

Pelvik lenf nodu nüks tedavisinde stereotaktik beden radyoterapisi seçenek olabilir mi?

Is stereotactic body radiotherapy a treatment option for pelvic recurrences?

Nergiz DAĞOĞLU,¹ Şule KARAMAN,¹ Şükran ŞENYÜREK,¹ Murat OKUTAN,² Gönül KEMİKLER,²
Esra KAYTAN SAĞLAM,¹ Ahmet KIZIR,¹ Ethem N. ORAL¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyofizik Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ

Nükseden kanserlerde cerrahi yeterli ya da uygun olmadığı durumlarda stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) kullanılmaktadır. Bu çalışmada kolorektal kanserli hastaların pelvik nüksünde SBRT tedavisinin sonuçları değerlendirildi.

OBJECTIVES

When surgery is not adequate, stereotactic body radiotherapy (SBRT) has been used for recurrent cancers. We report the outcomes of case series with pelvic recurrences from colorectal cancer irradiated with SBRT.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tüm hastalar SBRT ile tedavi edildi. Doz fraksiyon şeması tümör volümü, tümör lokalizasyonu ve önceki radyasyon dozuna göre bireyselleştirildi.

METHODS

Robotic Stereotactic Radiotherapy system was used. The dose fractionation scheme was individualized based on tumor volume and location and prior radiation dose.

BULGULAR

Şubat 2010–Aralık 2014 arasında kolorektal kansere bağlı pelvik nüks nedeniyle dört hastaya SBRT uygulandı. Tedavi edilen nüks alanı iki hastada pelvik yan duvarlar, iki hastada pre-sakral bölgedeydi. Total SBRT dozu üç hastada üç fraksiyonda 24 Gy ve bir hasta beş fraksiyonda 36.25 Gy'di. Pelvik yan duvar nüksü nedeniyle tedavi edilen bir hastada tedavi sonrası birinci yılda semptomlu nöropati görüldü.

RESULTS

Between February 2010 and December 2014, four patients were treated. Treatment regions were pelvic side wall for two patients and presacral for two patients. SBRT doses were 24 Gy in 3 fractions for three patients and 36.25 Gy in 5 fractions for one patient. One patient treated for pelvic side wall recurrence developed symptomatic neuropathy at fist year.

SONUÇ

Kolorektal kanserlerin modern kombine tedavi modalitelerinden sonra pelviste lokal nüksleri nadir görülmektedir. Ancak görüldüğünde, sıklıkla semptomlu ve bazen yaşamı tehdit edici boyutlarda olmaktadır. Stereotaktik beden radyoterapisi kolorektal kanserlerin pelvik nüksünün kontrol altına alınmasında cerrahi olmayan kullanışlı bir modalitedir olarak görülmektedir.

CONCLUSION

Local recurrence in pelvis after modern combined modality treatment for colorectal cancer is rare. However it presents a therapeutic dilemma when it occurs; often symptomatic and eventually life threatening. SBRT can be a useful modality in this setting.

Anahtar sözcükler: Kolorektal kanserler; nüks; SBRT.

Key words: Colorectal cancers; recurrence; SBRT.

İnsidans ve mortalite açısından en sık görülen üçüncü kanser kolorektal kanserdir.^[1] Cerrahi tekniklerde ve ameliyat öncesi veya sonrası tedavilerdeki gelişmeler kolorektal kanserlerde lokal nükslerde azalmayı sağlamıştır.^[2-5] Ancak lokal nükslerle karşılaşıldığında tedavi seçenekleri sınırlıdır. Cerrahi rezeksiyon lokal nüksü olan bu hastaların standart tedavisi olarak görülse de çoğu hasta için uygulanabilir ve yeterli bir tedavi değildir. Hastaların sadece %20–30’unda R0 rezeksiyonlar başarılabilir.^[6] Diğer taraftan %68 gibi yüksek oranlara ulaşan ameliyat sonrası komplikasyon oranları bildirilmiştir.^[7-12] Kemoterapi (KT) ve eksternal radyoterapi (EBRT) sadece palyatif fayda sağlamaktadır.^[13-16] Konvansiyonel EBRT ile yüksek dozlara ulaşmak pelviste bağırsak ve mesane gibi normal dokuların doz sınırlayıcı etkisi nedeniyle riskli olabilir.^[17]

Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) konformalitesi ve normal yapıların ışınlanmasından kaçınılması nedeniyle primer tedavi ve tekrar radyoterapisi şeklinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.^[18-20] Bu nedenle pelvik nükslerde SBRT’nin uygulanması düşünülmüştür. Bu çalışmada kolorektal kanserli hastalarımızda pelvik nükslerin tedavisinde SBRT tecrübemizi aktardık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve Lezyonlar

Pelvik nüksü olan kolorektal karsinom tanısı olan ve nüks tedavisinde SBRT kullanılan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Şubat 2010–Aralık 2014 arasında toplamda dört hastaya ulaşıldı. Primer hastalıklar bir hastada kolon kanseri ve diğer üç hastada rektal kanserdi. Nükseden lezyonlar tümör markerlarında artış ve/veya ağrı gibi semptomlar için yapılan klinik inceleme veya görüntüleme ile tanımlandı.

Hasta ve tümör özellikleri ve demografik veriler, ilk tanı ve tedavi bilgisi ve SBRT tedavi özellikleri incelendi.

Stereotaktik Beden Radyoterapisi

Tüm hastalara supin pozisyonunda bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemi yapıldı. Bilgisayarlı tomografi sırasında intravenöz kontrastlı ajanlar

kullanıldı ve ilgili bölgeden 1 mm kalınlığında aksiyel görüntüler elde edildi. Aksiyel BT görüntülerinden gross tümör volümü (GTV) değerlendirildi. Tüm hastalar gerçek zamanlı vertebra izlemeli olarak robotik kollu SBRT ile tedavi edildi. Doz fraksiyon şeması tümör volümü, tümör lokalizasyonu ve önceki radyasyon dozuna göre bireyselleştirildi. Bu çalışmada pelvisteki normal doku tolerans parametreleri bağırsak (ince bağırsak, kolon ve rektum), mesane ve sakral pleksustu (ve benzeri pelvik sinirler). Tedavi seçiminde önceki tedavi şekli, komşu normal dokular, hastaların performansı ve komorbiditeleri gibi diğer faktörler de dikkate alındı.

Hasta Takipleri

Hasta takiplerine hastalık durumu, progresyon varsa tarihi, başarısızlık alanı ve son hasta takip zamanına dikkat edildi. Tümörün tedaviye yanıtı BT görüntüleme ile değerlendirildi. Lokal başarısızlık hedef lezyonun en uzun çapındaki artış olarak tanımlandı. Radyasyon alanının dışında pelviste yeni bir lezyon gelişmişse tedavi alanının dışında bir başarısızlık olarak yorumlandı. Stereotaktik beden radyoterapisinden sonra üç ay içinde gelişen semptomlara akut toksisite, üç aydan sonra gelişenlere geç toksisite dendi.

BULGULAR

Tedavi Öncesi Özellikler

Şubat 2010–Aralık 2014 arasında merkezimizde kolorektal kansere bağlı pelvik nüks nedeniyle dört hastaya SBRT uygulandı. Hastaların üçü erkek, biri kadındı. Stereotaktik beden radyoterapisi uygulanma sırasında hastaların ortalama yaşı 62.8’di (55–67 yaş). Primer tanılar üç hastada rektal kanser bir hastada kolon kanseriydi.

İlk tedavisinin bir parçası olarak EBRT uygulanan iki hastanın birine neoadjuvan olarak 45Gy 25 fraksiyonda, diğerine ise adjuvan olarak 50.4Gy 28 fraksiyonda uygulandı. Bir hastada ilk nükste kurtarma tedavisi olarak cerrahi sonrasında gelişen ikinci nüksünde SBRT kullanıldı. Nüks sonrası tüm hastalar KT aldı. İlk relaps ile ilk operasyon arasındaki zaman aralığı sırasıyla bir, üç, dört ve sekiz yıldır. İlk RT ve SBRT ile tekrar radyoterapisi arasındaki zaman aralığı bir hasta için bir yıl diğer

Tablo 1

Hasta ve tedavi özellikleri

No	Yaş	Cinsiyet	Primer tanı	Primer tanı tarihi	Primer tedavi	Primer EBRT doz	Nüks yönelik tedavi	SBRT tarihi	SBRT doz	SBRT vol	HI	CI	Son kontrol	Son durum
1	55	Erkek	Kolon k.	2010	Cerrahi	-	Kemoterapi	2013	24Gy/3fr	52.3cc	1.19	1.28	2014	Kc met
2	67	Erkek	Rektum k.	2007	Cerrahi	-	Kemoterapi	2011	37.5/5fr	36.9cc	1.18	1.49	2015	LN
3	62	Kadın	Rektum k.	2007	nKRT	45Gy/25fr	Kemoterapi-cerrahi	2011	24Gy/3fr	44.5cc	1.18	1.24	2014	AC met
4	67	Erkek	Rektum k.	2010	aKRT	50.4/28fr	Kemoterapi	2011	24Gy/3fr	38.1cc	1.25	1.36	2015	Sağlıklı

