

진행성 하부 직장암 환자에게 시술된 수술 전 방사선 화학요법의 효과

울산대학교 의과대학 외과학교실, ¹방사선종양학교실, ²내과학교실 및 서울아산병원 대장항문클리닉

유창식 · 김종훈¹ · 이제환² · 김태원² · 장흥문² · 남궁환 · 김희철 · 김진천

Efficacy of Preoperative Radio-chemotherapy in Patients with Advanced Low Rectal Cancr

Chang Sik Yu, M.D., Jong Hoon Kim, M.D.¹, Je Hwan Lee, M.D.², Tae Won Kim, M.D.², Heung Moon Chang, M.D.², Hwan Namgung, M.D., Hee Cheol Kim, M.D., Jin Cheon Kim, M.D.

Colorectal Clinic, Departments of Surgery, ¹Radiation Oncology and ²Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine & Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: This study was performed to evaluate the surgical and the oncological outcomes of preoperative radio-chemotherapy (PRCT) in patients with low rectal cancer.

Methods: We reviewed 26 (M : F=17 : 9) patients who underwent PRCT between September 1999 and December 2001. Inclusion criteria were lower rectal cancer (4~5 cm from AV), more than T3 or N1 in preoperative staging using CT scan and transrectal ultrasound, and no distant metastasis. Patients received a mean of 47.3 (45.0 ~56.0) Gy of radiation therapy for 5 weeks and concomitant intravenous or oral chemotherapy using 5 FU and leucovorin. Surgery was performed in about 5~6 weeks after completion of radiotherapy. Total mesorectal excision and autonomic nerve preservation was the routine procedure. Adverse events during PRCT were assessed according to the NCI Common Toxicity Criteria (version 2.0, 1997).

Results: The mean age was 49 (28~65) years old. The median follow-up period was 31 (20~44) months. The most frequent adverse event was diarrhea (8, 30.8%), followed by nausea and vomiting (5, 19.2%), dermatitis (5, 19.2%), anemia (4, 15.4%), leucopenia (2, 7.7%), and mucositis (1, 3.8%). The mean location of the tumor was elevated from 4.5 cm to 5.5 cm after PRCT. Downstaging of the tumor was identified in 69.2% of the T-level and 63.2% of the N-level. The serum CEA level was decreased from 14.5±5.0 ng/ml to 3.5±0.5 ng/ml after PRCT (P=0.034). A sphincter-saving resection (SSR) was possible in 16 cases (61.5%). The mean distal resection margin was 2.2±0.7 cm in SSRs. Small bowel obstruction was the most

frequent complication (6 cases, 23.1%), followed by hydro-nephrosis 2 (7.7%), a recto-vaginal fistula (1, 3.8%), and a recto-vesical fistula (1, 3.8%). There were no mortalities. Five (19.2%) recurrences developed in distant area, one (3.8%) in a local area, and one in both a local and a distant area. The patients with N-level downstaging revealed a significantly low recurrence rate (8.3% vs. 57.1%; P=0.03). **Conclusions:** PRCT can be performed with an acceptable toxicity and complication rate. It is effective in downstaging of the tumor and in increasing the sphincter-saving rate. However, a prospective, randomized, controlled trial should be performed to prove the oncological benefit. **J Korean Soc Coloproctol 2004;20:46-51**

Key Words : Rectal neoplasm, Radiotherapy, Preoperative care, Complications, Recurrence
직장암, 방사선치료, 수술 전 치료, 합병증, 재발

서 론

지난 수십 년간 직장암의 치료에 있어서 방사선치료의 효용성은 여러 각도로 연구가 이루어졌으며 현재 T3 이상 N1 이상 진행된 직장암의 경우 보조 방사선요법은 국소재발 억제에 효과가 있으며 일부 보고에서는 생존율 향상에도 기여한다고 알려져 있다.¹

