

국소 진행성 직장암에서 수술전 방사선-화학요법

고신대학교 의과대학 외과학교실

박형석 · 안병권 · 이승현 · 백승언

The Outcome of Preoperative Chemoradiation to Locally Advanced Rectal Cancer

Hyung Seok Park M.D., Byung Kwon Ahn, M.D., Seung Hyun Lee, M.D., Sung Uhn Baek, M.D.

Department of Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Tumor downstaging after preoperative chemoradiation has been associated with an intent to improve anal sphincter preservation, resectability, local control, and possibly survival in locally advanced rectal cancer. We performed this study to evaluate the outcome of preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. **Methods:** We retrospectively reviewed the cases of 82 patients who had been treated by using preoperative chemoradiation combined with surgery for adenocarcinoma of the rectum between January, 1995, and December, 2002. All patients had fixed or locally advanced lesions, which had been detected by using digital rectal examination. No distant metastasis was proven before preoperative chemoradiation. All of the patients received the full scheduled dose of radiation (range, 3,000~5,400 cGy). Concurrent intravenous chemotherapy with 5-fluorouracil (450 mg/m²/day) and leucovorin (45 mg/day) was administered continuously on days 1~5 and 29~33. The mean interval between chemoradiation and surgery was 5.6 weeks (2.7~9.6 weeks). The survival rate was estimated by using the Kaplan-Meier method and the log-rank test. We compared the survival of locally advanced rectal cancers treated by using preoperative chemoradiation with surgery with that of 444 patients with resectable rectal cancers treated by using curative surgery alone during same period. **Results:** A curative resection could be performed on 64 of the 82 patients (78.2%). A sphincter-preserving surgery was performed on 42 patients (51.2%). A pathologic complete response (pCR) occurred in 6 patients (7.3%). The 5-year survival rates of patients with a pCR was 66.7%. In the comparison of the 5-year survival rates between patients with locally advanced rectal cancer treated by using pre-

operative chemoradiation with curative surgery and patients with rectal cancer treated by using curative surgery alone, those of stage I, stage II, and stage III cancers were 100% vs. 89.5%, 86.9% vs. 86.3%, and 52.9% vs. 63.3%, respectively ($P>0.05$). **Conclusions:** The survival rates for patients with locally advanced rectal cancers, which are expected to be unresectable or non-curative, treated by using preoperative chemoradiation with surgery were similar to those for patients with resectable rectal cancers treated by using curative surgery alone. We think that preoperative chemoradiation with surgery improves the survival of patients with locally advanced rectal cancer.]
Korean Soc Coloproctol 2004;20:277-282

Key Words: Preoperative chemoradiation, Rectal cancer, Survival rate
수술 전 방사선 화학요법, 직장암, 생존율

서 론

직장암은 최근 우리나라에서 식생활이 서구화되면서 발생빈도와 사망률이 크게 증가하는 질환이다. 직장암의 주된 치료 방법은 근치적 직장절제술이지만 국소적으로 진행된 직장암의 경우 수술전에 근치적 절제의 가능 여부를 예측하기 어렵고 근치적 절제술로 치료하더라도 국소 재발 및 원격전이의 가능성이 높아 치료에 많은 어려움이 있다.^{1,2} 최근 직장암의 국소재발을 줄이기 위해 전 직장간막 절제술(total mesorectal excision),^{3,4} 보조 방사선요법과 같은 여러 가지 방법이 시도되고 있다.^{5,6} 특히 방사선요법 중 수술전 방사선-화학요법(preoperative chemoradiation)은 국소적으로 진행된 직장암에서 종양의 크기를 감소시켜 근치적 절제 및 항문 괄약근 보존의 가능성을 높이며 국소 재발의 감소를 기대할 수 있어서 1980년

접수: 2004년 3월 12일, 승인: 2004년 9월 30일
책임저자: 안병권, 602-702, 부산시 서구 암남동 34번지
고신대학교 복음병원 외과
Tel: 051-990-6462, Fax: 051-246-6093
E-mail: gsabk@ns.kosinmed.or.kr

Received March 12, 2004, Accepted September 30, 2004
Correspondence to: Byung Kwon Ahn, Department of Surgery,
Kosin University College of Medicine, 34 Amnam-dong,
Seo-gu, Busan 602-702, Korea.
Tel: +82-51-990-6462, Fax: +82-51-246-6093
E-mail: gsabk@ns.kosinmed.or.kr

