

## 국소 진행된 직장암의 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병행 치료 효과

연세대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>방사선종양학과, <sup>2</sup>종양내과

김남규 · 손승국 · 민진식 · 성진실<sup>1</sup> · 노재경<sup>2</sup>

### Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer

Nam Kyu Kim, M.D., Seung Kok Sohn, M.D., Jin Sik Min, M.D.  
Jin Sil Sung, M.D.<sup>1</sup> and Jae Kyung Noh, M.D.<sup>2</sup>

Departments of Surgery, <sup>1</sup>Radiation Oncology and <sup>2</sup>Medical Oncology  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Preoperative concurrent chemoradiation for locally advanced rectal cancer can reduce tumor volume and can eliminate viable tumor cells at surgical margin (lateral or posterior margin). It also achieve a rate of high resectability, and negative margin and also have been known to be a safe treatment modality even though its fatal complication was reported as 4%. The aim of this study is to analyze its efficacy and complications after concurrent chemoradiation treatment for advanced rectal cancer. **Methods:** We recruited a total thirty three patients with locally advanced rectal cancer, which were staged preoperatively as T3 or T4 and multiple enlarged lymph nodes by Transrectal Ultrasonography or pelvic Magnetic Resonance Image between march 1996 and June, 1998. 5 Fluorouracil 450 mg/m<sup>2</sup> and leucovorin 30 mg infused intravenously during the first and fifth weeks of radiation therapy (4500~5040 cGy). Surgical resection was performed after four or six weeks after completing radiation therapy. To follow up tumor response, digital rectal examination and transrectal ultrasonography were done every two weeks. **Results:** Tumor level was distal (N=16, 48.4%), middle (N=9, 27.2%) and upper (N=8, 24.4%). mean age was fifty two years old. Overall resectability was 91%. Types of operations were abdominoperineal resection (N=10, 30.3%), Low anterior resection (N=8, 24.2), Hartmann (N=8, 24.2%), Posterior exenteration (N=2, 6.1%), Total pelvic exenteration (N=2, 6.1%), colostomy only (N=3, 9.1%). Tumor response was Complete remission (N=3, 10%), Partial response (N=17, 57%), Non-response (N=10, 33%), progressive disease (N=3). Pathological status was No residual tumor (N=3, 10%), T2N1 (N=5, 16.6%), T3N0 (N=6, 20%), T4N0 (N=4, 13.3%), T2N1 (N=1, 3.3%), T3N1 (N=11, 36.6%). Downstaging status was as follows: from T3 to T0 (N=2), to T2 (N=3) and From T4 to T0 (N=1), to T2 (N=3), to T3 (N=3). Postoperative morbidity was noted in 2 patients (1 case of anastomotic leakage, 1 case of wound infection). **Conclusions:** Preoperative concurrent chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer can be performed safely and show high tumor response and resectability. (JKSCP 2000;16:93-98)

**Key Words:** Rectal cancer, Preoperative, Chemoradiotherapy

### 서 론

국소적으로 진행되어 근치적 절제가 어렵거나 직장벽

책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 외과학교실(우편번호: 120-752)  
(Tel: 361-5562, Fax: 313-8289)  
(E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr)

본 논문의 요지는 1998년 대한외과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

에 고정되어 절제 불가능한 직장암의 경우에 수술 전 항암 화학요법 및 방사선 치료는 절제율을 높이고 아울러 국소 재발 억제 효과도 있다고 알려져 있다. 보고자에 따라 다르지만 절제 불가능한 직장암일 경우 수술 전 항암 화학약물 및 방사선 병합치료로 70~80%가 절제 가능해진다고 보고하고 있다.<sup>1-6</sup> 이러한 치료방법은 치료의 독성도 적어 비교적 환자가 잘 견디는 것으로 알려져 있다.<sup>7,8</sup> 국소 진행된 직장암을 대상으로 수술 전 항암 화학요법 및 방사선 치료 후 외과적 절제가 가능

했던 예를 분석하여 종양의 치료 반응, 직장벽 침윤의 병기 하향률(down staging rate), 병리학적 반응정도, 근치절제율, 수술명, 수술 후 이환율 등을 분석하였다.