EBRT: Eksternal radyoterapi; SBRT: Stereotaktik beden radyoterapisi; HI: Heterojenite indeksi; CI: Komformalite indeksi; K: Kanser; nKRT: Neoadjuvan kemoradyoterapi; KT: Kemoterapi; Kc: Karaciğer; LN: Lokal nüks; AC: Akciğer

hasta içinse dört yıldır. Bir hasta hariç tüm hastalar cerrahi için uygun bir aday olmadıklarını düşünmekteydi veya cerrahiye reddetmişti. Tablo 1’de hasta ve tedavi özellikleri daha ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Stereotaktik Beden Radyoterapisi Tedavisi

Tedavi edilen nüks alanı iki hastada pelvik yan duvarlar, iki hastada pre-sakral bölgeydi. Tümör hacmi ortalama 42.9 cc’ydi (36.9–52.3 cc aralığında). Uygulanan medyan izodoz %78’di (%69–86 aralığında). Total SBRT dozu üç hastada üç fraksiyonda 24 Gy ve bir hasta beş fraksiyonda 36.25 Gy’di.

Etkinlik

Üç hastada lokal kontrol sağlandı. Ancak bu hastaların ikisinde uzak metastaz saptandı. Bu hastalardan biri karaciğer metastazı nedeniyle tedavi sonrası birinci yılda, diğeri ise akciğer metastazı nedeniyle tedavi sonrası üçüncü yılda kaybedildi. Tedavi sonrası birinci yılda tam cevap elde edildikten sonra dördüncü yılda lokal başarısızlık yaşanan bir hastanın takipleri devam etmektedir. Bir hastada ise lokalde tam cevap elde edildi ve son kontrollerinde sorunsuz olduğu kaydedildi.

Toksosite

Tüm hastalarda tedavi sırasında yorgunluk görüldü. Pelvik yan duvar nüksü nedeniyle tedavi edilen bir hastada tedavi sonrası birinci yılda semptomlu nöropati görüldü.

TARTIŞMA

Pelvik nüksler izole ve semptomlu olabilir.^[21–23] Cerrahi veya palyasyon bu durumda standart tedavi kabul edilirken^[7,8,24] genellikle uygulanabilir bir yöntem değildir.^[25] Daha önce EBRT alsın ya da almasın bu hastalar için SBRT bir seçenek olarak görülmektedir.^[20]

Dört SBRT tedavisi uygulanan vaka serimizde iki hastada kısmi cevap bir hasta da tam cevap elde edildi. Lokal nüks saptanan bir hastada tedavi sonrası birinci yılda tam cevap elde edildi ve nüks ancak dördüncü yılda gözlemlendi. Bir hastada grade III nöropati gelişmesi dışında tolere edilebilir bir tedavi olarak görülmekteydi. Cerrahi uygulanmayan hastalarda olduklarında bu lezyonlarda sık gözlenen progresyon dikkate alındığında^[23] tedavi tüm olgularda lokal hastalık progresyonunu geciktirmiştir.

Lokal pelvik nüksler için cerrahi özellikle izole lezyonlarda standart tedavi olarak görülmektedir. Ancak cerrahi sadece tam rezeksiyon başarılı olduğunda yardımcı olmaktadır. Bu hastalarda tam rezeksiyon oranı %10–67 arasında değişmektedir.^[26–28] Bununla birlikte cerrahi sonrası mortalite ve morbidite oranları sırasıyla %10 ve %50 gibi yüksek oranlardır.^[25,29]

R0 rezeksiyon mümkün olmadığında reküren veya oligometastatik bir durumda kemoterapi veya EBRT palyatif yarar sağlayabilmektedir. Bhangu ve ark. tarafından yapılan geriye dönük çalışmada nüksü olan hastalarda cerrahi ile EBRT veya KT karşılaştırılmıştır.^[30] Opere edilmeyen hastaların lokal kontrol oranları sadece R2 rezeksiyon yapılanlarla eşit bulunmuştur.