대 이후부터 광범위한 연구와 함께 직장암의 보조적 치료로 시행되고 있으며 최근에는 생존율의 향상도 보고하고 있다.^{7,9} 이에 본 저자들은 국소적으로 진행된 직장암 환자에 수술전 방사선-화학요법을 적용했던 예들을 정리하여 수술 및 예후에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1995년 1월부터 2002년 12월까지 고신대학교 복음병원 외과에서 직장암으로 진단받고 수술전 방사선-화학요법을 받은 환자들 중 치료 전의 검사로 항문연에서 종양까지의 거리가 12 cm 이하이고 조직병리검사에서 선암(adenocarcinoma)으로 확진되었으며, 흉부X-촬영, 초음파 검사 및 컴퓨터단층촬영에서 원격전이 없고, 직장 수지 검사에서 종양의 유동성이 없으며 컴퓨터단층촬영에서 종양이 직장 주위 지방조직 또는 골반벽 및 주위 장기로의 침범이 의심되어(≥T3) 근치적 절제가 어렵다고 판단되었던 환자는 총 93명이었다. 이 중 수술전 방사선-화학요법 후 수술을 받지 않은 11명의 환자를 제외하고 82명을 대상으로 의무기록을 통한 후향적 조사를 하였다. 국소적으로 진행된 직장암에서 수술전 방사선-화학요법의 생존율에 대한 영향을 알아보기 위해 1995년 1월부터 2002년 12월까지 본원에서 절제 가능으로 판단되어 수술전 방사선-화학요법 없이 근치적 수술로만 치료받은 444명의 직장암 환자를 대조군으로 하여 병기별 5년 생존율을 비교하였다.

수술전 방사선-화학요법은 방사선 요법과 화학요법을 동일한 날짜에 시작하였다. 방사선 조사는 10MV 선형가속기를 이용하여 배면자세에서 후측과 좌우측 3방향(three field technique)에서 췌기를 이용하여 조사하였다. 일반적인 환자에서는 외장골 림프절은 방사선 조사에 포함시키지 않았으며, 소장보호를 위한 특별한 장비는 사용하지 않았다. 방사선 조사는 한 분획당 180~250 cGy를 1회로 주당 5일간 시행하였고, 방사선의 총 조사량은 3,000~5,400 cGy였으며, 화학요법은 5-fluorouracil (5-FU) 450 mg/m²을 leucovorine (LV) 45 mg과 병용하여 24시간 지속적 정주하는 방법으로 방사선 조사가 시작되는 1일부터 5일까지, 29일부터 34일까지 2회를 시행하였다. 수술전 방사선-화학요법을 시행하고 평균 5.6주(2.7~9.9주) 후 수술을 시행하였다.

수술전 방사선-화학요법을 받은 직장암 환자들을 대상으로 연령, 성별 분포, 항문연에서 종양까지의 거리, 조직병리검사에서의 종양의 세포 분화도, 방사선-화학요법

후 수술방법, 수술 후 국소재발 및 조직병리검사에 의한 병기별 5년 생존율을 조사하였다. 술 후의 병기는 조직검체의 조직병리검사에 의해 AJCC 병기분류방법¹⁰을 기준으로 하였다. 생존율은 수술전 방사선-화학요법을 받은 후 근치적 절제가 가능했던 환자를 대상으로 병기별 5년 생존율을 조사하였고, 평균 추적 관찰 기간은 수술전 방사선-화학 요법을 시행한 연구군은 27.3개월이었고(6~88개월), 수술만 시행한 대조군은 20.4개월이었다(1~57개월).

통계처리는 SPSS for windows 10.1을 이용하였으며 생존율은 Kaplan-Meier방법을, 검정은 log-rank법을 이용하였고, 양 군 간의 통계학적 차이에 대한 유의성 검정은 chi-square test를 이용하였고, 이 때 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

1) 환자의 특성

대상 환자군의 평균연령은 52.2세(26~76세)였고, 성별 분포는 남자 51명, 여자 31명이었다. 항문연에서 종양까지의 평균 거리는 5.1 cm (1~10 cm)였고, 항문연에서 종양까지의 거리가 7.0 cm 미만이었던 환자는 69명(82.9%)으로 대부분이 하부직장에 종양이 있었던 환자들이었다.

