

De behandeling van het lokaal recidiverend rectumcarcinoom

Wijnand J. Alberda

Cornelis Verhoef

Joost J. Nuyttens

Joost Rothbarth

Jacobus W.A. Burger

Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. 2015;159:A8199. Review.

Abstract

- Het lokaal recidiverende rectumcarcinoom (LRRC) heeft een slechte prognose.
- De incidentie is in de afgelopen decennia gedaald door verbeteringen in de behandeling van patiënten met een primair rectumcarcinoom, maar LRRC komt nog steeds bij 6-10% van deze patiënten voor.
- Het LRRC gaat vaak gepaard met hevige en progressieve pijn en heeft een grote impact op de kwaliteit van leven.
- Door een chirurgische resectie gecombineerd met chemo-radiotherapie is er een kans op curatie.
- Een radicale resectie is de belangrijkste prognostische factor in de curatieve behandeling.
- Neo-adjuvante systemische therapie kan mogelijk de uitkomsten van het LRRC verder verbeteren.
- Veel patiënten komen niet in aanmerking voor chirurgische behandeling door de aanwezigheid van metastasen of een te groot of te uitgebreid lokaal recidief. Zij moeten vanwege de invaliderende pijn optimaal palliatief worden behandeld.
- Radiotherapie is effectief tegen lokale pijn bij ongeveer 75% van de patiënten, maar de duur van de palliatie is beperkt.

Casus ter inleiding

Een 66-jarige man wordt via de Spoedeisende Hulp opgenomen met een urosepsis en een gestoorde nierfunctie. Hij heeft 2,5 jaar geleden een rectumamputatie ondergaan vanwege een rectumcarcinoom. Een echo laat een hydronefrose links zien en een aanvullende CT-scan toont een massa aan ter plaatse van de distale ureter. Hij wordt behandeld met antibiotica en er wordt een percutane nefrostomiedrain (PCN) geplaatst, waarna hij opknapt. De afwijking wordt op geleide van CT aangeprikt en blijkt een adenocarcinoom van colorectale origine te zijn. Er is sprake van een lokaal recidiverend rectumcarcinoom. Dit artikel bespreekt de diagnostische en therapeutische mogelijkheden voor een patiënt met deze aandoening.

Inleiding

De afgelopen decennia is de behandeling van het rectumcarcinoom verbeterd. Verbetering van de operatietechniek, preoperatieve chemo-radiotherapie en verbeterde beeldvormende technieken hebben geleid tot een sterke daling van het percentage lokale recidieven. Desondanks ontwikkelt 6-10% van de patiënten na resectie van een rectumcarcinoom een lokaal recidief.^{1,2} Door de stijgende incidentie van het primaire rectumcarcinoom, met name veroorzaakt door de vergrijzing, kan de komende tijd het aantal patiënten met een lokaal recidiverend rectumcarcinoom (LRRC) toenemen.

Het LRRC is echter voor velen een onbekend ziektebeeld. De prognose is slecht, maar er is tegenwoordig een kans op curatie door chirurgie gecombineerd met pre-operatieve en intra-operatieve radiotherapie. Toch komt slechts een deel van de patiënten hiervoor in aanmerking; bij de aanwezigheid van afstandsmetastasen of irresectabiliteit van het lokale recidief is chirurgische behandeling niet mogelijk. Het huidige artikel bespreekt de mogelijkheden, onmogelijkheden en resultaten van de curatieve en palliatieve behandeling van patiënten met een lokaal recidiverend rectumcarcinoom.

Het lokaal recidiverend rectumcarcinoom

Het LRRC wordt gedefinieerd als tumorgroei in het kleine bekken na resectie van een primair rectumcarcinoom. De meerderheid van de patiënten (65-70%) heeft klachten op het moment dat de diagnose wordt gesteld.^{3,4} De meest voorkomende klachten zijn een veranderend ontlastingspatroon, rectaal bloedverlies, mictieklachten en pijnklachten. Bij 30-35% van de patiënten wordt de diagnose gesteld terwijl zij geen klachten hebben, door een rectaal toucher, een stijgende CEA-waarde of beeldvormend onderzoek tijdens de follow-up.

Het natuurlijke beloop van een onbehandeld LRRC kenmerkt zich door progressieve pijn als gevolg van ingroei van de tumor in zenuwen van de sacrale plexus of ingroei in ossale structuren. Deze pijn is invaliderend; bovendien ontstaan vaak fistels en bloedingen uit de tumor. Dit resulteert doorgaans in een slechte kwaliteit van leven en een pijnlijke dood.