미국을 중심으로 한 북미에서는 주로 수술 후 보조요법으로 방사선치료를 사용해 왔으나 스칸디나비아, 영국, 네덜란드를 중심으로 한 유럽에서는 일찍부터 수술 전 단기간의 방사선 요법이 보편화되어 왔다. 1997년 Swedish Rectal Cancer Trial^{2,3}은 수술 전 방사선치료가 직장암 수술 후 국소재발 감소와 생존율 향상에 효과가 있음을 보고하였으며, 그 후로 많은 전향적 무작위 연구가 잇달았고 대개 국소재발의 감소는 입증하였으나 생존율 향상을 보인 연구는 매우 드물었다.^{4,6}

한편 국내에서도 수술 전 방사선화학요법에 대한 관심이 높아지며 과거에 절제 불가능한 직장암 환자와 같이 매우 제한적으로만 사용되던 적응증이 절제 가능한 진행성 직장암의 치료 결과를 향상시키기 위한 시도로서 많

책임저자: 유창식, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1
울산대학교 의과대학 외과학교실
서울아산병원 외과(우편번호: 138-736)
Tel: 02-3010-3494, Fax: 02-474-9027
E-mail: csyu@amc.seoul.kr

은 기관에서 임상연구가 진행 중이다. 그러나 방사선치료 후 수술의 난이도와 합병증 증가에 대한 우려와 중양학적 치료 결과에 대한 논란이 남아 있는 실정이다.

이에 본 연구의 목적은 진행성 하부 직장암 환자에서 수술 전 방사선화학요법의 치료결과와 중양학적 안정성을 평가해 보고자 하였다.

방 법

1999년 9월부터 2001년 12월까지 서울아산병원 대장항문클리닉에서 수술 받은 직장암 환자 중 종양의 위치가 직장수지 검사로 항문연 4~5 cm 상방이고 원격전이가 없으면서 종양의 침습도가 T3 이상이거나 림프절 전이가 의심되고 환자의 해부학적 구조를 고려하여 괄약근 보존술이 어렵다고 판단된 26예의 환자를 대상으로 5주간 방사선 화학요법을 실시하였다. 대상 환자들의 평균 연령은 49세(28~65)였으며 남녀비는 17 : 9였다.

방사선 화학요법 전 병기결정은 전 예에서 컴퓨터 단층촬영과 경향문 초음파의 결과를 종합하여 판정하였고 방사선 치료는 4-field technique으로 1회당 1.8~2.0 Gy의 방사선을 5주간 조사하였다. 1예는 T4의 거대한 종괴로 3일간의 추가조사를 시행하여 치료종료 후 총 방사선 조사량은 평균 47.3 (45.0~56.0) Gy였다. 항암화학요법은 12예에서 5-FU (375 mg/m²)와 leucovorin (20 mg/m²)의 항암제를 3일간 방사선치료 전 bolus로 정주하였으며 14예는 UFT (2,500~3,000 mg/day)와 leucovorin (30~60 mg/day)을 치료기간 동안 경구 복용하였다.

수술은 방사선치료 종료 후 평균 5.6 (5~6)주에 시행하였으며 수술 시 방사선 화학요법 개시 전 종양위치를 측정했던 외과위가 직장수지 검사로 종양의 위치를 다시 측정하였다. 전 예에서 총 직장간막절제술과 자율신경 보존술을 시행하고 초저위 전방절제술 시 대장-항문 문합은 자동봉합기에 의한 이중 자동문합술(double stapling

technique)을 이용하였다.

방사선 화학요법 중 독성판정은 미국 NCI (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria⁷ (version 2.0, 1999)를 사용하였으며 대상 환자의 추적 결과는 후향적으로 의무기록과 전화설문을 통하여 중앙값 31 (20~44) 개월의 결과를 분석하였다.

통계적 검증은 Chi-square test와 Fisher's exact test로 하였고 유의수준은 P<0.05이었다.

결 과

1) 방사선 화학요법의 독성

(1) 비혈액학적 독성: 가장 흔한 독성은 설사로 8예(30.8%)였으며 오심, 구토 5예(19.2%), 피부염 5예(19.2%), 점막염 1예(3.8%)순이었으며 대부분 1, 2도의 경미한 증상이었다(Fig. 1A).

