

İntraoperatif Radyoterapi

Mustafa Halil Akbörü, Selvi Tabak Dinçer, Özge Kandemir Gürsel

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

ÖZET

İntraoperatif radyoterapinin (İORT) geçmişi bir asırdan dayanmasına rağmen, kullanım sıklığı son yıllarda artmıştır. Operasyonla ve eksternal radyoterapi ile yeterli lokal kontrol sağlanamayan olgularda İORT yararlı bir seçenektir. Tam rezeksiyon yapılan, ancak tümör yatağında nüks riski yüksek tümörlerde ya da yerleşimi nedeniyle tam rezeksiyon yapılamayacak olgularda İORT'nin sağkalımı arttırdığına dair çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. İORT tek doz uygulandığı için oluşabilecek geç yan etkiler üzerinde en çok düşünülen konudur. Ayrıca İORT her hastada ya da her durumda kullanılacak bir tedavi şekli de değildir. Özellikle gastrointestinal tümörlerde (pankreas, kolorektal, mide), servikal kanserde, meme kanserinde ve retroperitoneal sarkomlarda kullanımı konusunda pek çok çalışma yayımlanmıştır. Bu makalede İORT'nin tanımı, kullanım alanları, kullanılan aletlerin özellikleri, hasta seçim kriterleri, oluşabilecek toksisiteler ve bazı tümörlerde yapılan tedavilerin sonuçları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: intraoperatif radyoterapi, elektron ışını, X ışını, geç toksisite, normal doku toleransı

SUMMARY

Intraoperative Radiotherapy

Although the intraoperative radiotherapy (IORT) has a history about a century, its practise has been increased in recent years. It is feasible in cases where operation and external beam radiation therapy can not achieve local control. There are several studies reporting increased survival in IORT employment especially in tumors totally resected but have high risk of recurrence in surgical bed or unresectable tumors due to their location. Since IORT is applied in a single dose, late toxicity is an important issue should be considered. Also it is not a modality that can be used in every case. Particularly a lot of studies were published in gastrointestinal tumors (pancreas, colorectal, stomach), cervical cancer, breast cancer and retroperitoneal sarcomas. In this article, we discuss description of IORT, its usage, machines and their specifications, inclusion criteria of patients, toxicities and results of therapy in some tumor sites.

Key words: intraoperative radiotherapy, electron beam, X ray, late toxicity, normal tissue tolerance

GİRİŞ

İntraoperatif radyoterapi (İORT) tanımı, ameliyathanede cerrahi işlem sonrası uygulanan radyoterapiyi kapsar. Amaç olası subklinik hastalık bölgelerinin ya da cerrahi eksizyonun tam olarak başarılmadığı durumda makroskopik hastalığın bulunduğu yerin ışınlanmasıdır. Operasyon sırasında tek seansta uygulanır. İORT elektron ışını (4-20 MeV) ya da düşük enerjili X ışını (50 kV) kullanılarak yapılabilir. Uygulamanın en büyük avantajı hiç şüphesiz ki ışınlanacak hedef dokunun gözle görülebilir olması ve sağlam dokuların olabildiğince ışın alanının dışına çıkarılabilme olasılığıdır.

Abdominal organlar (ince bağırsak, böbrek ve mide gibi...) tümörü ortadan kaldırmak için gereken dozdan daha düşük tolerans dozlarına sahiptirler. Konvansiyonel doz, 45-55 Gy radyoterapinin 1.8-2 Gy fraksiyon dozunda verilmesi demektir. Bu doz çoğunlukla abdominal pelvik organlar için küratif değildir. Eksternal tedavinin dozunu arttırmak tedaviye bağlı komplikasyonları da beraberinde getirir. Mikroskopik rezidüel hastalık varlığında gerekli dozlar 60 Gy civarında iken, gros rezidüel tümör varlığında yararlı olabilecek dozlar normal doku toleransını çok aşar. Bu nedenle en uygun çözümlerden biri de normal doku toleransını aşmayan dozları eksternal olarak uygularken ek dozu operasyonda vermek-

Alındığı Tarih: 12.8.2013

Kabul Tarihi: 26.8.2013

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Halil Akbörü, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul
e-posta: mustafa.halil.akboru @okmeydani.gov.tr

tir. Bunu yaparken de eksternalde kullanılan alanlar kadar büyük olmayan küçültülmüş (boost) alanlar kullanmak gerekir. İORT'nin mantığı bu temele dayanmaktadır.

İORT'nin yaklaşık yüzyıllık geçmişi vardır. Ancak, çağdaş teknikler 1960'lı yıllarda Japonya'da geliştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde yaklaşık 16 ülkede ve 90 merkezde İORT uygulanmaktadır.

İORT uygulamasında ana sorumlu radyasyon onkoloğudur. Ancak işlem; cerrahı, medikal fizikçiyi, anestezi uzmanını, radyoterapi teknikerini ve hemşireyi içeren bir ekip çalışmasını gerektirir. Radyasyon onkoloğu cerrah ile birlikte endikasyon koyduktan sonra, ki bu karar kesinlikle cerrahi işleme girilmeden verilmelidir, verilecek dozu ve volümü belirler. Cerrah tümörü çıkarmanın yanında tümör yatağı ve sağlam dokular konusunda radyasyon onkoloğunu bilgilendirir. Dozimetrik hesaplamalar ve uygulama medikal fizik uzmanının ve teknikerin görevidir ve sonuçta bu işlemler sürerken hastanın ameliyathanedeki durumundan anestezi uzmanı ve hemşire sorumludur.

Elektron ışını kullanan cihazlarda aplikatörler bulunur. Dairesel aplikatörlerin çapı 4-12 cm arasındayken en büyüğü 13x17 cm olan dik-



Resim 1. Mobetron cihazı.