Een 'nieuw' lokaal recidiverend rectumcarcinoom

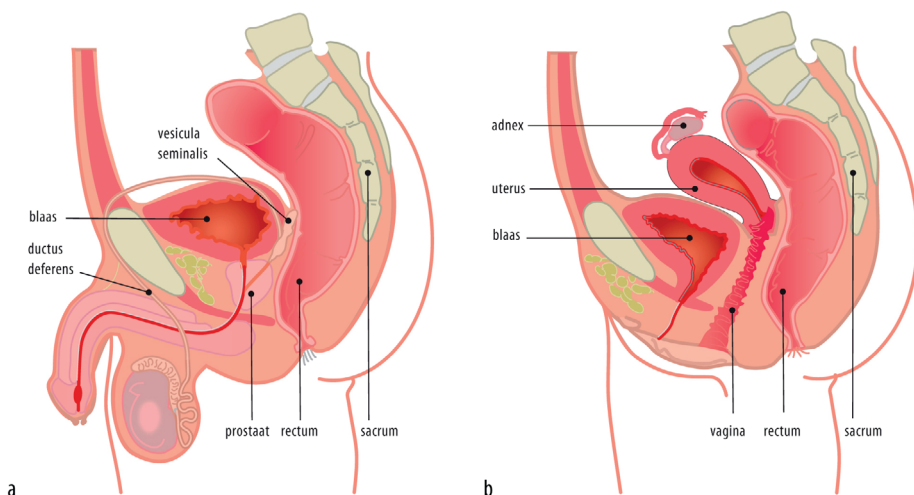
Er zijn 2 ontwikkelingen in de behandeling van het primaire rectumcarcinoom die de uitkomsten na rectumresectie sterk hebben verbeterd: zogenoemde totale mesorectale excisie (TME), een nieuwe operatietechniek, en de voorbehandeling met chemo-radiotherapie.

Totale mesorectale excisie

De introductie van TME is de belangrijkste ontwikkeling van de afgelopen decennia in de behandeling van patiënten met een primair rectumcarcinoom. Bij deze techniek wordt het anatomische compartiment rondom het rectum, waarin zich meestal alle aangedane lymfeklieren bevinden, in zijn geheel geresecteerd. Hierdoor is het percentage lokale recidieven sterk gedaald. Ook wordt tegenwoordig bij lage rectumtumoren een deel van de bekkenbodemspieren geresecteerd, omdat bleek dat voortzetten van de TME bij lage rectumtumoren juist tot een hoog aantal irradicale resecties leidde.

De introductie van TME en resectie van de bekkenbodemspieren heeft ook het karakter van het LRRC veranderd, omdat na een TME in het kleine bekken geen duidelijk

Figuur I. Schematische weergave van de anatomische structuren van (a) de man en (b) de vrouw waar alwaar een lokaal recidief kan ingroeien



afgrensbare compartimenten meer bestaan. Dit betekent dat een LRRC vaak direct ingroeit in omliggende structuren, zoals prostaat en vesikels bij de man en uterus, adnexe en vagina-achterwand bij de vrouw (*figuur 1*). Ook kan de tumor in de blaas of het sacrum ingroeien. Hierdoor is een radicale resectie na TME vaak lastig te realiseren en zijn uitgebreide resecties nodig.

Preoperatieve chemo-radiotherapie

De tweede verbetering in de behandeling van primair rectumcarcinoom is de introductie van preoperatieve chemo-radiotherapie. Nederlands onderzoek heeft aangetoond dat preoperatieve radiotherapie het lokale recidiepercentage vermindert.² Daarom worden tegenwoordig veel primaire rectumcarcinomen voorbehandeld met chemo-radiotherapie. Hierdoor manifesteert een LRRC zich tegenwoordig vaak in een gebied dat al eerder bestraald is geweest. Dit bemoeilijkt verdere behandeling, omdat er door eerdere radiotherapie minder ruimte is voor preoperatieve radiotherapie van het LRRC.