### 방 법

1996년 3월부터 1998년 6월까지 연세대학교 부속 세브란스병원 외과에서 조직학적으로 확진된 진행성 직장암 환자 총 33명을 대상으로 하였다. 선택 기준은 수술 전 직장수지 검사상 암 종괴가 직장벽에 고정된 경우이거나 직장초음파검사와 골반 MRI 검사상 직장벽을 뚫었거나(T3), 주위 골반장기를 침범한 경우(T4)이고 주위 암 전이가 의심되는 커진 림프절이 여러 개 있을 때(> N1)를 대상으로 하였다. 항암 화학 요법은 5 FU 450 mg/m<sup>2</sup>과 leucovorin 30 mg을 방사선 조사 총 4500 내지 5040 cGy를 조사 시 첫 5일간과 마지막 주 5일간 정맥 주사하였다. 항암 화학약물 및 방사선 치료 중 종양의 치료반응을 보기 위해 2주에 한 번씩 외래에서 직장수지검사, 직장초음파검사, 직장 MRI 등으로 추적조사하였다(Fig. 1). 방사선 조사가 끝나고 4주나 6주 후에 근치적 목적으로 외과적 절제를 시행하였다. 직장암의 골

반내 가동 시 직장고유근막을 따라 예리한 해부학적 박리를 시행하였고 이러한 박리는 직장의 전, 후, 측면으로 하퇴 상, 하복신경 및 골반신경을 보존하면서 항문거근의 수준까지 시행하였다. 하부직장암에서는 직장간막이 끝나는 항문거근 수준에서 직장을 절단하여 전직장간막 절제술을 시행하였고 상부 직장암의 경우에는 종양의 하연에서 5 cm 원위부까지의 직장간막을 절제하였다. 암의 주위 골반장기 침윤이 있는 경우는 주위 장기 일괄절제를 시행하였다. 수술 후 병리조직학적 소견과 상호 분석하여 종양이 완전 소실된 경우를 완전 관해(complete remission), 종양의 직경이 50% 이상 감소된 경우 혹은 직장벽 침윤도가 병기하향(downstaging)되어 유동성(mobility)이 많아진 경우를 부분관해(partial remission), 종양의 크기 변화나 병기하향(downstaging)이 안 된 경우를 무반응(no response)로 정의하였다.