Resim 2. Mobetron cihazı ile İORT uygulaması. Courtesy IntraOp Medical, Inc., Santa Clara, California

dörtgen aplikatörler de vardır. Kliniğimizde kullanılan Mobetron cihazı Resim 1 ve 2'de görülmektedir. Uygulama sırasında tümör yatağı cerrah tarafından belirlenmeli ve işaretlenmelidir. Tümör yatağının etrafına 1 cm marj verecek şekilde kapsayan aplikatör seçilmelidir. Radyoterapi (RT) verilirken bağırsak gibi hareketli organların alan içine kaymasını önlemek için tampon kullanılmalı, ancak tamponun alan içine girmesi önlenmelidir. Aksi takdirde bu durum elektron ışın penetrasyonunun istenilen düzeyde olmasını engelleyecektir. Işınlanacak volümün dışına çıkarılamayan normal dokular kurşun plakalar ile korunmalıdır. Kurşun plakalar özellikle komşu iki ışın alanı varlığında gereklidir. Kurşun plakalar serum fizyolojik emdirilmiş gazlı bezlere sarılarak operasyon bölgesine yerleştirilir. İki katlı metal plakalar özellikle meme İORT'sinde kalan meme dokusunun altına yerleştirilerek posteriyordaki normal dokuların fazla doz almasını engeller. Bu plakalar kurşun-aluminyum ve bakır-aluminyumdan yapılmıştır. Birinci ve üstteki tabaka geri saçılmayı önlerken ikinci ve alttaki tabaka elektron ışınının sağlam dokulara geçişini engeller. En önemli sorunlardan birisi de özellikle abdominopelvik operasyonlarda operasyon yatağına sıvı birikmesidir. Bir-bir buçuk cm kalınlığında sıvı elektron ışınının penetrasyonunu azaltır ve planlanan dozdan daha azı hedef volüme ulaşır. Bu nedenle işlem sırasında sıvı emme cihazı sürekli çalışmalıdır.

KLİNİK

İORT'nin her durumda uygulanmasının gerekmediği bilinmelidir. Operasyon, eksternal RT ve/veya kemoterapi ile yüksek oranda lokal kontrol sağlanabiliyorsa İORT'ye gereksinim yoktur. Mide, pankreas, kolorektal kanserler ve sarkomlar gibi lokal yinelemenin sorun olduğu tümörlerde pek çok klinik çalışma yapılmış ve sağkalıma etki eden artmış lokal kontrol değerleri elde edilmiştir. Meme, akciğer, mesane ve serviks kanserindeki çalışmalar daha yenidir. Fakat İORT ile ilgilenen merkezlerin azlığı çalışmaların çoğunlukla tek merkezli çıkmasına neden olmakta bu da istatistiksel anlamlılığı sınırlandırmaktadır.

Hasta seçiminde göz önünde tutulması gereken kriterler şöyle sıralanabilir:

- 1) Cerrahi tek başına yetersiz rezeksiyonla sonuçlanacaksa ve tümör yatağında yüksek oranda nüks şüphesi varsa,
- 2) Uzak metastaz bulgusu yoksa (çıkarılabilir tek organ metastazlarında ya da kemoterapi ile yanıt alınabilecek metastaz varlığında hasta İORT için değerlendirilebilir),
- 3) Tam çıkarılamayan tümörlerde kullanılması gereken eksternal radyoterapi dozu normal doku toleransını çok aşıyorsa,
- 4) İORT uygulaması sırasında doz sınırlayıcı organ ya da yapılar ışın alanının dışına çıkarılabiliyorsa ya da koruyucu malzemelerle kaplanabiliyorsa

İORT uygulanabilir.

Lokalize tümörde amaç R0 (negatif cerrahi sınır) rezeksiyondur. Hızlı çoğalan tümörlerde cerrahi preoperatif RT'den sonraya bırakmak gereksiz cerrahi girişimden kaçınmayı sağlayabilir. Ayrıca preoperatif RT tümörün küçülmesini sağlayarak cerrahi kolaylaştırır, ekilme metastazlarını azaltır. İORT dozu preoperatif RT alıp almadığına göre değişiklik gösterir. Eğer neoadjuvan 45-54 Gy arası RT almışsa İORT dozu 10-20 Gy arasındadır. Rezeksiyon sonrası mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği kalmışsa 10-12,5 Gy İORT yeterlidir. Gros kalıntı hastalık varlığında ise 15-20 Gy doza çıkılmalıdır. Eksternal RT planlanmıyorsa 25-30

Gy dozlara kadar çıkılması gerekir, ancak bu dozu verirken normal dokulara özellikle periferik sinir hasarına dikkat edilmelidir. Erken etkilenen dokularda tek doz İORT'nin biyolojik eşdeğer dozu fraksiyone eksternal RT dozuna göre 1,5-2,5 kat fazladır. Örnek olarak 45-50 Gy eksternal RT'ye 10 Gy İORT eklersek toplam doz 60-80 Gy'e çıkar.

TOKSİSİTE

İORT'nin toksisitesini uygulanan doz ve tedavi volumünün içerdiği yapılar belirler ve asıl sorun geç toksisitedir. Oluşabilecek akut toksisite daha çok kullanılan cerrahi teknik açısından cerrahi, operasyonun uzunluğu açısından da anestezi uzmanını ilgilendirir.

Fraksiyone eksternal radyoterapinin etkisini açıklarken kullandığımız normal doku tamiri ve repopulasyonu ile birlikte tümör dokusu reoksijenasyonu ve yeniden dağılımı gibi radyobiyolojik mekanizmalar tek fraksiyon uygulandığında geçerli değildir. Ayrıca fraksiyon başına yüksek dozda geç yan etki riski de artar. Bu nedenle İORT'de oluşabilecek geç yan etkileri tam olarak tahmin etmek olası değildir. Ancak, hedef olmayan sağlam dokuların hedef volümden uzaklaştırılması ya da koruyucu kılıflarla kaplanması bu olası etkileri en aza indirebilir. Genelde İORT cerrahi ve/veya eksternal RT ile birlikte kullanıldığından 10-20 Gy üzerinde kullanımlar nadirdir ve bu dozlar geç toksisitenin artış gösterdiği eşik değerinden oldukça düşüktür.