Daarnaast vormen recidieven in eerder bestraald gebied waarschijnlijk een groep van tumoren met biologisch ongunstig gedrag. Patiënten met een LRRC na eerdere preoperatieve radiotherapie hebben een slechtere overleving en vaker metastasen op afstand dan patiënten die geen preoperatieve radiotherapie hebben ondergaan.⁵

Tot slot wordt bij patiënten met een rectumcarcinoom in een vroeg stadium soms volstaan met een beperkte transanale resectie en bij een complete respons op chemo-radiotherapie kan worden besloten om helemaal geen operatie uit te voeren. Enerzijds kan dit leiden tot een verhoogde incidentie van LRRC; anderzijds bevinden die recidieven zich dan, in tegenstelling tot na TME, vaak wel in een nog afgrensbaar en resectabel compartiment.

Zoekstrategie

Met betrekking tot diagnostiek en behandeling van het LRRC voerden wij een zoekactie in PubMed uit met de zoekterm 'locally recurrent rectal cancer'. Wij beperkten ons tot klinisch onderzoek, gepubliceerd in het Engels en verschenen in de periode 2004-2014. Van de 200 artikelen die aan deze criteria voldeden waren er 128 niet relevant. Van de 72 overgebleven artikelen werden de grootste patiëntenseries geselecteerd als referentie, mits zij niet in strijd waren met vergelijkbare series. De referenties uit deze artikelen werden nagezien om te voorkomen dat belangrijke series over het hoofd gezien werden. Gezien de relatieve zeldzaamheid van de ziekte blijkt de bewijskracht van de studies niet hoger dan niveau 3 (cohortonderzoek of patiënt-controle-onderzoek van lage kwaliteit).

Diagnostiek en staging

Gedetailleerde lokale staging van het LRRC is essentieel om de resectabiliteit te beoordelen. In vergelijking met het primaire rectumcarcinoom is de beoordeling van tumoruitbreiding van het LRRC minder accuraat. Dit wordt veroorzaakt door fibrose en littekenvorming door eerdere operaties en chemo-radiotherapie. MRI heeft de hoogste accuratesse: 73-85%.⁶ Een PET-CT kan helpen om littekenweefsel te onderscheiden van tumorweefsel.⁷

Disseminatieonderzoek in de vorm van CT van thorax en abdomen is net zo belangrijk. Ongeveer de helft van de patiënten heeft afstandsmetastasen op het moment dat de diagnose 'LRRC' wordt gesteld.⁸ Of curatie en overlevingswinst bij LRRC met uitgebreide afstandsmetastasen mogelijk is, is onzeker.

Het beoordelen van de scans en ander beeldvormend onderzoek en het bepalen van de behandeling is vaak complex. Daarom moeten patiënten met een LRRC in een gespecialiseerd multidisciplinair overleg besproken worden, zoals dat ook geldt voor het primaire rectumcarcinoom.⁹

Curatieve behandeling

De curatieve behandeling van LRRC is een multimodaliteitsbehandeling, die bestaat uit preoperatieve chemo-radiotherapie, chirurgische resectie en eventueel intra-operatieve radiotherapie (IORT).

Preoperatieve chemo-radiotherapie

Preoperatieve chemo-radiotherapie is een belangrijk onderdeel van de curatieve behandeling. Het leidt tot meer radicale resecties en verlaagt de kans op een volgend lokaal recidief.¹⁰ Tegenwoordig wordt de meerderheid van de patiënten met een primair rectumcarcinoom met preoperatieve chemo-radiotherapie behandeld. Vanwege de toxiciteit van radiotherapie voor organen als de blaas en de dunne darm is de maximale dosis radiotherapie die daarna nog gegeven kan worden voor het LRRC beperkt. Het lijkt echter veilig om het LRRC na eerdere radiotherapie nogmaals te behandelen met een dosis van 30 Gy, zonder dat dit resulteert in hoge toxiciteit.¹¹