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics	No. of patients (n=82)
Age (years)	*52.2 (range: 26~76)
Gender	
Male	51
Female	31
Distance to anal verge (cm)	*5.1 (range: 1~10)
Lower rectum (7 cm >)	68 (82.9%)
Upper rectum (7 cm ≥)	14 (17.1%)
Pathologic differentiation	
Well	15
Moderate	36
Poor	6
Mucinous	8
Data unavailable	17
Total radiation dose (cGy)	
>3000	2
4500~5400	80
Interval RT [†] to operation (weeks)	*5.6 (range: 2.7~9.6)
Follow up periods (months)	*27.3 (range: 6~88)

*mean value; † RT = preoperative chemoradiation.

방사선 요법으로 총 3,000 cGy를 조사받은 환자는 2명이었고 이들은 하루 한 분획당 250 cGy로 주당 5일간 시행하였고 방사선 조사와 동시에 화학요법을 1회 시행하였으며 방사선-화학요법 후 약 3주 후에 수술을 하였다. 나머지 80명의 환자들은 총 4,500~5,400 cGy의 방사선을 조사하였다. 수술전 방사선-화학요법을 받는 후 수술까지의 기간은 평균 5.6주(2.7~9.6주)였다(Table 1).

2) 수술 방법 및 수술 후 합병증

수술전 방사선-화학요법을 받은 환자들에서 근치적 절제가 가능했던 경우는 82명 중 64명이었으며(78.2%), 항문괄약근의 보존이 가능했던 경우는 82명 중 42명(51.2%)이었다. 항문괄약근 보존이 가능했던 42명 중 6명에서 예방적 장루술을 시행하였다(14.3%). 전체 82명 중 9명은 수술전 방사선-화학요법 후에도 절제가 불가능하여 에스상결장루를 시행하였다(Table 2). 수술 후 합병증은 창상파열과 장마비가 각각 7예(8.4%)로 가장 많이 나타났으며

Table 2. Operation procedure after preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer

	No of patients (n=82)		Total (%)
	Curative	Palliative	
Hartmann procedure	0	3	3 (3.7)
Abdominoperineal resection	23	5	28 (34.1)
Low anterior resection	40	1	41 (50.0)
Transanal excision	1	0	1 (1.2)
Colostomy	0	9	9 (11.0)
Total	64	18	82

curative resection rate = 64/82 (78.2%); sphincter preserving surgery=42/82 (51.2%); protective ileostomy of sphincter preserving surgery=6/42 (13.9%).

Table 3. Postoperative complication after preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer

	No of patients
Ileus	7
Wound disruption	7
Abdominal	4
Perineal	3
Wound infection	3
Leakage*	3

*leakage rate of low anterior resection=3/41 (7.3%).

문합부 누출은 항문괄약근 보존술로 저위전방절제술을 받은 41명의 환자 중 3예(7.3%)였다. 수술 후 사망한 예는 없었다(Table 3).

3) 수술전 방사선-화학요법 후 완전관해 및 생존율

수술전 방사선-화학요법 후 완전관해는 82명 중 6명(7.3%)이었으며, 수술 후 조직병리검사에 의한 병기별 분포는 stage I, 9명(10.9%), stage II, 31명(37.8%), stage III, 20명(24.4%)이었다. 치료 전 검사에서 전이 소견이 없었으나 치료 후 또는 수술 중 원격전이 발견된 경우가 9예(11%)였으며 이 중 간 전이 4예, 대동맥 주위 림프절 전이 4예, 뼈 전이 1예였다. 수술 후 추적 관찰 중 국소 재발이 확인된 환자는 근치적 절제술을 받은 환자 64명 중 총 6명(9.4%)이었다. 수술 후 조직병리검사에 의한 병기별 5년 생존율은 완전관해 66.7%, stage I, 100%, stage II, 86.9%, stage III, 52.9%였다. 완전 관해를 보였던 6명 중 1명에서 뼈 전이로 수술 18개월 후에 사망하였고, 이를 제외한 5명에서는 재발소견이 확인되지 않았다. 동일 기간 동안 수술전 방사선-화학요법을 받지 않고 근치적 절제술만으로 치료받은 대조군의 각 병기별 생존율은 stage I, 89.5%, stage II, 86.3%, stage III, 63.3%로 양군간의 병기별 생존율이 비슷한 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(P>0.05)(Table 4).

Table 4. Comparison of survival by pathologic stage between locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation with radical surgery and resectable rectal cancer treated by radical surgery

Stage	RT group* (n=82)	Non RT group† (n=444)	5YSR (%)	P value
0 (pCR)	6 (7.3%)	7	66.7/100	>0.05
I	9	114	100/89.5	
II	31	141	86.9/86.3	
III	20	182	52.9/63.3	
IV‡	9			
Data unavailable§	6			

5YSR = five year survival rate; pCR = pathologic complete remission; *RT group = locally advanced rectal cancer treated by preoperative chemoradiation and surgery; † Non RT group = resectable rectal cancer treated by radical surgery; ‡ IV = metastasis in liver (n=4), paraaortic lymph node (n=4), and bone (n=1); §Data unavailable = transanal excision (n=1), colostomy only (n=5).