### 결 과

#### 1) 환자의 평균 연령 및 종양의 위치

환자의 평균 연령은 52세였고(27~75세) 남녀의 비는

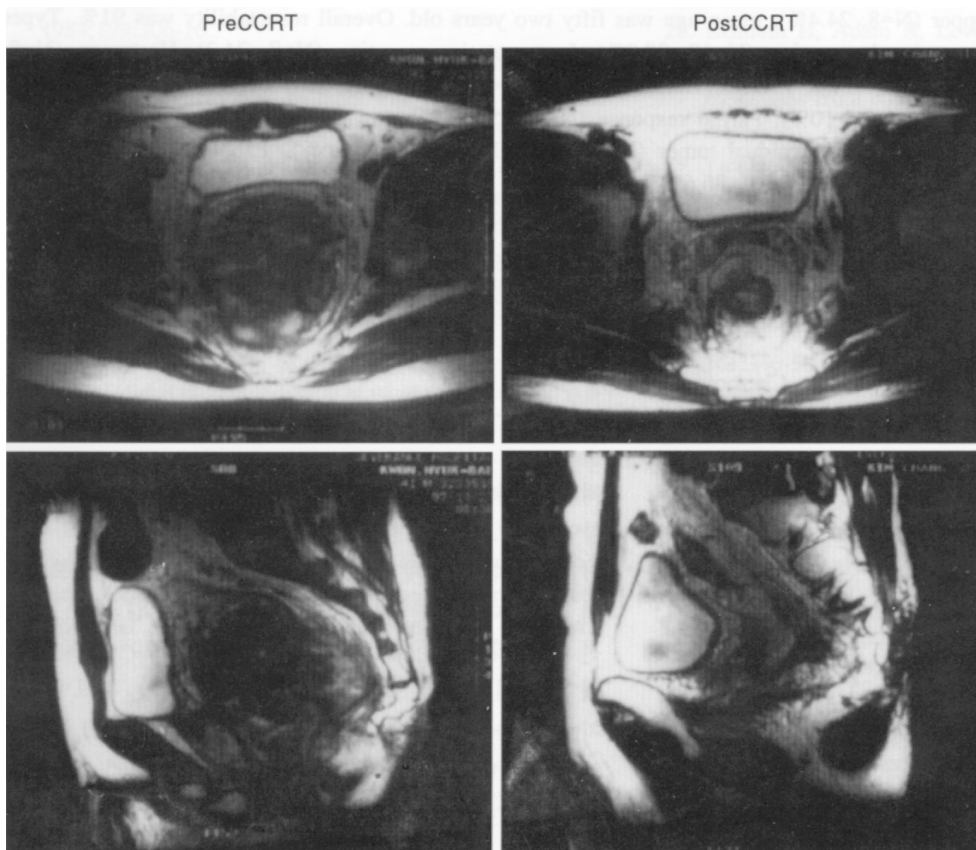


Fig. 1. Pelvic Magnetic Resonance Imaging (MRI) study shows huge rectal cancer in narrow male pelvic cavity before chemoradiation (left). Pelvic MRI after chemoradiation shows marked shrunken rectal cancer and thickened rectal wall (right).

24명 대 9명으로 남자에서 많았다. 종양의 위치는 하부 직장암이 16예(48.4%)로 가장 많았고 중부 직장암이 9예(27.2%), 상부 직장암이 8예(24.2%)이었다(Table 1).

2) 수술방법

근치적 절제는 30명(91%)이었고 수술방법은 복회음부 절제술이 10예로(30.3%) 가장 많았고 저위 전방절제술이 8예(24.2%), Hartmann씨 수술이 8예(24.2%), 자궁과 질을 같이 절제한 posterior exenteration 2예(6.1%), 방광, 정낭 및 전립선까지 합병절제한 골반내장 전적출술이 2예(6.1%)이었고 치료 중에 암이 진행되어 대장루

수술만 한 경우가 3예(9.1%)이었다(Table 2). 수술 후 합병증은 문합부 누출 1예, 창상감염 1예가 있었다.

3) 수술 후 병리조직학 검사 결과

완전관해가 3명(10%), 부분 관해가 17명(57%), 무반응이 10예(33%)이었다(Table 3, Fig. 2). 수술 후 병리학

Table 1. Characteristics of patients and tumor

Mean age: 52 years (27-75)	
Male : Female=24 : 9	
Tumor level	
Lower	16 (48.4%)
Middle	9 (27.2%)
Upper	8 (24.4%)

Table 2. Type of operation after preoperative chemoradiation

Operations	Number of patients (%)
Abdominoperineal resection	10 (30.3%)
Low anterior resection	8 (24.2%)
Hartmann procedure	8 (24.2%)
Posterior Exenteration	2 (6.1%)
Total pelvic exenteration	2 (6.1%)
Colostomy*	3 (9.1%)
<b>Total</b>	<b>33 (100%)</b>

Overall resectability = 91%

\*Unresectable cases

Table 3. Tumor response after preoperative chemoradiation

Tumor response	Number of patients
CR	3 (10%)
PR	17 (57%)
NR	10 (33%)

CR = complete remission; PR = partial remission (50% diminution of tumor volume or downstaging); NR = no change in tumor volume or T stage

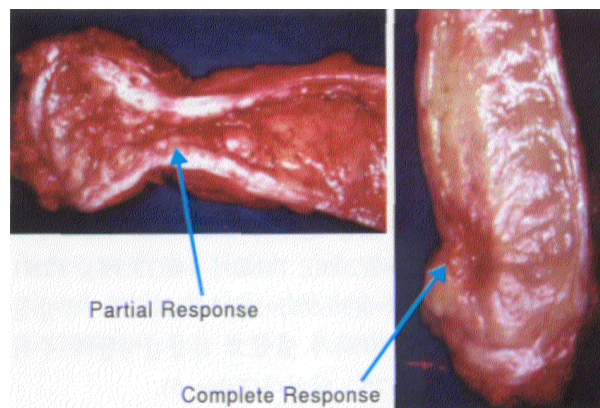


Fig. 2. Complete response after chemoradiation shows no residual microscopic cancer and only fibrotic scar at cancer (right). Partial response shows marked shrunken state of cancer and thickening of the fibrotic rectal wall (left).