(2) 혈액학적 독성: 빈혈이 4예(15.4%)로 가장 흔했으며 백혈구 감소증이 2예(7.7%)였고 혈소판 감소증은 전무하였다(Fig. 1B).

2) 방사선 화학요법 후 종양의 임상 및 병리학적 변화

(1) 종양의 위치: 치료 전 항문연에서 평균 4.5 (4~5) cm 상방에 위치하던 종양이 종양의 위축과 더불어 치료 후 5.5 (4~7) cm 상방으로 위치가 상승하였다.

(2) 병기 분류상의 변화: 치료 전 종양의 침습도가 T3였던 17예 중 9예와 T4였던 9예 전부가 침습도가 낮아져 전체적으로 69.2%의 병기감소(down staging) 효과가 있었으며 이중 5예(19.2%)는 T0로 종양이 완전히 소멸되었다. 한편, 치료 전 림프절 전이가 의심되었던 19예 중 12예(63.2%)가 수술 후 병리조직검사상 림프절 전이가 없는 것으로 판명되었다(Table 1).

(3) 혈청 암태아성항원 수치 변화: 수술 전 평균 14.5 ±5.0 ng/ml이던 CEA 수치는 방사선치료 후 3.5±0.4

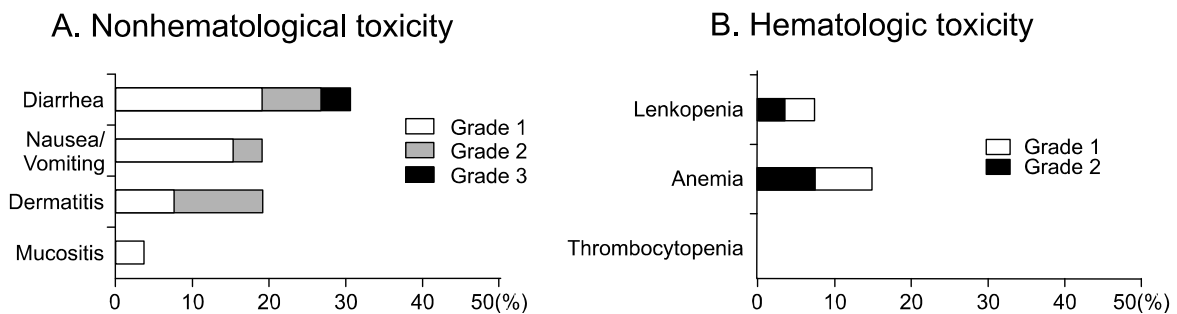


Fig. 1. Toxicity of preoperative chemoradiation.

Table 1. Pathological changes after chemoradiation

| Preop. T stage | pT0 | pT1 | pT2 | pT3 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|
| uT3 (n=17) | 2 | 3 | 4 | 8 |
| uT4 (n=9) | 3 | 1 | 1 | 4 |
| Preop. N stage | pN0 | pN1 | pN2 | |
| uN0 (n=7) | 7 | | | |
| uN1 (n=19) | 12 | 4 | 3 | |

Table 2. Postoperative complications

| Complication | Number | % |
|-----------------|--------|------|
| Ileus | 6 | 23.1 |
| Fistula | 2 | 7.7 |
| Rectovaginal | 1 | |
| Rectovesical | 1 | |
| Hydronephrosis | 2 | 7.7 |
| Pelvic abscess | 1 | 30.8 |
| Pelvic hematoma | 1 | 3.8 |
| Perineal sinus | 1 | 3.8 |
| Mortality | 0 | 0 |

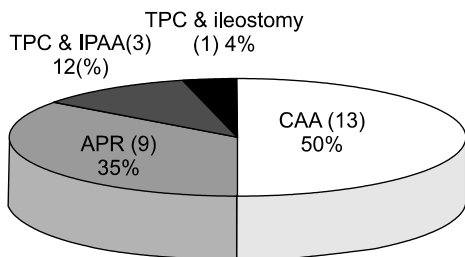


Fig. 2. Surgical procedures. CAA, colo-anal anastomosis; TPC & IPAA, total proctocolectomy & ileal pouch-anal anastomosis; APR, abdominoperineal resection.

ng/ml로 현저히 감소하였다(P=0.034).