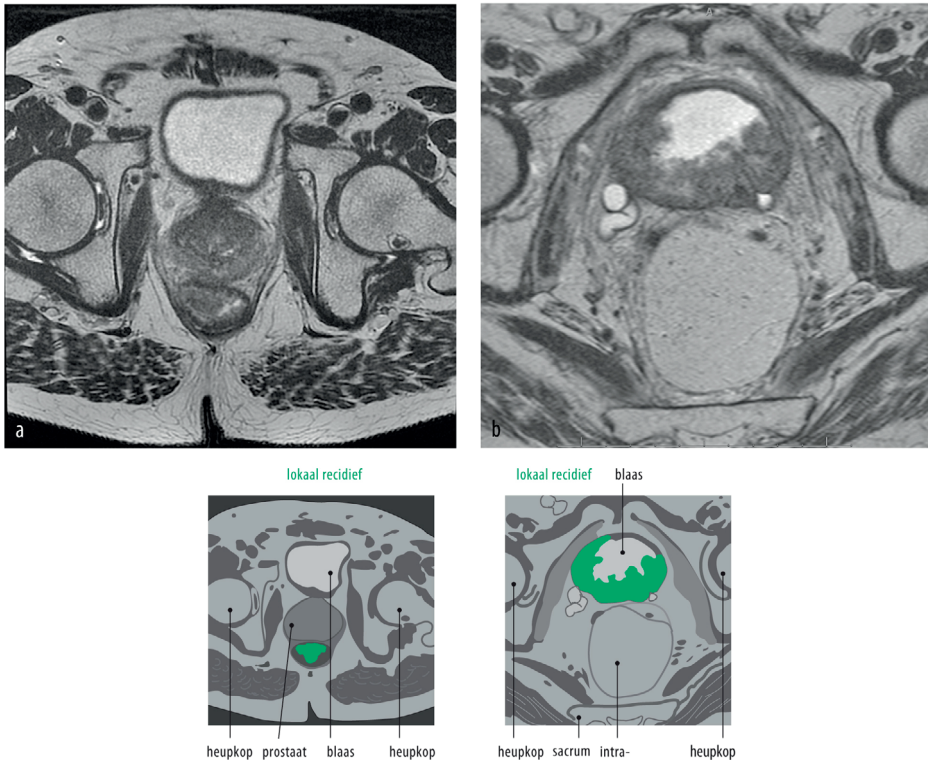
Chirurgie

Radicaal resectie is de basis van de curatieve behandeling.¹² Na TME lukt dit bij 44-59% van de patiënten.^{13,14} Dit percentage is ongeveer gelijk aan het percentage radicale resecties van primaire tumoren vóór de introductie van TME. Dit resultaat is waarschijnlijk behaald door een verbeterde patiëntselectie en uitbreiding van chirurgische technieken.

De lokalisatie van het LRRC in het kleine bekken is belangrijk voor de chirurgische planning en de inschatting of radicale resectie haalbaar is. Daarnaast wordt de locatie

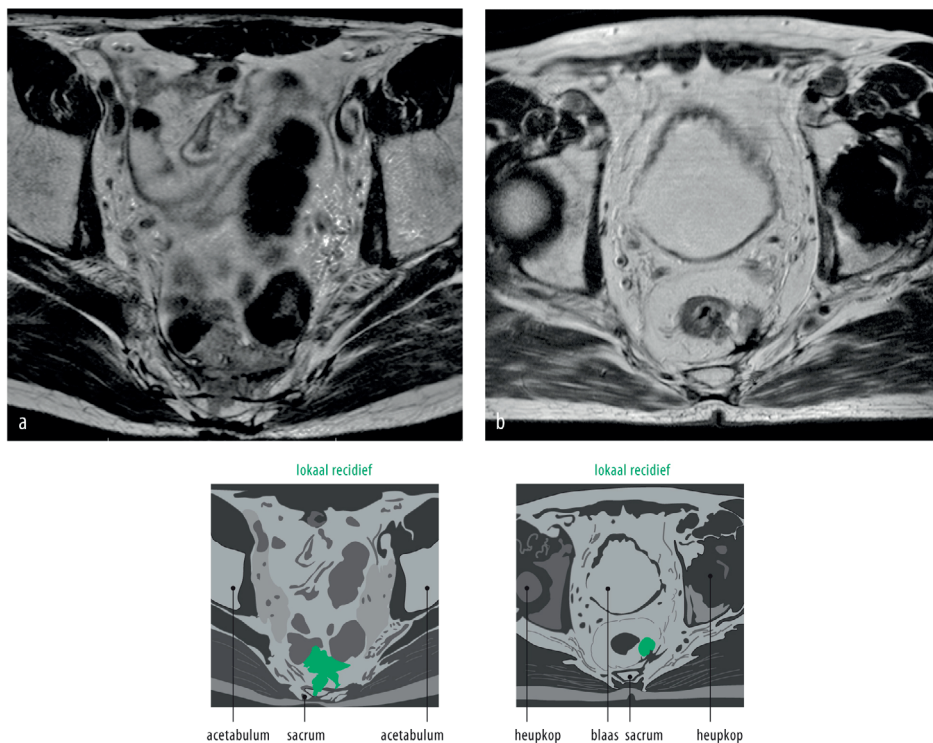
gebruikt om het LRRC te classificeren. Hierbij is een indeling gemaakt in centraal, anterieur, dorsaal en lateraal gelokaliseerde recidieven (*figuur II en III*).