Geç toksisite konusunda en çok çalışılmış ve yayınlanmış parametreler periferik sinirler ve üreterdir ⁽¹⁻²⁾. Korpus vertebra çökmeleri, büyük damar kanamaları ve beyin demiyelinizasyonu hakkında da yayınlar vardır. Genelde geç toksisitenin artış gösterdiği eşik değer 20-25 Gy'dir ⁽³⁾.

Radyasyonun vasküler tamir ve anjiyogenez üzerine birçok etkisi vardır. Vasküler hasar daha çok küçük damarlarda ve venlere nazaran arterlerde olmaktadır ⁽⁴⁻⁵⁾. Anjiyojenik faktörler ışınlanmış bağ dokusunda ilk aktive olan genlerdendir, ancak bu sitokinler radyas-

yonun oluşturduğu hasarı tamir edemezler. Büyük damarların radyasyona verdikleri karmaşık yanıt henüz anlaşılammıştır. İORT'nin vasküler hasarı fibrovasküler proliferasyon ve stenozdur. Büyük arterlerde rüptür ve anevrizma görülme nedeni olarak arter duvarını besleyen vaza vazorumun hasar görmesi gösterilmektedir (6).

İORT'yi güvenli olarak uygulayabilmek için dokuya özgü uygulama rehberleri ve normal doku tolerans dozları belirlenmelidir. Tek seferde uygulanan yüksek dozlara (>10 Gy) verilen yanıtın köpek ve insanda benzer olduğunun fark edilmesi üzerine pek çok köpek modellenmiş çalışmaları yapılmıştır (7,8). En kapsamlı çalışmalar Ulusal Kanser Enstitüsü'nden (UKE) ve Colorado Devlet Üniversitesi'nden (CDÜ) çıkmıştır. Çalışılan dokular retroperitoneal yapılar (aort, vena kava, üreter, mesane, periferik sinirler, kemik ve kaslar) ve cerrahi anastomozlardır (ince bağırsak anastomozları, biliyer-enterik anastomozlar, aortik anastomozlar, aortik greftler). Ayrıca pankreas, duodenum, karaciğer, safra kesesi ve torasik organlara ait yayınlarda da vardır.

Aort ve vena cava:

UKE'ndeki araştırmacılar köpeklerde infrarenal aort ve vena kavaya 0-50 Gy arası dozları 10 Gy arttırarak uygulamışlar, beş yıllık takip sonrası 20 Gy'e kadar olan dozlarda hiçbir patolojik bozukluk tespit etmemiştir (9,10).

Üreter:

UKE'nde 20 köpek üzerinde yapılan çalışmada 0-20-30-40-50 Gy olarak verilen radyasyon sonrası beş yıllık takipte yine 20 Gy eşik değeri olarak tespit edilmiştir (9). Otuz Gy ve üstü alan köpeklerde retroperitoneal fibroz ve üreter darlığı görülmüştür (10). CDÜ'nde yapılan çalışmada ise eşik eğer 17,5 Gy olarak tespit edilmiş, 25 Gy ve üzeri dozlarda ciddi yan etkiler görülmüştür. Eksternal RT (50 Gy) ile uygulanan İORT de eşik değeri olarak 10 Gy bulunmuştur (11). Üreterin ışınlanan volümü de tolerans dozunu etkiler. Aynı çalışmada üreterin 8 cm'lik segmenti 22 Gy'i tolere edebilirken 2 cm'lik segmenti 85 Gy'e dayanabilmektedir.

Mayo Klinik'te yapılan çalışmalarda ise 10 Gy İORT üreteral tıkanma riskini % 50 arttırırken, 15-25 Gy arası uygulamalar bu oranı % 70'e taşımaktadır (12). Yine aynı merkezde yapılan 146 hastalık bir çalışmada elektron ışını kullanılarak yapılan İORT'de üreter tıkanma riskinin yükseldiği gösterilmiştir (13). Ancak, İORT almayan hastalarda da üreter tıkanıklığı görülmektedir. Demek ki bu hasarı oluşturan başka nedenler de vardır (eksternal RT, cerrahi teknik).

Mesane:

UKE'nde 18 köpek ile yapılan bir çalışmada 5 cm'lik dairesel bir alana 0-20-25-30-35-40 Gy İORT uygulanmış 25 Gy'in üzerinde doz alan deneklerde bilateral hidronefroza bağlı böbrek yetmezliği gelişmiştir (14).

Japonya'da 116 hastalık bir seride dört hastada komplikasyon gelişmiş, bunların üçü üreterovezikal bileşke darlığı biri de bilateral hidronefroz olarak rapor edilmiştir (15).

Periferik sinir:

Özellikle pelvis ve retroperitoneal bölge ışınlamalarında doz sınırlayıcı organdır. Periferik sinirler genelde ya tümöre bitişik ya da tümör tarafından sarılmış olarak bulunurlar ve operasyon sırasında mobilize edilmeleri olanaksızdır. Korunmaları da zor olduğundan çoğu zaman tam doz İORT alırlar.

Nöropati mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Periferik sinir toleransı ışınlanan sinir volümüne ve doza bağımlıdır. Schwann hücreleri ve mikrodamarlanma periferik sinirdeki radyasyondan doğrudan etkilenen iki kritik yapıdır. Geniş sinirlerde 20 Gy üzerindeki dozlarda azalmış sinir lifi yoğunluğu oluşur. Elektron mikroskopunda damarsal değişiklikler nedeniyle oluşan hipoksik hasarın sonucunda myelin değişikliği olmaksızın aksonlarda nörofilament birikimi ve artmış mikrotübül yoğunluğu gözlemlenmiştir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda da periferik sinir hasarı genelde 20 Gy üzeri dozlarda görülmüştür.

UKE, 1980-85 yılları arasında 35 retroperitone-

al sarkomu olan hastayı tek başına eksternal radyoterapi ve İORT ile kombinasyon gruplarına ayırmış⁽¹⁶⁾, İORT alan (20 Gy) gruptaki 15 hastanın yedisi (% 47) orta ve ciddi nöropati geliştirmiştir. Yirmi hastadan oluşan yalnız eksternal RT alan grupta hiç orta ve ciddi nöropati gelişmemiştir (p<0.01).