3) 수술소견

시행된 수술은 초저위 전방절제술 13예, 가족성 비용종 증대장암 가계 구성원에서 발생한 직장암 환자에서 복원성 대장직장 절제술 3예로 16예(61.5%)에서 괄약근 보존술을 시행할 수 있었으며 이중 6예(37.5%)에서 일시적인 우회성 회장루를 조성하였다. 이 환자들의 원위부 절제 연은 평균 2.2±0.7 cm이었다.

한편, 복회음절제술 9예, 가족성 용종증에서 동반된 직장암 환자에게 시술된 전대장직장절제술 1예 등 총 10예(38.5%)에서는 괄약근 보존이 불가능하였다(Fig. 2).

4) 수술 후 합병증

가장 흔한 합병증은 소장폐쇄로 6예(23.1%)에서 발생하였으나 모두 보존적 치료로 호전되었으며 수신증(Hydronephrosis)이 2예(7.7%), 직장-질루, 직장-방광루가 각 1예, 골반농양, 혈종이 각 1예씩, 회음부 창상감염이 1예 있었으며 수술 후 사망한 예는 없었다(Table 2).

5) 재발률

수술 후 재발은 원격전이 5예(19.2%), 국소재발 1예

(3.8%), 국소 및 원격재발 1예(3.8%)가 확인되었으며 추적기간 중앙값 17 (7~24)개월에 발견하였다. 추적기간 동안 사망한 예는 없었으며 1예의 폐전이 환자가 1년간 추적소실 중이다.

6) 치료반응과 재발과의 관계

수술 전 방사선화학요법으로 T 병기감소를 보인 19예 중 4예(22.2%)가 재발한 반면 T병기 변화가 없는 8예 중 3예(37.5%)에서 재발을 하였고(P>0.05) N 병기감소 12예 중 1예(8.3%), 비감소군 7예 중 4예(57.1%)에서 재발을 하여(P=0.032) 치료반응이 없어 병기 감소가 안 된 군, 특히 N병기 변화가 없는 군에서 재발을 잘하는 경향을 보였다 (Table 3).

고 찰

직장암에 대한 수술 전 방사선치료는 다른 종양에서의 neoadjuvant 치료와 마찬가지로 종양의 위축과 괴사로 인하여 병기가 감소하고 절제 불가능한 종양이 절제 가능해지며 괄약근 보존율의 향상을 기대할 수 있고 종양 변연에 생근 암세포 수를 줄여 수술 시에 암세포의 국소 유출을 최소화하여 국소재발을 줄이는 효과를 기대할 수 있다. 또한 골반수술이 초래하는 장유착과 조직의 섬유화 등이 수술 후 방사선치료의 효과를 저하시키며 골반강으로 유입된 정상 소장에 대한 방사선 조사로 장손상을 유발하고 장폐색을 조장할 수도 있다. 수술 전 조직의 산소분화도가 상대적으로 높아 방사선치료에 대한 효과를 더욱 극대화할 수 있다는 점도 수술 전 방사선치료의 이론적 근거를 뒷받침한다. 반면에 수술 전 방사선치료의 단점은 정확한 병기결정이 어려워 보조요법 선택이 쉽지 않고 근처적 수술이 늦어지며 수술 후 사망률과 합

Table 3. Recurrence according to tumor response (%)

| Recurrence | T down staging | | | N down staging | | |
|------------|----------------|----------|---------|----------------|----------|---------|
| | (+) | (-) | P-value | (+) | (-) | P-value |
| Yes | 4 (22.2) | 3 (37.5) | >0.05 | 1 (8.3) | 4 (57.1) | 0.032 |
| No | 14 (77.8) | 5 (62.5) | | 11 (91.7) | 3 (42.9) | |
| Total | 18 | 8 | | 12 | 7 | |