Figuur II: MRI-Scan (transversale coupes) van het bekken met (a) een centraal gelegen recidief en (b) een anterieur gelokaliseerd recidief van een rectumcarcinoom bij patiënten die een totale mesorectale excisie hebben ondergaan



De kans op een radicale resectie is het hoogst bij centraal gelokaliseerd recidieven (zie *figuur 2a*), zoals het naadrecidief. Deze kans is kleiner bij anterieur, dorsaal of lateraal gelokaliseerde recidieven.¹⁵ Bij een anterieur gelokaliseerd LRRC is er vaak ingroei in de interne genitalia. Bij vrouwen zijn dat de vagina-achterwand, de uterus of adnexe. Een radicale resectie kan dan bereikt worden door middel van een achterste exenteratie, waarbij deze structuren worden geresecteerd. Bij mannen groeit een LRRC vaak in de prostaat. Een radicale resectie betekent dan een totale exenteratie, wat ook onvermijdelijk is bij uitgebreide ingroei in de blaas. Een totale exenteratie is een resectie van blaas en rectum, waarbij bij vrouwen uterus en adnexe worden meegenomen en bij mannen de prostaat. Reconstructie van de urinewegen en aanleg van een urostoma is noodzakelijk. Totale exenteraties kunnen leiden tot langdurige overleving en curatie, maar gaan gepaard met aanzienlijke morbiditeit.¹⁶

Figuur III: MRI-scans (transversale coupes) van het bekken met (a) een dorsaal gelokaliseerd recidief en (b) een lateraal gelokaliseerd recidief van een rectumcarcinoom die een totale mesorectale excisie hebben onderdaan.



Dorsaal gelokaliseerde recidieven hebben een nauwe relatie met of groeien in het sacrum (zie figuur 3a). In dat geval is het mogelijk een deel van het sacrum te reseceren; dit is de abdominosacrale resectie. Het sacrum, bestaande uit 5 vergroeide wervellichamen, kan relatief veilig geresecteerd worden vanaf wervelniveau S2. Het probleem bij partiële sacrumresecties is dat de uittredende zenuwwortels worden meegeresecteerd. Dat leidt doorgaans tot blaasfunctiestoornissen, waardoor katheterisatie vaak levenslang nodig blijft. Bij een totale sacrumresectie worden ook de wortels van S1 doorgenomen, wat leidt tot motorische uitval van de benen. Deze procedure is vanwege de ernstige morbiditeit slechts bij hoge uitzondering gerechtvaardigd. Ook abdominosacrale resecties kunnen leiden ook tot langdurige ziektevrije overleving, maar het complicatiepercentage is hoog.¹⁷

Lateraal gelokaliseerde recidieven hebben vaak een nauwe relatie met de iliacale vaatbundel en de ureter. Soms kan een radicale resectie alleen bereikt worden door een deel van deze vaten of de ureter te reseceren. Het is mogelijk de A. iliaca communis en externa, die essentieel zijn voor de circulatie in de benen, te reconstrueren met een interponaat om daarmee een radicale resectie te behalen. Dit soort procedures zijn goed

uitvoerbaar en veilig.¹⁸ Resectie van een ureter wordt doorgaans opgelost door de blaas te mobiliseren en de ureter dan opnieuw met blaas te anastomosereren.

Intraoperatieve radiotherapie (IORT)

Enkele ziekenhuizen in Nederland hebben de mogelijkheid om tijdens de operatie een extra dosis radiotherapie toe te dienen. Met IORT kan een specifiek doelgebied extra bestraald worden zonder dat andere radiotherapiegevoelige structuren onbedoeld beschadigd worden. Het toedienen van IORT resulteert in een 2-3 keer hogere biologische dosis dan conventioneel toegediende radiotherapie. Een intra-operatieve dosis van 10 Gy leidt dus tot een biologische dosis van 20-30 Gy. In combinatie met een herbestralingsdosis van 30 Gy kan zodoende toch een effectieve dosis van 50-60 Gy op een specifieke locatie behaald worden, terwijl conventionele herbestraling met een dosis van 50-60 Gy zou leiden tot onacceptabele weefseltoxiciteit. Verschillende studies hebben aangetoond dat het toedienen van IORT veilig is. Het is daarnaast aannemelijk dat achtergebleven vitale tumorcellen op deze manier gedood kunnen worden.¹⁹