Table 4. Pathologic status after preoperative chemoradiation

Pathologic status	Number of patients
No residual tumor	3 (10%)
T2N0 (Dukes B1)	5 (16.6%)
T3N0 (Dukes B2)	6 (20%)
T4N0 (Dukes B3)	4 (13.3%)
T2N1 (Dukes C1)	1 (3.3%)
T3N1 (Dukes C2)	11 (36.6%)
<b>Total</b>	<b>30 (100%)</b>

Table 5. Pathologic status after preoperative chemoradiation

Pathologic status	Number of patients
Positive lateral resection margin	3 (10%)
Positive IMA lymph nodes	5 (17%)
Vascular invasion	2 (6.6%)

IMA = inferior mesenteric artery  
Positive lateral margin = all C2; positive IMA lymph node = 3 cases of C2, C1 and B2

**Table 6.** Downstaging of T stage after preoperative chemoradiation

Preoperative stage	Postoperative pathologic status
T3 (n=9)	T3 (N=4)
	T2 (N=3)
	T0 (N=2)
T4 (n=11)	T4 (N=4)
	T3 (N=3)
	T2 (N=3)
	T0 (N=1)

적 소견은 잔존암이 없는 경우가 3예(10%), T2N0가 5예(16.6%), T3N0가 6예(20%), T4N0가 4예(13.3%), T2N1 1예(3.3%), T3N1 11예(36.6%)이었다(Table 4). 측방절제연 암 양성이 3예(10%)가 있었고 하장간막동맥 주위 림프절 전이가 5예(17%) 있었다(Table 5).

**4) 직장벽 진행 정도의 병기 강하(Downstaging)**

수술 전 병기와 수술 후 병리검사와 비교한 결과 downstaging은 T3에서 T0 2예, T2 3예가 있었고 T4에서 T0 1예, T2 3예, T3 3예 등이었다(Table 6).

**고 찰**

국소 진행된 직장암에서 수술 전 골반 방사선 조사가 수술 후 국소 재발을 억제한다는 사실은 많이 알려져 있고 의미있는 생존율의 향상은 없다는 것도 아울러 많은 연구 결과에서 보고되었다.<sup>1-8</sup> 직장암 수술 전 항암약물 및 방사선 병합치료는 국소적으로 진행된 직장암 즉 골반벽에 고정되어 있거나 주위 골반장기에 침습이 있는 경우 절제 가능하더라도 골반 크기에 비해 종양의 크기가 크거나 주위 림프절 전이가 의심되어 수술 후 조기 재발의 위험이 있는 경우에 시행하고 있으며 절제율을 높이며 수술 후 국소 재발을 억제하는 효과가 있다고 알려져 있다. 수술 전 방사선 치료 후 절제율은 40%에서 64%로 보고되고 있으며 완전 관해율이 10%인데 항암 약물치료 추가 시 절제율이 71~90%까지 절제율이 증가되고 완전 관해율도 20% 이상 올라간다고 보고하고 있다.<sup>1-9</sup> 항암치료를 동반 시 방사선에 대한 종양의 반응률이 올라가 종양의 병기하향(tumor downstaging), 절제율(resectability)이 높아지고 아울러 전신 전이의 예방도 된다고 알려져 있다. 모든 직장암이 치

료 반응을 보이는 것은 아닌 것으로 알려져 있는데 이러한 종양의 치료에 대한 반응의 차이는 종양 내 분자생물학적 특성 즉 p53, p21, bcl-2 gene 등과 관계 있다는 보고가 많이 되고 있다.<sup>10,11</sup> Willet등<sup>12</sup>은 종양 내에서도 암세포가 proliferative activity가 낮은 세포군은 방사선 및 5 Fluorouracil 항암 약물치료에 별 반응을 안하는 것을 관찰하였고 따라서 병기하향에 장애가 되는 요소라고 지적하였다.