병증 발생률이 증가할 수 있다고 알려져 있다.⁸

수술 전 방사선치료의 효과로 종양의 병기감소를 흔히 관찰할 수 있다. 문헌에 의하면 30~80%의 다양한 병기감소율을 보고하고 있고, 5~31%에서는 완전 관해를 보이기도 한다.⁹⁻¹³ 본 연구에서는 60%를 상회하는 T 및 N 병기의 하강률과 20%에 가까운 완전 관해율을 보여 진행암의 병기감소 효과가 있음을 확인하였다.

직장암 수술 후 괄약근 보존술은 환자의 삶의 질을 높이는 데 매우 중요하며 수술 전 방사선치료로 인한 종양의 축소와 병기감소는 특히 항문 괄약근 근처의 하부 직장암 환자에서 괄약근 보존율을 높이는 것으로 보고되고 있다. 대상 환자의 치료 전 종양의 위치에 따라 다르지만 대개 23~86%의 성적이 보고되고 있으며¹⁴⁻¹⁶ 본 연구결과는 수술자가 괄약근 보존이 불확실하다고 판단한 항문연 4~5 cm 정도의 진행성 하부 직장암 환자 61.5%에서 괄약근 보존이 가능하였다.

일부에서는 방사선 치료 효과가 좋은 환자에서 선별적인 국소 절제술로 14%의 국소재발률과 90%의 5년 생존율을 보고하였으며 국소절제 후 병리조직검사상 잔존암 유무 및 정도에 따라 복회음절제술을 시행할 경우 환자의 괄약근 보존을 극대화하면서 재발률을 최소화할 수 있다고 하였다.^{17,18}

병기감소와 괄약근 보존율 상승은 같은 결과로 해석할 수도 있는데 5-FU와 leucovorin의 항암치료의 병용¹⁹과 방사선치료 종료 후 수술시기를 6~8주 후에 하는 것이 하는 것이 효과가 좋다는 연구 결과도 있다.²⁰ 그러나 스웨덴이나 네덜란드를 비롯한 유럽의 1주간 단기치료(5×5 Gy)와 미국의 중심으로 한 5주간의 고용량 (45~50 Gy) 방사선치료의 비교연구는 아직 보고된 바가 없다.

수술 전 방사선 치료는 대부분의 환자들이 비교적 잘 견디 내지만 일부에서는 치료기간 동안 여러 부작용을 초래할 수도 있다. 미국 국립 암연구소의 NCI Common Toxicity Criteria (Ver. 2.0, 1999)는 암환자의 내과적 치료나 여러 시술법에 의해 유발될 수 있는 부작용의 정도를

규정하고 있는데 본 연구 결과 극히 일부 환자들이 경미한 위장관, 피부 및 혈액학적 부작용을 호소하였고 Grade 3 이상의 심각한 부작용을 호소하는 예는 없었다.

수술 후 합병증의 경우 수술 직후 합병증 발생은 수술 후 보조 방사선치료에 비해 회음부 창상감염이 흔하게 보고되고 있지만 직장 문합부의 치유 과정에는 큰 문제가 없는 것으로 알려져 있다.²¹⁻²³ 본 연구에서는 2예의 문합부 누공과 1예의 회음부 창상감염을 경험하였다. 이 중 직장-방광루 1예는 방광 및 요관 합병절제 후 요관-방광 문합부 누출이 선행되고 후에 직장 문합부와 누공이 연결된 경우였다.

만기 합병증으로는 소장 폐색이 비교적 흔한데, 수술 후 방사선치료에 비해 적기는 하나 조사범위가 넓을수록 잘 생기는 것으로 알려져 있으며 본 연구에서는 가장 흔한 합병증으로 조사되었다.