Preoperatieve en adjuvante systemische therapie

Adjuvante systemische therapie kan worden toegevoegd aan de multimodaliteitsbehandeling.²⁰ Dit is in Nederland ongebruikelijk, omdat er geen bewijs is dat adjuvante systemische therapie leidt tot overlevingswinst. Daarnaast is adjuvante systemische therapie niet altijd haalbaar, vanwege de hoge postoperatieve morbiditeit. Wel wordt steeds vaker preoperatieve systemische therapie toegepast om maximale tumorreductie te bereiken. Daarnaast kan een goede respons op preoperatieve systemische therapie duiden op een gunstig biologisch tumorgedrag, wat mogelijk tot betere patiëntselectie leidt. Of preoperatieve systemische therapie daadwerkelijk de uitkomsten verbetert, is niet bekend.

Prognose en morbiditeit

Radicale resecties gecombineerd met een multimodaliteitsbehandeling leiden tot een 5-jaarsoverleving van 43-55%.^{1,2,13,20-22} De overleving is slechter na een irradicale resectie. Microscopische irradicale resecties hebben een 5-jaars overleving van 0-27% en macroscopisch irradicale resecties hebben een overleving die vergelijkbaar is met die van palliatief behandelde patiënten.^{12,13,20-23} Het complicatiepercentage na chirurgische resecties van LRRC is hoog. Het betreft voornamelijk infectieuze complicaties, zoals perineale wondinfecties en presacrale abcessen, maar ook naadlekkages komen voor.

Palliatieve behandeling

Bij veel patiënten is resectie niet mogelijk of niet zinvol door de aanwezigheid van uitgebreide afstandsmetastasen, irresectabiliteit van het lokale recidief of onvoldoende fitheid van de patiënt. Deze patiënten kunnen palliatief behandeld te worden.

Radiotherapie, hyperthermie en systemische therapie

Het kenmerkende probleem van LRRC is de pijn die veroorzaakt wordt door het lokale tumorproces. De effectiefste manier om deze pijn te behandelen is palliatieve radiotherapie. Dit leidt tot verlichting bij ongeveer 75% van de patiënten, maar de duur van deze pijnverlichting is beperkt tot slechts 3-9 maanden.²⁴ Patiënten met recidiverende klachten van pijn kunnen wel opnieuw bestraald worden, net als patiënten die voor het primaire rectumcarcinoom al radiotherapie ontvingen.²⁵

Het effect van herbestraling kan versterkt worden door hyperthermie. De temperatuur van het tumoreuze weefsel wordt daarbij verhoogd tot 40-43°C door microgolfstraling. Hyperthermie heeft een schadelijk effect op tumorcellen en versterkt het effect van radiotherapie.²⁶

Palliatieve systemische therapie kan overwogen worden. Er is echter weinig bekend over het effect hiervan op pijnklachten. Oudere studies laten teleurstellende resultaten zien en de verwachting is dat ook moderne systemische therapie weinig effect op de pijn heeft. Systemische therapie leidt waarschijnlijk wel tot overlevingswinst bij patiënten met een gemetastaseerd LRRC, vergelijkbaar met de resultaten van systemische therapie bij het primaire gemetastaseerde colorectale carcinoom.

Mogelijk kunnen nieuwe therapeutische ontwikkelingen voor het primaire colorectale carcinoom, zoals de ontwikkeling van 'targeted agents', ook waardevol blijken voor de behandeling van LRRC. Daarmee is wellicht toch winst te behalen, hoewel het opzetten van gerandomiseerd onderzoek naar behandeling van patiënten met LRRC vaak niet haalbaar is.

Huisarts

De huisarts vervult een belangrijke rol in de behandeling van patiënten met een LRRC. Uiteindelijk zullen voor een groot deel van de chirurgisch behandelde en de palliatief behandelde patiënten geen behandelingsopties meer zijn. Deze patiënten kan 'best supportive care' worden aangeboden, waarbij de huisarts onmisbaar is voor adequate pijnbestrijding, vaak in samenwerking met de pijnspecialist. Daarnaast vragen deze patiënten met oncontroleerbare en progressieve pijn hun huisarts nogal eens om euthanasie.