Sonuç olarak, tüm hastalar nöropati konusunda bilgilendirilmeli ve onayları alınmalıdır. Ancak, İORT adaylarının pek çoğunda zaten ilerlemiş ya da nüks etmiş hastalığa bağlı olarak hâlihazırda var olan nöropatiyi de göz ardı etmemek gerekir.

Spinal kord:

Köpek deneylerinde 20-30 Gy radyoterapi belirgin spinal kord toksisitesi (spinal kanama, demyelinizasyon ve lökomalazi) oluşturmuştur. Bolus kullanımının bu dozu % 10 civarında azalttığı ve toksisiteden koruduğu gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

Kemik, kıkırdak ve kas dokusu:

Köpeklerde lomber vertebra üzerine yapılan çalışmada gösterilmiştir ki; 15-20 Gy İORT ile birlikte 50 Gy eksternal RT tolerans dozuna yakın bir değerdir ve bu dozun üzerindeki değerler kemik nekrozuna neden olmaktadır⁽¹⁸⁾.

Powers ve ark.⁽¹⁹⁾ köpeklerin psoas kası üzeri-

ne yaptıkları analizde 50 Gy eksternal RT üzerine eklenen 20-25 Gy İORT'nin tolerans eşik dozu olduğunu söylemiştir.

Cerrahi Anastomozlar:

İncebağırsak anastomozlarında eşik değer 30 Gy'dir ve uzun takiplerde iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Biliyer-enterik anastomozlarda ise 20 Gy İORT fibrotik darlığa neden olmuş ve kolanjitile sonuçlanmıştır. Bu nedenle bu anastomozlara İORT uygulamaktan kaçınılmalıdır.

Hayvan deneylerinde abdominal aortada gerçekleştirilen uç-uca anastomoz sonrası 0-45 Gy arası İORT uygulanmış, bir denekte 20 Gy sonrasında anastomoz darlığı kolateralizasyon görülmüş, başka bir denekte 45 Gy sonrası arteriyovenöz fistula oluşmuş fakat hiçbir denekte anastomoz açılması gözlemlenmemiştir^(20,21).

Pankreas ve duodenum:

Yapılan deneysel çalışmalar 25 Gy in üzerindeki dozların ekzokrin pankreas yetmezliği oluşturduğunu, 20 Gy ve üzerindeki dozların da duodenumda geri dönüşümsüz komplikasyonlar yarattığını göstermiştir⁽²²⁾.

Karaciğer ve safra yolları:

Fare deneylerinde operasyona ek olarak karaciğer İORT'sinin etkin ve minimal hasara yol açan bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Ancak,

Tablo 1. Köpeklerde intraoperatif elektron radyoterapisinde normal doku toleransları.

| Organ ya da doku | Maksimum tolere edilen doz (Gy) | Dokudaki Etki | Doz (Gy) |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|
| Aort vena kava | 50 | Fibroz | ≥30 |
| Periferik sinir | 15 | Nöropati | ≥20 |
| Mesane | 30 | Üreterovezikal daralma, kasılma | ≥25 |
| Üreter | 30 | Fibroz ve stenoz | ≥30 |
| Böbrek | <15 | Atrofi ve fibroz | ≥20 |
| Safra yolu | 20 | Fibroz ve stenoz | ≥30 |
| İncebağırsak | <20 | Ülserasyon, fibroz, stenoz | ≥20 |
| Kalınbağırsak | 15 | Ülserasyon, fibroz, stenoz | ≥17.5 |
| Özofagus tamkat | | Perforasyon | 50 |
| Özofagus yarımkat | ≤20 | Ülserasyon, darlık | ≥30 |
| Kas (psoas) | 40 | Yan etki yok | ≥40 |
| Kalp | 23 | Kas liflerinde % 50 azalma | 38 |
| Akciğer | 20 | Fibroz | ≥30 |
| Trakea | 20 | Fibroz | ≥20 |
| Aort anastomozu | 30 | Submukozal fibroz | ≥30 |
| Aort grefti | 20 | Fibröz ve stenoz | ≥20 |
| Portal ven anastomozu | 25 | Greft tıkanıklığı | 25 |
| Biliyer-enterik anastomoz | 40 | Stenoz | >40 |
| | <20 | Anastomoz bozulması | ≥20 |

ana safra kanalına uygulanan 20-45 Gy'lik dozlar duktal fibroz ve tıkanıklık sonrası ikincil hepatik hasara neden olmuştur ⁽²³⁾.

Torasik organlar:

Genel anlamda torasik organlara uygulanan 20 Gy'in altındaki dozlar güvenlidir. Tam kat özofagusa uygulanan 30 Gy İORT'de varis ve özofajit geliştiği ancak parsiyel ışınlamada 40 Gy'e kadar sorun oluşmadığı bildirilmiştir. Akciğere uygulanan 20-40 Gy RT'de on iki ay içerisinde plevral plaklar oluşur, parenkimde ise 3 ayda kronik pnömoni gelişir. Beş yıllık takipte pulmoner fibroz en baskın patolojik değişikliktir. Eşik değer in üstündeki kalp dozlarında (30-40 Gy) miyokardiyal fibroz gözlenmiştir. Trakea en dayanıklı torasik organdır, yüksek dozlarda bile minimal mukozal fibroz ya da kondronekroz görülmüştür ^(24,25).

Organ ve dokuların tolerans dozları Tablo 1'de özetlenmiştir.

UYGULAMALAR

Klinikte bazı kanser türlerinde İORT daha çok kullanılmış ve çalışmalara da konu olmuştur.