수술 후 배변기능의 악화도 방사선 조사의 순서와 관련 없이 중요한 만기 합병증의 하나이며 이러한 합병증들은 고용량 단기 치료일수록, 항암화학요법과 병행할수록 잘 생기는 것으로 알려져 있다.²⁴ 일부 보고에서는 사망률 증가를 보고하기도 하였으나²⁵ 본 연구에서는 1예의 수술 사망 예도 없었다.

종양학적인 측면에서 많은 임상연구의 결과 절제 가능한 진행 암에서 국소 재발률은 11~32% 정도로 수술만 시행한 군에 비해 유의하게 재발률의 감소가 입증되었으나 생존율 증가의 효과를 입증한 연구는 Swedish Rectal Cancer Trial²과 그 아류인 Stockholm II Trial²⁶뿐이다. 1997년 Swedish Rectal Cancer Trial은 스웨덴의 6개 지역 종양센터가 참여하여 1,168예의 직장암 환자를 대상으로 무작위 배정하여 치료 군에 1주일간 25 Gy의 방사선을 5회에 나누어 조사한 후 1주일 이내에 수술을 시행하여 대조군과 비교한 결과를 발표하였는데 국소 재발률이 11% vs. 27%였으며 5년 생존율은 58% vs. 48%로 현재까지도 유일한 생존율 향상을 보고한 전향적 무작위 다기관 연구 결과이다.

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)와 같은 유럽의 몇몇 전향적 결과^{4,5}나 항암화학요법을 병행하고 5주간 50.4 Gy를 조사한 미국의 NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) R-03 초기 결과⁶에서는 국소재발의 감소만을 확인하였다. 한편 Camma 등²⁷은 문헌상 보고된 14개의 전향적 무작위 대조군 연구의 결과를 모아 meta-analysis하여 수술 전 방사선치료가 수술만을 시행한 군보다 의미 있는 국소재발률의 감소와 생존율 증가가 확인이 되었다고 보고하였으며 이는 Colorectal Cancer Collaborative Group의 meta-analysis의 결과²⁸와 유사하다.

수술 전 방사선치료가 수술 후의 치료효과를 비교한 연구는 드문 편인데 스웨덴의 Uppsala trial^{29,30}이 유일한 전향적 무작위 연구로 수술 전 방사선치료가 국소재발률 감소에 더 효과적이었으며, 합병증이나 생존율은 차이가 없었다고 보고한 바 있다.

수술 전 방사선치료가 직장암 환자가 반응하는 정도, 즉 병리학적으로 완전 관해나 병기감소효과가 좋은 군이 장기추적 결과 국소 재발률이나 원격 전이율이 낮고 생존율이 높다는 여러 연구³¹⁻³³가 보고되었으며 본 연구에서도 완전 관해가 왔던 5예는 재발이 없었으며 치료 후에도 림프절 전이가 남아 있는 군에서 의미 있게 높은 재발률을 나타내었다.

한편, Heald에 의해 대중화된 총직장간막절제술(TME)³⁴은 방사선치료 없이도 7% 이하의 국소재발률을 보여 보조요법 무용론까지 거론되는 상황이나 2001년 Dutch Colorectal Cancer Group³⁵이 1,861예의 직장암 환자를 수술 전 방사선치료 후 TME를 시행한 군과 방사선치료 없이 TME만을 시행한 군으로 나누어 전향적 무작위 연구를 시행한 결과 2년 국소 재발률이 2.4% vs. 8.2%로 유의한 차이를 보여 TME를 시행하더라도 수술 전 방사선치료의 효과는 기대할 수 있다고 하였다. 그러나 이 연구는 단기 추적 결과이며 30% 이상의 환자가 1기의 조기 직장암이었고 3기는 33%에 불과하였다. Heald 등에 의한 TME 결과도 대부분 조기 직장암을 상당수 포함하고 있는데 McFarlane 등³⁶과의 연구는 Dukes 병기 B와 C의 고위험 직장암 환자들의 TME 결과 5%의 국소 재발률을 보고하기도 하였다.