Tam rezeksiyonun başarı olasılığını artırmak için multimodal yaklaşımlar bildirilmiştir.^[17] Hipertermi veya (intraoperatif RT) IORT ile birlikte yapılabilen tekrar radyoterapisi ve cerrahi birlikteliğinde beş yıllık sağkalım %40, grade III toksisite %5–15'ten az olarak bildirilmiştir.^[31–33] Cerrahiyle birlikte IORT kullanımında makul lokal kontrol oranlarının bildirildiği birçok çalışma mevcuttur.^[34–38] Ancak daha yakın bir zamanda yayınlanan bir olgu çalışmasında lokal başarısızlık oranı %53 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir.^[36] Bununla birlikte IORT kötü yara iyileşmesi, anastomoz kaçakları ve kanama gibi sonuçları ve komplikasyonları beraberinde getiren radikal bir cerrahi içerir.^[39,40] Ayrıca IORT çoğu merkezde ulaşılabilir değildir. Yakın bir zamanda karbon iyon radyoterapisi^[41,42] veya hipertermi^[43] gibi daha yeni tedaviler bildirilmiştir fakat bunların etkinlikleri hakkında ki veriler daha sınırlıdır ve daha az ulaşılabilir yöntemlerdir.

Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) ile primer tedavi veya ikinci seri RT olarak normal yapıları koruması ve konformalitesi nedeniyle başarıyla kullanılmaktadır.^[18–20] Abusaris ve ark. yakın bir zamanda abdominal ve pelvik nüksleri ikinci seri RT ile tedavi ettiği olgu çalışmasını yayınlamıştır.^[44] On üçünde rektal kanser olan 21 hastanın pelvik nüksüne yine radyoterapi uygulanmış. Medyan PTV (planlanan hedef volüm) 154 cc'ydü (6.7–1114.5 cc aralığında). Bu çalışmada normal dokulara (alfa/beta=3) ve tümöre (alfa/beta=10) biyolojik olarak eşdeğer doz (BED) yeniden hesaplanmıştır. Medyan maksimum kümülatif doz (birinci ve ikinci tedavide) 152 Gy idi (93–468 Gy aralığında). Eksternal radyoterapi öncesinde ve sonrasında SBRT ile yüksek kümülatif doz verilmesine rağmen toksisite düşüktü, grade III veya IV akut veya geç toksisite yoktu. Sadece garde II

toksisite görülmüştü. %96 semptomlu yanıt elde edilmişti ve iki yıllık lokal kontrol oranı %53 olup multimodal tedavi çalışmalarında bildirilen oranlara yakındı. Kim ve ark. 21 rektal kanseri olan olgu çalışması bildirmiştir ancak hastaların sadece dokuzunda SBRT öncesinde EBRT almıştı.^[45] Dört yıllık kontrol oranı %74.3'tü ve grade IV toksisite görülmemişti. Dewas ve ark. benzer bir hasta grubunda medyan volümün 52.5 cm³ (19–110 aralığında) olduğu bir çalışma yayınlamıştır ancak medyan hasta takip süresi 16.5 aydı ve iki yıllık lokal kontrol oranı %68.2'ydü.^[46] Pittsburg Üniversitesi tarafından benzer sonuçlar bildirilmiştir.^[47]

Bu anlamda doz fraksiyon seçimi net değildir. Stereotaktik beden radyoterapisi etraftaki normal dokulara verilen dozu minimize ederken yine de dikkatli olunmalıdır. Total doz ve fraksiyon sayısı tümör kontrolünde daha da önemlisi normal doku toksisitesinde anahtar rol oynamaktadır. Orta dereceli hipofraksiyonun uzun dönem toksisiteden koruduğu bilinmektedir.^[48,49] Stereotaktik beden radyoterapisi 3–5 fraksiyon kullanılmaktadır.^[20] Olgularımızda doz sınırlayıcı yapılar nedeniyle 3–5 fraksiyon kullandığımız SBRT etkili ve tekrarlanabilir bir yaklaşımdır. Sonuçlarımız diğer SBRT çalışmalarının sonuçlarıyla benzerdir. Lokasyon, çap ve total dozdaki bu farklılıklara rağmen çalışmamızda bildirilen lokal kontrol oranları ve toksisite düzeyleri makul bir düzeydeydi.