Pankreas kanseri:

Konvansiyonel eksternal RT ve kemoterapi ile lokal kontrol sonuçları kötü olduğundan İORT pankreas kanseri tedavisinde rasyoneldir. Unrezektabl lezyonlar için eksternal RT ile eşzamanlı kemoterapi (5-FU veya Gemcitabin bazlı) yalnızca cerrahi bypas veya stente göre ortalama sağkalımı 2 katına çıkarır (3-6 aya karşın 9-13 ay) ve 2 yıllık sağkalım % 0-5'ten % 10-20'ye çıkar. Fakat 5 yıllık sağkalım enderdir ve lokal kontrol oranları düşüktür. Lokal ileri ve unrezektabl pankreas adenokarsinomunda eksternal RT ile İORT; farklı birçok seride lokal kontrol oranlarını arttırmıştır (Massachusetts Genel Hastanesi, Mayo Klinik ve Thomas Jefferson Üniversite Hastanesi). Fakat hastaların birçoğunda karaciğer metastazı, peritoneal ekilme veya her ikisi birlikte gelişir. Thomas Jefferson Üniversite Hastanesi serisinde 60-70 Gy/7-8 hafta eksternal RT ile lokal kontrol oranları % 20'den azdır ⁽²⁶⁾. Eksternal RT'ye kemoterapi eklenince lokal kontrol oranı % 30'a

çıkıştır. Üç merkezden yapılan çalışmalarda Eksternal RT+brakiterapi veya İORT ile lokal kontrol oranları artmış fakat 2 yıllık sağkalıma yansımamıştır. Çünkü hastalarda uzak metastazlar gelişmiştir. Eksternal RT ile eşzamanlı kemoterapi veya laparotomi+İORT veya brakiterapi veya rezeksiyon+İORT lokal kontrolü arttırdığından medyan ve 2 yıllık genel sağkalımı artırır ^(27,28). Hastalar daha çok uzak metastazlar yüzünden kaybedildiğinden sağkalımı arttırmak için lokal kontrole katkısı olan İORT'ye yeni sistemik ajanlar eklenmelidir.

Meme kanseri:

Mastektomi sonrası veya meme koruyucu tedavi sonrası RT'nin lokal-bölgesel yineleme riskini azalttığı ve uzun dönem meme kanserine spesifik ve genel sağkalımı arttırdığı kanıtlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve birçok Avrupa ülkesinde yapılan çalışmalar sonucunda günlük RT dozunun 1.8-2 Gy olmasının yarar sağladığı bilinmektedir. Fakat coğrafi şartlar, hasta seçimi ve finansal sorunlar araştırmacıları kısaltılmış RT dozlarının etki ve yan etkilerini araştırmaya yöneltmiştir.

Bu araştırmalarda iki faktör rol oynar:

- 1) Radyobiolojik olarak eşdeğer dozlar
- 2) RT uygulanmasında hedef volümdeki doz homojenitesinin sağlanması

5 haftada günlük 1.8-2 Gy/ fraksiyon doza alternatif olarak, radyobiolojik hipofraksiyone eşdeğer dozlar, kısaltılmış şemalar 5 kontrollü randomize çalışmada prospektif ve retrospektif olarak araştırılmıştır. Bu çalışmalar lokal-bölgesel nüks oranlarının, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının hipofraksiyone rejimlerde de eşdeğer olduğunu göstermiştir. Hipofraksiyone rejimlerin normal doku hasarını arttırabilir olduğu teorik olarak kabul edilse de akut ve uzun dönem yan etkilerin artmadığı gözlenmiştir. Fakat bazı toksisitele- rin ortaya çıkışı uzun yıllar alabilir. Halen gündemde olan soru; hangi hastaların kısaltılmış tedaviler için uygun olduğudur. Hipofraksiyone çalışmalarda yer alan hastaların çoğunun erken evre invaziv meme kanserli, reseptör (+), ileri yaşta ve düşük histolojik gradlı oldu-

ğu bilinmektedir. Bu olumlu kriterlere sahip hasta grubu parsiyel meme ışınlaması veya yalnızca hormonoterapi için de uygun alt grubu oluşturmaktadır (29). İNTRABEAM sistemi kullanılarak uygulanan TARGIT çalışmasında çapı 1,5-5 cm arasında değişen küresel aplikatörler 50 Kv X ışını içeren jeneratörlerle fleksibl bir zemin üzerinde intraoperatif uygulanmıştır. Radyoterapi tümör kavitesine aplikatör yerleştirilerek tümör yatağına uygulanır. Bu yaklaşımın dezavantajı; düşük enerjili X ışınlarının kalıntı tümör hücreleri için düşük dozda kalabilmesidir. Uluslararası TARGIT çalışmasında; hastalar yalnızca İORT veya eksternal RT'ye randomize edilmişlerdir. Rezeksiyon uygulanan hastalarda diğer kadranlarda lokal yineleme riski varsa (yaygın intraduktal komponent, yaygın lenfovasküler invazyon, nodal metastazlar) postoperatif olarak eksternal RT uygulanmıştır. Bu çalışma tamamlanmış ve sonuçları beklenmektedir. Erken sonuçlar yineleme oranının % 2'den az olduğunu göstermiş fakat ortalama takip süresi yalnızca 25 aydır. Geç lokal yineleme olabileceğinden daha uzun takip sürelerine gereksinim vardır (30). TARGIT çalışmasının erken sonuçlarına göre; 2 yıllık lokal kontrol oranları % 99 olup, fistül, yara iyileşmesinde gecikme ve ülserasyon gibi ciddi yan etkiler % 11 hastada görülmüştür (31). Erken evre meme kanserli hastalarda İORT uygulanmış 15 çalışma gözden geçirilerek tedavi etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. T0-2 erken evre meme kanserli hastalara 45-50 Gy eksternal RT sonrası 10-24 Gy İORT ile kombine tedavi uygulanmıştır. Bir ve 4 yıllık takip sonrası lokal kontrol oranı % 95 olup, 5 yıllık genel sağkalım % 99'dur. Standart tedavi ile İORT'yi karşılaştıran TARGIT-A çalışması da benzer sağkalım sonuçlarını bildirmiştir. Akut ve geç yan etkiler oldukça azdır. İORT iyi tolere edilen, akut ve geç yan etkileri düşük bir tedavi modalitesidir (32).