고 찰

직장암 환자에서 수술전 방사선-화학요법의 적용을 통해 기대하는 효과는 종양의 크기 감소(down-sizing) 또는 병기 하향(down-staging)을 가져와 국소적으로 진행된 종양의 절제 가능성 및 항문 괄약근 보존의 기회를 높일 뿐만 아니라 국소 재발률 감소 및 생존율의 향상을 기대하는 데 그 의의가 있다.^{7,9,11,12} 수술전 방사선-화학요법은 연구자에 따라서 수술 중 방사선 요법과의 병행, 방사선의 조사기간, 총 조사량, 병행하는 화학요법의 약제 및 용량, 수술까지의 기간에 따라 다양하게 시도되고 있지만^{5,6,9,13-15} 주로 이용되는 방법은 총 4,500~5,400 cGy의 방사선을 조사하고 화학요법은 5-FU 325~450 mg/m²과 LV 20 mg/m²을 정주하는 방법을 병행하며 수술은 방사선-화학요법 후 4~8주 후 시행하는 방법이다.¹⁶⁻¹⁹

직장암 환자 중 수술전 방사선-화학요법을 적용할 대상의 선택을 위해 직장수지검사, 컴퓨터단층촬영, 경직장초음파 및 자기공명영상 등이 이용되며 이 중 직장수지검사는 종양의 위치 및 유동성 여부를 조사하고 절제 가능성을 점검하는 데 필수적인 검사이지만 검사자의 경험과 주관적인 판단에 전적으로 의존하고 있어 정확성은 44~84%로 다양하게 보고하고 있다.²⁰ 종양의 장막 침범 정도 및 림프절 전이에 대한 방사선학적 검사의 정확도는 검사 방법과 연구자에 따라 다양하게 나타나며 이에 보다 정확하고 임상적 적용이 용이한 검사 방법을 찾기 위해 지속적인 연구가 이루어지고 있다.²¹⁻²⁵ Nichollas 등²¹의 연구에 의하면 컴퓨터단층촬영의 장막 침범 정도에 대한 정확도는 60~70%이며 림프절 전이는 45%의 정확성을 보였다. 경직장초음파는 종양의 장막 침범 정도에 대해서 80~90%의 정확도를 나타내지만 림프절 전이에 대해서는 40~70% 정도로 다소 정확성이 떨어지는 것으로 보고하고 있다.^{22,24} Kim 등²²은 종양의 장막 침범 정도와 림프절 전이에 대한 정확도는 경직장초음파와 자기공명영상에 컴퓨터단층촬영보다 우월하며, 특히 경직장초음파는 사용이 안전하고 비용이 싸므로 추천된다고 하였다. 현재로서는 경직장초음파가 수술전 방사선-화학요법을 적용하기 위한 종양의 장막 침범 정도를 결정하는 데 표준 방법이 되고 있으나,²³ 주위 장기 침범이나 원격전이의 판독은 컴퓨터단층촬영이나 자기공명영상이 더 유리하고 림프절 전이는 경직장초음파, 컴퓨터단층촬영 및 자기공명영상 모두가 효율이 낮아서 positron emission tomography (PET) 등의 새로운 방법이 제시 되고 있다.²⁵ 본원의 경우 수술전 방사선-화학요법은 주로 직장수지검

사를 통해 종양의 유동성을 검사하고 고정 병변(fixed)으로 판단되어 근치적 절제가 어려울 것으로 여겨지는 직장암 환자들을 대상으로 적용하였으며, 컴퓨터단층촬영 또는 기타 방사선학적 검사는 종양의 장막 침습 여부, 림프절 전이 및 원격전이의 유무를 알아보기 위한 보조 수단으로 이용하였다. 수술전 방사선-화학요법 전의 검사에서는 전이 소견을 보이지 않았으나 치료 후 또는 수술 중에 원격전이가 발견된 경우가 9예(11%)였으며 이는 수술전 방사선-화학요법으로 수술이 지연되는 것, 치료 전 검사방법이 비교적 부정확하다는 문제를 안겨주었으며 대상 환자를 선택하는 것에 좀 더 세심한 주의가 필요할 것으로 생각한다.