국소 진행된 직장암의 수술 전 방사선 치료는 수술 후 국소 재발이 치료 실패의 큰 원인이 되고 있었으며 상당수의 환자가 원격전이로 사망하는 예가 많은 것이 문제로 되어있다. 이러한 이유로 5 Fluorouracil 등의 항암약물치료를 병행하여 원격전이를 줄이고 또한 방사선 조사에 대한 radiosensitizer로 작용하게 하여 국소 재발을 억제하고자 하는 시도가 있게 되었다. 5 Fluorouracil과 방사선 조사의 항암 작용의 synergistic effect는 동물실험에서 이미 증명이 되어있다.<sup>13</sup> Burke등<sup>2</sup>은 수술 전 방사선(4030~6040 cGy) 병합치료 약물로 5 Fluorouracil, (100 mg/m<sup>2</sup>/d for 4 days) mitomycin (10 mg/m<sup>2</sup>) 등을 시도하여 종양 반응률 61%, 병리학적인 완전 관해 20% 등의 좋은 성적을 보고하였고, Chen등<sup>1</sup>은 진행된 직장벽에 고정된 직장암을 대상으로 55.8 Gy의 방사선 조사와 동시에 5 Fluorouracil을 주사하여 74%의 병기하향률, 93%의 절제율, 9.7%의 완전관해율을 얻었고 16%의 국소 재발률과 68%의 5년 생존율의 향상된 성적을 보고하였다. Chari등<sup>3</sup>은 5 Fluorouracil (500 mg/m<sup>2</sup>/d)와 cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>/d)을 5일간 정맥주사하여 49%의 종양 반응률을 보였고 11명(27%)이 완전관해율을 보였다고 보고하였다. Minsky등<sup>5</sup>은 절제불가능한 직장암에서 수술 전 방사선 조사(5040 cGy)와 5 Fluorouracil 450 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> 주사하고 (2 cycles), 수술 후 10 cycles을 주사한 결과 병리학적인 완전 관해 9%, 근치절제율 91%로 보고하였다. Leong 등<sup>15</sup>은 총 13명의 국소 진행된 절제 불가능 직장암에서 방사선 병합 약물치료(45~54 Gy의 방사선 조사와 첫 주와 5주째 때 각각 5 FU를 1 g/m<sup>2</sup>/day씩 5일간 계속 주사한다.) 시행 결과 91%의 절제율을 보였고 10%의 병리학적인 완전 관해를 보였다고 하였다. 저자에 따라 방사선 조사량과 화학 약물 병합치료제가 다소 다르지만 수술적 절제율, 완전 관해율 등은 비슷한 결과를 보였다. 저자의 경우는 Minsky의 치료방법과 흡사한데 완전관해 10%, 절제율 91% 등으로 다른 보고와 거의 유사한 결과를 얻었다.

Pokorney등<sup>16</sup>은 동물실험을 통하여 직장암의 항암제

농도는 높이고 항암제의 전신독성을 줄일 목적으로 항문으로 5 Fluorouracil 및 mitomycin 좌약을 투여한 결과 전신적인 투여보다 조직 내 약물의 농도는 높히고 전신적인 부작용을 줄였다고 보고하였다. Takahashi<sup>17</sup> 과 Norio<sup>18</sup>은 수술 전 방사선 치료(42.6 Gy)와 매일 5 Fluorouracil (tegafur) 좌약 750 mg을 투여하여 별다른 부작용이 없이 60명의 환자에서 시행하여 국소 재발률 6.7%, 5년 생존율 80.9% 등의 좋은 성적을 보고하였다. 효과면에서 별 차이가 없다면 부작용이 적은 항암제 좌약 선택을 고려할 수 있다고 생각된다.