Conclusie

Het LRRC is een lastig klinisch probleem met ingrijpende gevolgen voor de patiënt. De chirurgische behandeling is uitdagend, maar in gespecialiseerde centra kan met een multimodaliteitsbehandeling een relatief goed oncologisch resultaat bereikt worden bij geselecteerde patiënten. Veel patiënten komen niet in aanmerking voor chirurgische behandeling en kunnen palliatief behandeld worden met radiotherapie, hyperthermie en systemische therapie. Iedere patiënt met een LRRC dient te worden besproken in een gespecialiseerd centrum voor een optimale curatieve en palliatieve behandeling.

Literatuur

1. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1114-23.
2. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638-46.
3. Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I. Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:929-37.
4. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:447-54.
5. van den Brink M, Stiggelbout AM, van den Hout WB, et al. Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:3958-64.
6. Dresen RC, Kusters M, Daniels-Gooszen AW, et al. Absence of tumor invasion into pelvic structures in locally recurrent rectal cancer: prediction with preoperative MR imaging. *Radiology*. 2010;256:143-50.
7. Watson AJ, Lolohea S, Robertson GM, Frizelle FA. The role of positron emission tomography in the management of recurrent colorectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:102-14.
8. Bakx R, Visser O, Josso J, Meijer S, Slors JF, van Lanschot JJ. Management of recurrent rectal cancer: a population based study in greater Amsterdam. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6018-23.
9. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D; Royal Marsden Hospital, Colorectal Cancer Network. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*. 2006;94:351-7.
10. Vermaas M, Ferenschild FT, Nuyttens JJ, et al. Preoperative radiotherapy improves outcome in recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:918-28.
11. Bosman SJ, Holman FA, Nieuwenhuijzen GA, Martijn H, Creemers GJ, Rutten HJ. Feasibility of reirradiation in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 2014;101:1280-9.
12. Bhangu A, Ali SM, Darzi A, Brown G, Tekkis P. Meta-analysis of survival based on resection margin status following surgery for recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012;14:1457-66.
13. Rahbari NN, Ulrich AB, Bruckner T, et al. Surgery for locally recurrent rectal cancer in the era of total mesorectal excision: is there still a chance for cure? *Ann Surg*. 2011;253:522-33.
14. Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, Flatmark K, Giercksky KE. Salvage surgery for locally recurrent rectal cancer: total mesorectal excision during the primary operation does not influence the outcome. *Colorectal Dis*. 2011;13:506-11.
15. Kusters M, Dresen RC, Martijn H, et al. Radicality of resection and survival after multimodality treatment is influenced by subsite of locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:1444-9.

16. Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. *World J Surg.* 2009;33:1502-8.
17. Bosman SJ, Vermeer TA, Dudink RL, de Hingh IH, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ. Abdominosacral resection: long-term outcome in 86 patients with locally advanced or locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:699-705.
18. Abdelsattar ZM, Mathis KL, Colibaseanu DT, et al. Surgery for locally advanced recurrent colorectal cancer involving the aortoiliac axis: can we achieve R0 resection and long-term survival? *Dis Colon Rectum.* 2013;56:711-6.
19. 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.
20. Haddock MG, Miller RC, Nelson H, et al. Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:143-50.
21. Dresen RC, Gossens MJ, Martijn H, 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;15:1937-47.
22. Hansen MH, Balteskard L, Dørum LM, Eriksen MT, Vonen B; Norwegian Colorectal Cancer Group. Locally recurrent rectal cancer in Norway. *Br J Surg.* 2009;96:1176-82.
23. Bhangu A, Ali SM, Cunningham D, Brown G, Tekkis P. Comparison of long-term survival outcome of operative vs nonoperative management of recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013;15:156-63.
24. Cameron MG, Kersten C, Vistad I, Fosså S, Guren MG. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer – a systematic review. *Acta Oncol.* 2014;53:164-73.
25. Sun DS, Zhang JD, Li L, Dai Y, Yu JM, Shao ZY. Accelerated hyperfractionation field-involved re-irradiation combined with concurrent capecitabine chemotherapy for locally recurrent and irresectable rectal cancer. *Br J Radiol.* 2012;85:259-64.
26. Hildebrandt B, Wust P, Gellermann J, et al. Treatment of locally recurrent rectal cancer with special focus on regional pelvic hyperthermia. *Onkologie.* 2004;27:506-11.