SONUÇ

Kolorektal kanserlerin pelvik nükslerinde cerrahi standart küratif tedavi seçeneği olarak varlığını sürdürmektedir. Ancak genellikle uygun ve tercih edilebilir bir yöntem değildir. Stereotaktik beden radyoterapisi bu zor durumda güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olabilir.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
2. Murugappan S, Harris WP, Willett CG, Lin E. Multidisciplinary management of locally advanced rectal cancer: Neoadjuvant approaches. *J Natl Compr Cancer Netw* 2013;11(5):548–57.
3. Van de Velde CJH, Boelens PG, Tanis PJ, Espin E, Mroczkowski P, Naredi P, et al. Experts reviews of the multidisciplinary consensus conference colon

- and rectal cancer 2012: Science, opinions and experiences from the experts of surgery. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(4):454–68.
4. Beyond TME Collaborative: Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg* 2013;100(8):E1–33.
 5. Rödel C, Trojan J, Bechstein WO, Woeste G. Neoadjuvant short- or long-term radio(chemo) therapy for rectal cancer: how and who should be treated?. *Dig Dis* 2012;30 Suppl 2:102–8.
 6. 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(12):1457–66.
 7. Yeo HL, Paty PB. Management of recurrent rectal cancer: practical insights in planning and surgical intervention. *J Surg Oncol* 2014;109(1):47–52.
 8. Mohan HM, Evans MD, Larkin JO, Beynon J, Winter DC. Multivisceral resection in colorectal cancer: A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2929–2936.
 9. Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, Rothbarth J, van Meerten E, de Wilt JH, et al. Outcome in patients with resectable locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with and without previous neoadjuvant radiotherapy for the primary rectal tumor. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):520–6.
 10. Ferenschild FTJ, Vermaas M, Verhoef C, Ansink AC, Kirkels WJ, Eggermont AMM, et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. *World J Surg* 2009;33(7):1502–8.
 11. Cai Y, Li Z, Gu X, Fang Y, Xiang J, Chen Z. Prognostic factors associated with locally recurrent rectal cancer following primary surgery (Review). *Oncol Lett* 2014;7(1):10–6.
 12. Huh JW. Curative potential of surgical resection for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2014;259(6):e88.
 13. Harji DP, Griffiths B, McArthur DR, Sagar PM. Current UK management of locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14(12):1479–82.
 14. Yu SKT, Bhangu A, Tait DM, Tekkis P, Wotherspoon A, Brown G. Chemoradiotherapy response in recurrent rectal cancer. *Cancer Med* 2014; 3(1):111–7.
 15. Zhao J, Du CZ, Sun YS, Gu J. Patterns and prognosis of locally recurrent rectal cancer following multidisciplinary treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18(47):7015–20.
 16. Lee JH, Kim DY, Kim SY, Park JW, Choi HS, Oh JH, et al. Clinical outcomes of chemoradiotherapy for locally recurrent rectal cancer. *Radiat Oncol* 2011 May 20;6:51.
 17. Koom WS, Choi Y, Shim SJ, Cha J, Seong J, Kim NK, et al. Reirradiation to the pelvis for recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 2012;105(7):637–42.
 18. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, Miksad R, Pleskow D, Sawhney M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):735–42.
 19. Iyengar P, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy for non-small cell lung cancer: Rationale and outcomes. *J Natl Compr Cancer Netw* 2012;10(12):1514–20.
 20. Mahadevan A, Floyd S, Wong E, Jeyapalan S, Groff M, Kasper E. Stereotactic body radiotherapy reirradiation for recurrent epidural spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1500–5.
 21. Tanis P, Doeksen A, van Lanschot J. Intentionally curative treatment of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Can J Surg* 2013;56(2):135–44.
 22. Nielsen MB, Laurberg S, Holm T. Current management of locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13(7):732–42.
 23. Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1343–56.
 24. Mirnezami AH, Sagar PM, Kavanagh D, Witherspoon P, Lee P, Winter D. Clinical algorithms for the surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53(9):1248–57.
 25. Mirnezami AH, Sagar PM. Surgery for recurrent rectal cancer: technical notes and management of complications. *Tech Coloproctol* 2010;14(3):209–16.
 26. Park J-K, Kim Y-W, Hur H, Kim NK, Min BS, Sohn SK, et al. Prognostic factors affecting oncologic outcomes in patients with locally recurrent rectal cancer: Impact of patterns of pelvic recurrence on curative resection. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(1):71–7.
 27. Meterissian SH, Skibber JM, Giacco GG, el-Naggar AK, Hess KR, Rich TA. Pelvic exenteration for locally advanced rectal carcinoma: factors predicting improved survival. *Surgery* 1997;121(5):479–87.
 28. Kusters M, Dresen RC, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, van de Velde CJ, van den Berg HA, 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(5):1444–9.
 29. Colibaseanu DT, Dozois EJ, Mathis KL, Rose PS, Ugarte ML, Abdelsattar ZM, et al. Extended sacropelvic resection for locally recurrent rectal cancer: Can it