Yumuşak doku sarkomu:

Ekstremiteler ve gövdenin üst kısmında yer alan sarkomlarda tam rezeksiyonu takiben uygulanan radyoterapi ile lokal kontrol oranları kusursuz iken retroperitonda yer alan sarkomlarda eksizyon zordur. Tam eksizyon son-

rasında bile lokal nüks görülme oranı yüksektir (33). Postoperatif RT çevredeki normal doku toleransı nedeni ile her zaman yeterli dozda verilemez. Bu kısıtlamalarla başa çıkabilmek için birçok merkez tarafından eksternal RT ve İORT çalışmaları yürütülmektedir. Preoperatif RT maksimum cerrahi rezeksiyon ve İORT lokal kontrol oranlarını arttırmak için kullanılan multimodalite tedavi yöntemidir. Yine de sıkça rastlanılan lokal yineleme ve uzak metastaz oranlarını azaltabilmek için daha ileri tedavi yöntemlerine gereksinim vardır. İtalyan Sarkom Grubu eşzamanlı preoperatif kemoradyoterapi ve İORT ile faz II bir çalışma başlatmıştır (34). Birçok merkezden yayınlanan çalışmalarda RT lokal kontrolü arttıran tek adjuvan tedavi yöntemidir. Fakat yine de radyoterapi uygulanması ve uygulanmamasını karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma yoktur. Bazı protokollerde eksternal RT fokal boost olsun veya olmasın kullanılmaktadır. Boost dozu brakiterapi, İORT veya İMRT kullanılarak yapılabilir (35). Yalnızca cerrahi yapılan serilerle karşılaştırıldığında, adjuvan radyoterapinin lokal kontrolü arttırdığı görülmektedir. Preoperatif radyoterapinin postoperatif radyoterapi ile karşılaştırıldığında daha az komplikasyon oranı ile rezektabiliteyi ve lokal kontrol oranlarını arttırdığı görülmektedir (36). Hamburg'dan yapılan retrospektif çalışmada 29 primer ve 9 nüks yumuşak doku sarkomlu hastaya radyoterapi uygulanmıştır. Yirmi yedi hastada tümör ekstremitelerde iken, geriye kalan 11 hastada retroperiton veya göğüstedir. Tüm hastalara radikal rezeksiyon uygulanmıştır. On beş hastada R0 rezeksiyon, 12 hastada R1 ve 4 hastada da R2 rezeksiyon uygulanmıştır. Tümör yatağına İORT uygulanmıştır. Flep yüzeyinden 0,5 cm derinlikte olacak şekilde toplam 8-15 Gy RT uygulanmıştır. Yara iyileşmesini takiben 31 hastaya rezeksiyon durumuna göre toplam 23-56 Gy RT uygulanmıştır. Medyan takip süresi 2.3 yıldır. Otuzaltı hastanın onunda lokal nüks, 35 hastanın ikisinde lenf nodu metastazı ve 35 hastanın altısında uzak metastaz gelişmiştir. Beş yıllık lokal kontrol oranları % 65'tir. Beş yıllık genel sağkalım oranları % 57 dir. Tedavi sonunda primer ve nüks tümörler açısından istatistiksel fark yoktur. Geç yan etki

13 hastada görülürken 5 hastada yara iyileşmesinde gecikme görülmüştür buna karşılık nöropati görülmemiştir ⁽³⁷⁾.

Kolorektal kanser:

Lokal ileri evre kolorektal kanserler komşu yapılara tümör invazyonu olması sonucunda mikroskopik veya makroskopik rezidüel olmaksızın rezeke edilemeyen tümörlerdir. Seçilmiş hasta grubunda optimal yaklaşım; preoperatif kemoradyoterapi ile tümörün boyutunun küçültülmesinden sonra cerrahi rezeksiyondur. Rezeksiyon sırasında cerrahi sınır açısından klinik şüphe varsa İORT kullanımı uygun olabilir. Dört büyük merkezden İORT ile tedavi edilen lokal ileri evre rektum kanserli 651 hastanın sonuçları incelenmiştir. Hastalara (kemo) radyoterapi, radikal cerrahi, İORT ve adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Beş yıllık lokal kontrol % 88 ve 5 yıllık genel sağkalım % 67 olarak bulunmuştur. Lokal yineleme ve uzak metastaz açısından risk faktörleri tümörde küçülme olmaması, lenf nod tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve postoperatif kemoterapi uygulanmamasıdır ⁽³⁸⁾. İORT lokal ileri evre ve rekürren rektum kanserinde özellikle gross total rezeksiyon uygulanan hastalarda lokal kontrol ve sağkalımı arttırıyor gözükmektedir. İORT sırasında en fazla doz sınırlayıcı yapılar periferik sinirlerdir. Lokal kontrolü arttırmak için ekternal RT ve İORT'de doz modifikasyonu gerekmektedir. Uzak metastazları önlemek ve sağkalımı arttırmak için etkin sistemik tedaviye de gereksinim vardır ⁽³⁹⁾. İORT'nin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran bir derleme yazısına 15 çalışma dâhil edilmiş olup, 5 yıllık lokal kontrol % 80'in üzerinde ve 5 yıllık sağkalım % 65'e yakındır. Rekürren hastalıkta 5 yıllık sağkalım % 30'dur. En sık görülen yan etkiler gastrointestinaldir. Konvansiyonel tedaviye İORT eklenmesi radyoterapi alanı içindeki nüksleri % 10'dan fazla azaltır. İORT konvansiyonel tedaviye göre yan etkileri fazla olmayan güvenilir bir tekniktir ⁽⁴⁰⁾.

