Dosoretz D.D., Shipley W.U., Hedberg S.E., Wood W.C., Rodkey G.V., Suit H.D.: *Residual, unresectable, or recurrent colorectal cancer: external beam irradiation and intraoperative electron beam boost +/- resection.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 9:1597-606, 1983.

13) Willett C.G., Shellito P.C., Tepper J.E., Eliseo R., Convery K., Wood W.C.: *Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma.* J Clin Oncol, 9:843-9, 1991.

14) Wallace H.J. 3rd, Willett C.G., Shellito P.C., Coen J.J., Hoover H.C. Jr.: *Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer.* J Surg Oncol, 60:122-7, 1995.

15) Gunderson L.L., Nelson H., Martenson J., Cha S., Haddock M., Devine R., Fieck J.M., Wolff B., Dozois R., O'Connell M.J.: *Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 37:601-14, 1997.

16) Bussieres E.G., Richaud P., Gerard J.P. et al.: *Intraoperative radiation therapy (IORT) in rectal cancers: reports of the French IORT group about 112 patients (abstract).* Hepatogastroenterology, 41:22, 1994.

17) Gunderson L.L., Nelson H., Martenson J., Cha S., Haddock M., Devine R., Fieck J.M., Wolff B., Dozois R., O'Connell M.J.: *Intraoperative electron and external beam irradiation with or without 5-fluorouracil and maximum surgical resection for previously unirradiated, locally recurrent colorectal cancer.* Dis Colon Rectum, 39:1379-95, 1996.

18) Valentini V., Morganti A.G., De Franco A., Coco C., Ratto C., Doglietto G.B., Trodella L., Ziccarelli L., Picciocchi A., Cellini N.: *Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma: prognostic factors and long term outcome.* Cancer, 86:2612-24, 1999.

Autore corrispondente:

Prof. Giovanni Battista DOGLIETTO
Istituto di Clinica Chirurgica - Divisione di Chirurgia Digestiva,
Università Cattolica del S. Cuore
Largo A. Gemelli, 8
00168 ROMA
Tel.: +39 06 30155331
Fax: +39 06 30155331