- be done safely and with good oncologic outcomes. *Dis Colon Rectum* 2014;57(1):47–55.
30. Bhangu A, Ali SM, Cunningham D, Brown G, Tekkis P. Comparison of longterm survival outcome of operative vs nonoperative management of recurrent rectal cancer: Outcome from recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15(2):156–63.
 31. Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M. Palliative re-irradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):785–90.
 32. Pacelli F, Tortorelli AP, Rosa F, Bossola M, Sanchez AM, Papa V, et al. Locally recurrent rectal cancer: Prognostic factors and long-term outcomes of multimodal therapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):152–62.
 33. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1129–39.
 34. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R, et al. 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* 1996;39(12):1379–95.
 35. Klink CD, Binnebösel M, Holy R, Neumann UP, Junge K. Influence of intraoperative radiotherapy (IORT) on perioperative outcome after surgical resection of rectal cancer. *World J Surg* 2014;38(4):992–6.
 36. Tan J, Heriot AG, Mackay J, Van Dyk S, Bressel MA, Fox CD, et al. Prospective single-arm study of intraoperative radiotherapy for locally advanced or recurrent rectal cancer: Intraoperative radiotherapy, rectal cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57(5):617–25.
 37. Pezner RD, Chu DZ, Ellenhorn JD. Intraoperative radiation therapy for patients with recurrent rectal and sigmoid colon cancer in previously irradiated fields. *Radiother Oncol* 2002;64(1):47–52.
 38. Kim HK, Jessup JM, Beard CJ, Bornstein B, Cady B, Stone MD, et al. Locally advanced rectal carcinoma: Pelvic control and morbidity following preoperative radiation therapy, resection, and intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):777–83.
 39. Ratto C, Sofo L, Valentini V, Genovesi D, Morganti AG, Verna L, et al. Late effects of integrated therapies, including IORT, on lumbosacral plexus and anorectal physiology in patients treated for rectal cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31(1):41–4.
 40. Noyes RD, Weiss SM, Krall JM, Sause WT, Owens JR, Wolkov HB, et al. Surgical complications of intraoperative radiation therapy: The Radiation Therapy Oncology Group experience. *J Surg Oncol* 1992;50(4):209–15.
 41. Combs SE, Kieser M, Habermehl D, Weitz J, Jäger D, Fossati P, et al. Phase I/II trial evaluating carbon ion radiotherapy for the treatment of recurrent rectal cancer: The PANDORA-01 trial. *BMC Cancer* 2012 Apr 3;12:137.
 42. Mobaraki A, Ohno T, Yamada S, Sakurai H, Nakano T. Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for locally recurrent rectal cancer. *Cancer Sci* 2010;101(8):1834–9.
 43. De Haas-Kock DFM, Buijssen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Mastrigt GAPG, et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD006269.
 44. Abusaris H, Hoogeman M, Nuytens JJ. Re-irradiation: Outcome, cumulative dose and toxicity in patients retreated with stereotactic radiotherapy in the abdominal or pelvic region. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11(6):591–7.
 45. Kim M-S, Choi C, Yoo S, Cho C, Seo Y, Ji Y, et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with pelvic recurrence from rectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10):695–700.
 46. Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, Nickers P, Castelain B, Lacornerie T, et al. Robotic image-guided reirradiation of lateral pelvic recurrences: Preliminary results. *Radiat Oncol* 2011 Jun 23;6:77.
 47. Defoe SG, Bernard ME, Rwigema JC, Heron DE, Ozhasoglu C, Burton S. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of presacral recurrences from rectal cancers. *J Cancer Res Ther* 2011;7(4):408–11.
 48. Williams JA. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: Preservation of function versus size. *J Clin Neurosci* 2003;10(1):48–52.
 49. Mahadevan A, Floyd S, Wong E, Chen C, Kasper E. Clinical outcome after hypofractionated stereotactic radiotherapy (HSRT) for benign skull base tumors. *Comput Aided Surg* 2011;16(3):112–20.