수술 전 항암약물 및 방사선 치료 후 수술적 절제를 시행했을 때 안전성 즉 수술 후 합병증, 사망률 등이 높아지지 않는다고 하였다. 방사선 및 항암제 병합 치료가 끝나고 4주나 6주 후에 외과적 절제술을 시행하였으며 저자의 경우 복회음부 절제술이 가장 많았으며 회음부 창상지연 등의 문제는 없었으며 저위전방절제술을 시행해도 일시적 대장 조루술이나 회장 조루술은 시행하지 않았다. 주위 골반장기의 박리가 안 될 때는 일괄 절제를 시행하여 Posterior exenteration 2예, 골반내장 전적출술 2예를 시행하였다. 방사선 및 항암약물치료 병합치료 시 독성은 대부분 환자가 잘 견디며 대부분 안전한 것으로 되어 있다.<sup>7,8</sup> Minsky<sup>4,5,7</sup>은 5 Fluorouracil 과 leucovorin을 사용 시 grade 3 혹은 4도의 독작용 약 13%를 보고하였고, Chen<sup>1</sup>은 grade 3의 독성(구내염 6%, 설사 13%), grade 3 골수기능 저하(백혈구 감소 3%, 빈혈 6%)을 보였으며 26%에서 약물치료 중단, 19%에서 입원을 요한 상태였다고 하였다. 저자의 경우 모든 예에서 특별한 합병증 없이 치료를 종결하였으며 수술 후 합병증으로 1예의 문합부 누출, 1예의 창상감염 등이 있었다.

최근 국소 진행된 직장암에서 치료효과를 보다 높이기 위하여 수술 전 온열치료(hyperthermia) 및 방사선 항암 약물치료를 병행하는 시도가 있었다. Rau<sup>19</sup>은 항암 화학약물 및 방사선 치료에 그 치료 효과를 높이기 위해 온열치료(Hyperthermia)를 추가하여 좋은 효과를 보고하였으며 고열치료의 기전은 방사선으로 손상된 DNA의 복구를 방해하거나 항암제와 상승작용을 보여 그 효과가 극대화된다고 하였다. 그는 36명의 환자를 대상으로 32명(89%)의 절제율을 보였고 조직학적으로 완전 관해를 보인 경우가 5명(14%), 부분 관해를 보인 경우가 46%로 보고하였다. Mori<sup>20</sup>은 온열 방사선 병합 항암 약물요법(Hyperthermochemoradiation treatment)을 시행하였다. 총 11명 중 6명은 완전 관해를 보였고 3명은 소량의 생존암 세포가 보이고 2명은 생존암 세포

가 적게 보이는 좋은 치료성적을 보였다.

수술 전 방사선 항암약물 치료 후 정확한 병기결정은 절제한 조직을 대상으로 병리검사를 시행함으로써 정확히 알 수 있다. 종양의 병기하향률은 림프절 전이율에 근거하여 조사될 수 있는데 일반적으로 직장암에서 림프절 전이율이 40~60%인데<sup>21</sup> 술전 방사선 및 항암제 병합치료 시 림프절 전이율은 50% 미만으로 감소한다. 저자의 경우 림프절이 음성인 경우가 약 49%였다. 저자의 경우 수술 전 병합치료를 시행해도 측방연 암 양성이 10%(3예), 하장간막동맥 기시부 림프절이 17%(5예)였는데 이러한 환자는 예후가 불량할 것으로 예측된다. 직장벽 침윤 정도는 수술 전과 후를 비교하면 수술 전 MRI나 직장초음파 검사로 병기 결정된 T3가 T0(2예), T2(3예)로 감소하였고 T4가 T0(1예), T2(3예), T3(3예) 등으로 하향 감소되었다. 이중 병리학적으로 완전 관해가 3예 있었는데 다른 연구자의 경우는 보고자에 따라 5~20%까지 완전 관해를 보고하고 있다.<sup>3,5,6</sup>

## 결 론

국소 진행된 직장암에서 수술 전 방사선 및 항암제 병합치료 결과 대부분의 환자가 부작용 없이 잘 견디었고 종양의 반응은 67%에서 관찰되었다. 이중 병리학적으로 완전 관해가 10%이었다. 아울러 91%의 높은 절제율을 보여서 국소 진행된 직장암에서 수술 전 항암 약물 및 방사선 치료를 적극 권장할 수가 있을 것으로 생각되며 향후 주기적인 추적 관찰을 통하여 국소 재발률과 생존율을 조사해야 할 것으로 생각되었다.