본 연구에서는 증례 수나 추적기간이 아직 미흡하지만 대상 환자의 65% 이상이 3기이고 나머지 환자도 T3, T4의 진행 암임을 고려하면 7.6%의 국소재발률, 23%의 원격 재발률은 고무적이라고 할 수 있을 것이라 생각되며 향후 지속적인 추적 결과가 기대된다고 하겠다.

결 론

진행성 하부직장암 환자에게 시술된 수술 전 방사선 화학요법은 독성이 작고 수술 후 합병증이 수용할 만하여 안전하게 시술할 수 있으며 종양의 병기감소와 팔약근 보존을 증가에 효과가 있을 것으로 생각된다. 수술 후 국소재발률은 비교적 만족할 만하며 향후 증례누적과 전향적 무작위 연구를 통한 종양학적 안정성 효과에 대한 검증이 필요하겠다.

REFERENCES

1. Tepper JE. Adjuvant radiation therapy of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3709-11.
2. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
3. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy: evidence for the generalizability of the results of Swedish Rectal Cancer Trial. *Ann Surg* 1999; 229:493-7.
4. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study of the European Organization for Research and treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208: 606-14.
5. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma: results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1205-14.
6. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-9.
7. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0 an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;47:13-47.
8. McLean CM, Duncan W. Rectal cancer: a review of randomized trials of adjuvant radiotherapy. *Clin Oncol* 1995;7:349-58.
9. Read TE, McNevin MS, Gross EK, Whiteford HM, Lewis JL, Ratkin G, et al. Neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the rectum: tumor response and acute toxicity. *Dis Colon Rectum* 2001;44:513-22.

10. Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001;233:778-85.
11. 김준상, 김재성, 장지영, 윤완희, 송규상, 인혜경 등. 국소 진행된 직장암에서 수술 전 동시화학요법과 방사선 치료 성적. *대한암학회지* 2000;32:933-42.
12. 나목찬, 김재황, 심민철, 권평보. 직장암에서 수술 전 방사선-화학요법의 효과. *대한외과학회지* 1997;52:58-65.
13. 정지은, 김갑태, 정을삼. 국소 진행성 직장암에서 수술 전 항암화학약물 및 방사선 병행치료의 효과 및 수술 후 이환율에 미치는 영향. *대한대장항문학회지* 2001;17:324-32.
14. Minsky BD. Adjuvant therapy of rectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:540-4.
15. Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J. Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum. *Ann Surg* 2001;234:633-40.
16. Allal AS, Bieri S, Pelloni A, Spataro V, Anchisi S, Ambrosetti P, et al. Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancer: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 2000;82:1131-7.
17. Bannon JP, Marks GJ, Mohiuddin M, Rakinic J, Nong-Zhou J, Nagle D. Radical and local excisional methods of sphincter-sparing surgery after high-dose radiation for cancer of the distal 3 cm of the rectum. *Ann Surg Oncol* 1995;2:221-7.
18. Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, Trott A, Williams B, Barthel JS, et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2001;234:352-9.
19. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by Fluorouracil and high-dose Leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84.
20. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean J, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-402.
21. Pahlman L. Neoadjuvant radio-and radio-chemotherapy of rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:1-8.
22. Ceelen W, Malt ME, Cardon A, Berrevoet F, De Neve W, Pattyn P. Influence of preoperative high-dose radiotherapy on postoperative outcome and colonic anastomotic healing: experimental study in the rat. *Dis Colon Rectum* 2001;44:717-21.
23. Meagher AP, Ward RL. Current evidence does not support routine adjuvant radiotherapy for rectal cancer. *ANZ J Surg* 2002;72:835-40.
24. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543-51.
25. Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Cedemark B. Post-operative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy: cause and risk factors. *Br J Surg* 1996;83:964-8.
26. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedemark B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92:896-902.
27. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-15.
28. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
29. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.
30. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990;211:187-95.
31. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45:895-903.
32. Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46:298-304.
33. Ruo L, Tickoo S, Klimstra D, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;236:75-81.
34. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6.
35. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
36. McFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.