수술전 방사선-화학요법을 적용한 후의 효과 판정은 종양의 크기, 유동성의 변화와 장막 침습 정도 및 림프절 전이의 변화를 측정하여 이루지지만 검사방법의 정확도에 대한 논란으로 객관적인 효과판정의 기준을 정하기는 힘든 실정이다. 나 등²⁶은 방사선요법 후 시행한 직장수지 검사에서 궤양 변연부의 높이와 유동성 유무 등을 조사하여 궤양 변연부 높이의 감소는 69.5%, 유동성의 증가는 61.5%였다고 소개하고 직장수지검사에 의한 효과판정의 예를 제시하였다. 일반적으로 국소 진행성 직장암 환자에서 수술전 방사선-화학요법의 단기적 효과 판정은 종양의 크기 감소, 병기 감소에 의한 근치적 절제 가능성의 증가와 항문괄약근 보존술의 가능 여부로 판단하게 된다.^{7,16-19} 본 연구에서 근치적 절제율은 78.2%, 항문 괄약근 보존율은 51.2%로 나타났다. 수술전 검사에서 근치적 절제가 어려울 것으로 판단되었던 환자에서 78.2%의 근치적 절제율은 비교적 만족할 만한 결과로 생각되지만 괄약근 보존율의 가능성 증가에 대한 판정은 불명확하다. Allal 등²⁷은 복회음절제술이 계획되었던 21명의 직장암 환자에서 수술전 방사선-화학요법을 적용하여 19명(90.5%)에서 복회음절제술을 시행하였다고 보고하여 실제 항문괄약근 보존술의 증가에 대한 효과는 상당히 제한적임을 시사하였다. 직장암의 국소 재발률은 약 20~30% 정도로 보고되지만⁸ 수술전 방사선-화학요법을 적용한 경우에는 5~10% 정도이다.^{9,17,18} 본 연구에서는 수술전 방사선-화학요법을 받은 환자에서 추적 관찰 중 국소 재발이 확인된 환자가 근치적 절제술을 받은 환자 64명 중 6명(9.4%)으로 다른 연구자들과 비슷한 결과를 보였다. 수술전 방사선-화학요법의 적용으로 수술 후 조직병리검사에서 완전관해로 판정되는 경우는 대개 6~31% 정도로 다양하였으며^{12,16-19,28} 본 연구에서는 7.3%의 완전관해율을 보였다. 방사선-화학요법을 받은 직장암 환자들의 생존율에 대한 Pacelli 등⁹의 연구에서는 전직장간막

절제술만 시행하는 경우 5년 생존율이 58.1%인데 비해 수술전, 수술중 방사선요법을 병행하는 경우 5년 생존율이 81.4%로 증가하는 결과를 보였다. 다른 연구에서도 수술전 방사선-화학요법의 적용 후 직장암의 생존율이 약 80% 정도로 호전된다고 보고하고 있다.^{7,17} 본원의 경우 국소 진행된 직장암에서 수술전 방사선-화학요법 및 근치적 절제술을 병행한 환자들의 5년 생존율이 77.6%로 수술만 시행한 군의 5년 생존율 73.2%와 비슷한 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 각 환자군의 병기별 생존율의 비교에서 Stage I과 Stage II의 생존율은 양군 서로 비슷하거나, 오히려 방사선군이 대조군에 비해 좋은 결과를 보였으나 Stage III인 경우에는 방사선군에서 다소 낮은 생존율을 보였다. 이는 수술전 방사선-화학요법으로 종양의 크기 및 장막 침습 정도가 호전되거나 완전관해를 보인 경우에 국소 재발율이 감소하고 생존율의 증가한다고 보고한 다른 연구의 결과와 비슷하다.¹⁷⁻¹⁹ 향후 직장암의 수술전 방사선 화학 요법에 대한 효과의 검증을 위해 대규모의 무작위 추출에 의한 환자-대조군 간의 비교 연구뿐만 아니라 병기 감소나 완전관해를 유도할 수 있는 효과적인 방사선-화학요법의 개발을 위한 연구도 필요할 것으로 생각한다.