## REFERENCES

1. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30: 169-75.
2. Burke SJ, Percarpio BA, Knight DC, Kwasnik EM. Combined preoperative radiation and mitomycin/5-fluorouracil treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1998;187:1645-57.
3. Charis RS, Tuler DS, Anscher MS, Russell L, Dary BM, Hathorn J, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:778-87.
4. Minsky BD, Kemeny N, Cohen AM, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, et al. Preoperative high dose leuco-

- vorin/5-fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1991;67:2859-66.
5. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Schwartz G, et al. Preoperative combined 5 FU low dose leucovorin and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:821-7.
  6. Chan A, Wong A, Langevin J, Khoo R. Preoperative concurrent 5 fluorouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:791-9.
  7. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, et al. Combined modality therapy of rectal cancer: Decreased acute toxicity with the preoperative approach. *J Clin Oncol* 1992;10:1218-24.
  8. Meterissian S, Skibber J, Rich T, Roubein L, Ajani J, Cleary K, et al. Pattern of residual disease after preoperative chemoradiation in ultrasound T3 rectal carcinoma. *Ann Surg Onc* 1994;1:111-6.
  9. Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative irradiation with and without chemotherapy (MFL) in the treatment of primarily nonresectable adenocarcinoma of the rectum: results from two consecutive studies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1535-41.
  10. Fu Chuan-Gang, Tominaga O, Nagawa H, Nita ME, Masaki T, Ishimaru G, et al. Role of p53 and p21/WAF1 detection in patient selection for preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1998;41:68-74.
  11. Sakakura C, Koide K, Ichikawa D, Wakasa T, Shirasu M, Kimura A, et al. Analysis of histological therapeutic effect, apoptosis rate and p53 status after combined treatment with radiation, hyperthermia and 5-fluorouracil suppositories for advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77:159-66.
  12. Willett CG, Hagan M, Daley W, Warland G, Shellito PC, Compton CC. Changes in tumor proliferation of rectal cancer induced by preoperative 5-fluorouracil and irradiation. *Dis Colon Rectum* 1998;41:62-7.
  13. Nakajima Y, Miyamoto T, Tanake M, Watanabe I, Terasima T. Enhancement of mammalian cell killing by 5-fluorouracil in combination with X-rays. *Cancer Res* 1979;39:3763-7.
  14. Byfield JE, Chan PYM, Seagren S. Radiosensitization by 5-fluorouracil (5FU): molecular and clinical scheduling implications. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1977;18:74-8.
  15. Leong T, Guiney M, Ngan S, Mackay J. Preoperative radiotherapy and chemotherapy for non-resectable rectal cancer. *NZ J Surg* 1997;67:603-6.
  16. Pokorny RM, Wrightson WR, Lewis RK, Paris KJ, Hofmeister A, LaRocca R, et al. Suppository administration of chemotherapeutic drugs with concomitant radiation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1414-20.
  17. Takahashi T, Mizusawa H, Kato T, Yamaguchi T. Preoperative irradiation and 5 fluorouracil suppository for carcinoma of the rectum. *Am J Surg* 1988;156:58-62.
  18. Norio S, Hiromi S, Masao N, Keiji K, Nobuhiro T, Nobuyuki N. Clinical evaluation of nerve-sparing surgery combined with preoperative radiotherapy in advanced rectal cancer patients. *Am J Surg* 1998;175:177-82.
  19. Rau B, Wust P, Hohenberger P, Loeffel J, Huenerbein M, Below C, et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. A Phase II clinical trials. *Ann Surg* 1998;227:380-9.
  20. Mori M, Sugimachi K, Matsuda H, Ohno S, Inoue T, Nagamatsu M, et al. Preoperative hyperthermochemoradiotherapy for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1989;32:316-22.
  21. Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958;12:309-20.