Jinekolojik kanserler:

Lokal ileri veya lokal yineleyen jinekolojik kanserler sıklıkla pelvik duvar, pelvik lenf nodları ve paraaortik lenf nodlarını tutar. Hastalar yal-

nızca eksternal RT'ye göre radikal rezeksiyon ve İORT ve/veya eksternal RT ve/veya kemoterapiden daha fazla yarar görürler. Cerrahi rezeksiyon uygulanmış veya daha önce RT yapılmış hasta grubunda gross veya mikroskopik yinelemeyi tedavi etmek için gereken eksternal RT dozu normal doku tolerans dozlarını aşar. Özellikle bu hasta grubunda İORT; maksimum lokal tümör kontrolü sağlarken doz kısıtlayan çevre normal dokulardaki radyasyon hasarını azaltır ⁽⁴¹⁾. Stanford Kanser Merkezi'nden Tran ve ark. ⁽⁴²⁾, 44 bölgeye İORT uyguladıkları 36 hastayı retrospektif olarak incelemiştir. Hastaların % 47'sinde serviks, % 31'inde endometrium, % 14'ünde vulva, % 6'sında vajina ve % 3'ünde fallop tüplerinde kanser tespit edilmiştir. RT hastaların % 72'sinde yetersiz olurken, % 89'unda nüks hastalık tespit edilmiştir. Ortalama İORT dozu 11,5 Gy olup, % 53 hastaya 44 Gy eksternal RT uygulanmıştır. Beş yıllık lokal-bölgesel kontrol, uzak metastazsız sağkalım ve hastalığa spesifik sağkalım sırasıyla % 44, % 51 ve % 47'dir. İORT nin seçilmiş hasta grubunda lokal kontrolü arttırdığı sonucuna varılmıştır. Çin Xian Jiaotong Üniversitesi'nden yapılan 160 hastayı içeren oldukça büyük hasta sayılı bir çalışmada evre IIB serviks kanserli hastalara histerektomi ve lenfadenektomi sırasında İORT uygulanmıştır. Hastaların 98'ine cerrahi yapılmadan standart tedavi uygulanmıştır. İORT uygulanan hasta grubuna 20 Gy eksternal RT'yi takiben 12-16 Gy interstisyel RT sonrası cerrahi tedavi ve 18-20 Gy İORT uygulanmıştır. Standart tedavi olarak 50 Gy eksternal RT uygulanan hasta grubuna ise 35 Gy interstisyel RT uygulanmıştır. Beş yıllık genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal kontrol oranları İORT uygulanan grupta sırasıyla % 89, % 86 ve % 96 iken, standart tedavi uygulanan grupta % 68, % 56 ve % 59 bulunmuştur (p<0,05). İORT serviks kanserinde lokal kontrolü arttırırken eksternal ve intrakaviter radyoterapi dozu azaldığından yaşam kalitesi artar ⁽⁴³⁾.

SONUÇ

İORT cerrahi olarak rezeksiyonu zor ve lokal yinelemesi yüksek tümörlerde tedavi yanıtını

arttıran bir tedavi seçimidir. Lokal-bölgesel kontrolü arttırırken, çevre dokulara hasarı da en aza indirir. Tek seansta yüksek doz verilmesi uygulama sırasında iyi bir planlama ve sağlam dokuları iyi korumayı gerektirir. Dünya üzerinde kullanan merkez sayısının azlığı geniş ölçekli çalışmalar yapılmasını engellemektedir. Ancak, cihazların sayısının ve çeşitliliğinin artması maliyetleri düşürmüş ve yaygınlaşmaya başlamasını sağlamıştır. Bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanımı ve sağlam doku toleransı ile ilgili pek çok çalışma yayımlanmıştır. Fakat faz III çalışma sayısı azdır. Gelecekte hasta sayısı yeterli, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır. Bununla birlikte yeni geliştirilen radyoduyarlaştırıcı ve hedefe yönelik ajanlarla da çalışmalar yapılmalıdır.

Hastanemizde de İORT için gerekli cihaz mevcut olup, gerekli alt yapı çalışmalarının tamamlanması sonrası uygulamalara başlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gunderson LL, Willett CG, Calvo FA, Harrison LB. Conclusion and future possibilities - IORT. In: Gunderson LL, et al. (Eds.). Current clinical oncology: intraoperative radiotherapy: techniques and results. 1st edition. Totowa NJ (USA): Humana Press Inc. 1999, 527-535.
2. Azinovic I, Calvo FA, Puebla F, Aristu J, Martinez-Monge R. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiotherapy (IOERT): late sequelae, tumor recurrence, and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:597-604. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01475-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01475-9)
3. Sindelar WF, Johnstone PAS, Hoekstra HJ, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative irradiation. In: Gunderson LL, et al. (Eds.). Current clinical oncology: intraoperative radiotherapy: techniques and results. 1st edition. Totowa NJ (USA): Humana Press Inc. 1999, 131-144. PMID:10416024
4. Fajardo LF. Pathology of radiation injury. 1st edition NewYork: Masson Publishing USA, Inc; 1982, 185-192.
5. Okunieff P, Dols S, Lee J, et al. Angiogenesis determines blood flow, metabolism, growth rate, and ATPase kinetics of tumor growing in an irradiated bed: 31P and 2H nuclear magnetic resonance studies. *Cancer Res* 1991;51:3289-3295. PMID:1710169
6. Rubin P, Cassarett GW. Clinical radiation pathology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1968.
7. Sindelar WF, Hoekstra H, Restrepo C, Kinsella TJ. Pathological tissue changes following intraoperative radiotherapy. *Ann J Clin Oncol* 1986;9:504-509. <http://dx.doi.org/10.1097/00000421-198612000-00008>
8. Sindelar WF, Kinsella T, Tepper J, et al. Experimental and clinical studies with intraoperative radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157:205-219. PMID:6351303
9. Sindelar WF, Tepper JE, Travis EL, Terill R. Tolerance of retroperitoneal structures to intraoperative radiation. *Ann Surg* 1982;196:601-608. <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-198211000-00017> PMID:7125748 PMCID:PMC1352796
10. Sindelar WF, Tepper JE, Kinsella TJ, et al. Late effects of intraoperative radiation therapy on retroperitoneal tissues, intestine, and bile duct in a large animal model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:781-788. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90567-3](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(94)90567-3)
11. Gillette EL, Gillette SM, Powers BE. Studies at Colorado State University of normal tissue tolerance of beagles to IOERT, EBRT or a combination. In: Gunderson LL, et al. (Eds.). Current clinical oncology: intraoperative radiotherapy: techniques and results. 1st edition. Totowa NJ (USA): Humana Press Inc. 1999, 147-163.
12. Shaw EG, Gunderson LL, Martin JK, et al. Peripheral nerve and ureteral tolerance of intraoperative radiation therapy. Clinical and dose response analysis. *Radiother Oncol* 1990;18:247-255. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-8140\(90\)90060-A](http://dx.doi.org/10.1016/0167-8140(90)90060-A)
13. Miller R, Haddock M, Petersen I, et al. Intraoperative electron-beam radiotherapy and ureteral obstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:792-798. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.08.019> PMID:16243445
14. Kinsella TJ, Sindelar WF, De Luca AM, et al. Tolerance of the canine bladder to intraoperative radiation therapy: an experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:939-946. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90016-8](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(88)90016-8)
15. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:863-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(81\)90001-8](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(81)90001-8)
16. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomised, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128:402-410. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420160040005> PMID:8457152
17. De Luca AM, Anderson WJ, Kinsella TJ, et al. Intraoperative radiation therapy produces massive hemorrhage in canine spinal cords. *Soc Neurosci Abstr* 1989;15:531-537.
18. Powers BE, Gillette EL, McChesney SL, et al. Bone necrosis and tumor induction following experimental intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:559-567. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90107-7](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(89)90107-7)
19. Powers BE, Gillette EL, Gillette SL, et al. Muscle injury following experimental intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:463-71. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90058-C](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(91)90058-C)
20. Tepper JE, Sindelar W, Travis EL, et al. Tolerance of canine anastomoses to intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:987-992. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(83\)90385-1](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(83)90385-1)
21. Sindelar WF, Morrow BM, Travis EL, et al. Effects of intraoperative electron irradiation in the dog on cell turn-over in intact and surgically-anastomosed aorta and intestine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:523-532. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(83\)90071-8](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(83)90071-8)
22. Ahmadu-Suka F, Gillette EL, Withrow SJ, et al. Pathologic response of the pancreas and duodenum to experimental intraoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1197-1204. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(88\)90398-7](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(88)90398-7)