방사선-화학요법의 독성은 화학요법의 사용 약제와 용법, 방사선의 조사 방법에 따라 다르게 나타나며, 3등급 이상의 독성은 1~48%로 다양하게 보고되나 이제까지의 많은 연구에서 비교적 안전한 방법으로 여겨졌다.^{12,16,29} 본원의 경우 독성은 방사선 장염과 직장염이 대부분을 차지하였으며 환자들은 주로 설사, 후중감을 호소하였다. 방사선 장염을 보였던 환자 중 1명(1.2%)은 방사선-화학요법 후 다량의 설사를 동반한 패혈증으로 진전되어 사망하여 향후 방사선-화학요법을 적용할 경우에 좀 더 세심한 주의가 필요할 것으로 생각한다. 수술 후 합병증으로는 창상 파열과 장마비가 많았으며 문합부 누출은 항문괄약근 보존술을 시행한 환자에서 경직장 절제술을 제외한 41명 중 3명(7.3%)이었다.

결 론

국소 진행된 직장암 환자에서 수술전 방사선 화학 요법을 시행을 통하여 비교적 만족할 만한 근치적 절제술을 얻었으며 항문괄약근 보존율은 51.2%, 완전관해는 7.3%였다. 평균 27.3개월 추적 관찰하여 국소 재발은 6예(9.4%)였으며 생존율 분석에서 전체 5년 생존율이 74.2%로 절제 가능하다고 판단되어 수술만 시행한 군의 73.2%와 비슷한 결과를 보였으며 병기별 생존율은 국소 진행

된 직장암에서도 수술전 방사선-화학요법의 적용 후 조직병리검사에 의한 병기에 따라 생존율이 결정되며 완전관해 및 병기감소로 판정되는 경우에 생존율 향상이 기대된다.

REFERENCE

- Pihl E, Hughes ESR, McDermot FT, Milne BJ, Price AB. Disease free survival and recurrence after resection of colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1981;16:333-41.
- Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ Jr, Pemberton JH, et al. Pattern of recurrence after curative resection of carcinoma of colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:27-32.
- Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;181:335-46.
- Cecil TD, Sexton R, Moran BJ, Heald RJ. Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1145-50.
- Cedermark B, Johnsson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short-term radiotherapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer* 1995;75:2269-75.
- Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996;3:423-30.
- Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Bucholz DJ, Cleary KR, DuBrow RA, et al. Preoperative infusional chemoradiotherapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1025-9.
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
- Pacelli F, DiGiorgio A, Papa V, Tortorelli AP, Covino M, Ratto C, et al. Preoperative radiotherapy combined with intraoperative radiotherapy improve results of total mesorectal excision in patients with T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:170-9.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven: 2002.
- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:553-9.
- 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.
- Freyer G, Bossard N, Romestaing P, Mornex F, Chapet O, Trill-Lenoir V, et al. Addition of oxaliplatin to continuous

- fluorouracil, l-folinic acid, and concomitant radiotherapy in rectal cancer: the Lyon R 97-03 phase I trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2433-8.
14. Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Song KS, Yoon WH. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;54:403-8.
 15. Mehta VK, Cho C, Ford JM, Jambalos C, Poen J, Koong A, et al. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;55:132-7.
 16. Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose Leucovorin and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:515-22.
 17. 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.
 18. Garcia-Aguilar J, de Anda EH, 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.
 19. Brown CL, Tement CA, Thorson AG, Christensen MA, Blatchford GJ, Shashidharan M, et al. Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1189-93.
 20. Nicholls RJ, Galloway DJ, Mason AY, Boyle P. Clinical local staging of rectal cancer. *Br J Surg* 1985;72(Suppl):S51-2.
 21. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997;35:457-85.
 22. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:770-5.
 23. Adams DR, Blatchford GJ, Lin KM, Tement CA, Thorson AG, Christensen MA. Use of preoperative ultrasound staging for treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:159-66.
 24. Marone P, Petruccio F, de Bellis M, Battista Rossi G, Tempesta A. Role of endoscopic ultrasonography in the staging of rectal cancer: a retrospective study on 63 patients. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:420-4.
 25. Tempero M, Brand R, Holdeman K, Matamoros A. New imaging techniques in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1995;22:448-71.
 26. 나목찬, 김재황, 심민철, 권평보. 직장암에서 술 전 방사선-화학 요법의 효과. *대한외과학회지* 1997;52:58-65.
 27. Allal AS, Bieri S, Pelloni A, Spataro V, Anchisi S, Ambrosetti P, et al. Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 2000;82:1131-7.
 28. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1027-38.
 29. Pucciarelli S, Friso ML, Toppan P, Fornasiero A, Carnio S, Marchiori E, et al. Preoperative combined radiotherapy and chemotherapy for middle and lower rectal cancer: preliminary results. *Ann Surg Oncol* 2000;7:38-44.