23. Sindelar WF, Tepper J, Travis EL. Tolerance of bile duct to intraoperative irradiation. *Surgery* 1982;92:533-540. PMID:7112402
24. Barnes M, Pass HI, DeLuca A, et al. Response of the mediastinal and thoracic viscera of the dog to intraoperative radiation therapy (IORT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:371-378. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90011-3](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(87)90011-3)
25. Tochner ZA, Pass HI, Sindelar WF, et al. Long-term tolerance of thoracic organs to intraoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:65-69. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90983-O](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(92)90983-O)
26. Whittington R, Solin L, Mohiuddin M, et al. Multimodality therapy of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1984;54:1991-1998. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19841101\)54:9<1991::AID-CNCR2820540934>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19841101)54:9<1991::AID-CNCR2820540934>3.0.CO;2-4)
27. Gunderson LL, Moss A, Callister MG, et al. Preoperative chemoradiation and IOERT for unresectable or borderline resectable pancreas cancer. ISORT 2008 Proceedings. *Rev Cancer* 2008;22:32-33.
28. Valentini V, Calvo F, Reni M, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer. Joint analysis of the ISORT-Europe experience. *Radiation Oncol* 2009;9:1:54-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.07.020> PMID:18762346
29. Schoenfeld JD, Harris JR. Abbreviated course of radiotherapy (RT) for breast cancer. *Breast* 2011;20(Suppl 3):116-127. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9776\(11\)70308-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9776(11)70308-3)
30. Vaidya J, Baum M, Tobias J, et al. Targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) yields very low recurrence rates when given as a boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1335-1338. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.07.1378> PMID:17084562
31. Majewski W, Wydmanski J, Kanieska-Dorsz Z, et al. Early results of a targeted intra-operative radiation therapy (TARGIT) as a boost in breast conserving treatment. ISORT 2008 Proceedings. *Cancer* 2008;22:17.
32. Ruano-Ravina A, Cantero-Mu-oz P, Eraso Urién A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in breast cancer: a systematic review. *Cancer Lett* 2011;313:15-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2011.08.020> PMID:21930343
33. Hu KS, Harrison LC. Adjuvant Radiation Therapy of Retroperitoneal Sarcoma: The Role of Intraoperative Radiotherapy (IORT). *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22(4 Suppl):157-161.
34. De Paoli A, Bertola G, Boz G, et al. Intraoperative radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1251-1260. <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.6.8.1251> PMID:16925491
35. Tzeng CW, Fiveash JB, Heslin MJ. Radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2005;28:310-316. <http://dx.doi.org/10.1097/01.coc.0000158441.96455.31>
36. Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, Lind DS, Hochwald SN. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience. *Radiat Oncol* 2009;4:32.
37. Niewald M, Fleckenstein J, Licht N, Bleuzen C, Ruebe C. Intraoperative radiotherapy (IORT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas-a retrospective evaluation of the Homburg experience in the years 1995-2007. *Radiat Oncol* 2009;4:32. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-4-32> PMID:19709420 PMCID:PMC2739216
38. Rutten H, Valentini V, Krempien R, et al. Treatment of locally advanced rectal cancer by intraoperative electron beam radiotherapy containing multimodality treatment. Results of a European pooled analysis. ISORT 2008 Proceedings. *Rev Cancer* 2008;22:45-46.
39. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:993-1013. [http://dx.doi.org/10.1016/S1055-3207\(03\)00091-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1055-3207(03)00091-7)
40. Cantero-Mu-oz P, Urién MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Lett* 2011;306:121-133. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2011.02.020> PMID:21414718
41. Del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000;5:18-25. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.5-1-18> PMID:10706646
42. Tran P, Su Z, Hara W, et al. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2007;69:504-511. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.021> PMID:17560736
43. Zi L, Ying G. Ten year experience using IOERT to treat stage IIB cervical cancer. ISORT 2008 Proceedings. *Rev Cancer* 2008;22:30.