

국소 진행된 직장암의 수술 전 화학방사선 요법 치료 후 종양반응 분석: 종양체적 변화와 병리조직학적 병기하강과의 상관관계 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실, 종양내과², 국립암센터 양성자치료센터¹

김남규 · 표홍렬¹ · 백승혁 · 이강영 · 손승국 · 조장환 · 라선영² · 정현철²

Analysis of Criteria for Tumor Response after Preoperative Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Correlation between Tumor Volume Reduction and Histopathologic Downstaging

Nam Kyu Kim, M.D., Hong Ryull Pyo,¹ Seung Hyuk Baik, M.D., Kang Young Lee, M.D., Seung Kook Sohn, M.D., Chang Hwan Cho, M.D., Sun Young Rha,² Hyun Chul Chung,²

Department of Surgery, ²Medical Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ¹National Cancer Center, Proton Therapy Center, Ilsan, Korea

Purpose: Preoperative chemoradiation treatment (CCRT) for locally advanced rectal cancer has been known to be safe and effective. The aim of study is to find any correlation between tumor volume reduction and histopathologic downstaging in locally advanced rectal cancer by preoperative CCRT. **Methods:** A total of 16 patients of rectal cancer were selected. They had been T3,4 N (+) preoperatively staged by using a transrectal ultrasonography and pelvic MRI. Radiation was given, a total of 5,040 cGy over 5 weeks, and systemic chemotherapy was also given 5 FU 450 mg/m² and leucovorin 20 mg/m² concurrently intravenously during the first and the fifth week of CCRT. Surgery was done 4~6 weeks after completion of CCRT. A 3D CT image was obtained with AcQsim PQ 5000 3D (Philips, USA). Tumor volume was measured before and after CCRT. **Results:** The type of operative procedures were abdominoperineal resection 7, low anterior resection 5, coloanal anastomosis 3 and Hartmann operation 1. Volume reduction was ranged from 14.6% to 84.4%. Over

a 50% tumor volume reductions were in 9 patients (56.2%). Pathologic complete remission was observed in 2 patients (12.5%), who showed 72% and 58.5% tumor volume reductions. Patients showing pT and/or pN downstaging patients (N=9) had a 55.9% tumor reductions (14.6~84.4%), and patients showing no pT and/or pN downstaging (N=7) had 51.8% volume reduction (24.7~79%). **Conclusions:** Preoperative CCRT has been thought to be able to decrease tumor size and volume and to increase respectability. However, among our 9 patients who showed over 50% tumor volume reductions, 3 patients did not show any T and N downstaging, which is really important for long-term oncologic outcomes. **J Korean Soc Coloproctol 2004;20:296-302**

Key Words: Preoperative chemoradiation, Rectal cancer, Tumor volume reduction, Pathologic downstaging
수술 전 화학방사선 요법, 직장암, 종양용적 변화, 병기 하강

서 론

국소 진행된 직장암에서 수술 전 화학방사선요법 목적은 근치적 절제율을 향상시키고 항문 괄약근을 포함한 주변 장기 보존하기 위해서이며, 궁극적으로는 국소 및 전신 재발률을 감소시켜 생존율을 향상시키는 것에 있다고 할 수 있다. 보고자에 따라 차이는 있으나 종양의 치료 반응률은 60~70%에 달하는 것으로 보고되고 있다. 이중 10~20%에서는 종양의 완전 관

접수: 2004년 6월 17일, 승인: 2004년 10월 4일
책임저자: 김남규, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과
Tel: 02-361-5540, Fax: 02-313-8289
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr

이 논문의 요지는 2003년 11월 29일 대한대장항문학회 추계학술대회에서 발표되었음.
이 연구는 2002년 보건복지부 보건의료기술연구개발사업 연구비로 진행되었음.

Received June 17, 2004, Accepted October 4, 2004
Correspondence to: Nam Kyu Kim, Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.
Tel: +82-2-361-5540, Fax: +82-2-313-8289
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr

해(complete remission)을 보고하고 있다.^{1,4} 수술 전 화학방사선요법의 치료는 종양의 병기하강과 관계 있다고 할 수 있다. 종양의 치료반응(tumor response) 과 임상적 예후와의 상관관계는 아직 논란의 여지가 있으나 종양 반응이 좋을수록 예후가 좋다는 보고가 많다.^{1,5-7} 종양반응은 임상적 반응과 병리학적 반응으로 구분지어서 생각할 수 있는데 임상적 반응은 직장수지 검사상 종괴가 고정되었던 것이 가동화되고 종양의 크기가 감소한 것을 기준으로 평가하고 병리학적 반응은 종양의 T 및 N 병기를 가지고 평가한다. 종양의 크기나 용적은 현격히 감소하였음에도 주변의 직장간막의 림프절은 그대로 암 양성인 경우가 많고 종양 자체의 크기는 현저히 감소하고 종괴 자체가 가동화되었어도 그대로 T3 인 경우가 종종 있다. 치료반응의 임상적 평가의 기준이 수술 후 병리 조직학적 종양 반응평가와 많이 다를 수 있다는 것을 많이 보고하였다. 더구나 현격한 종괴의 감소 및 종양의 가동화에도 불구하고 조직학적인 병기 하강이 전혀 없는 종양이 관찰되고 있다. 본 연구의 목적은 수술 전 화학방사선요법의 치료 효과와 종양반응을 임상적인 평가의 기준인 종양의 객관적인 종양 체적 계측과 수술 후 병리 조직학적인 결과와 상호 연관 관계가 있는지 알아보려고 하였다. 전향적으로 국소 진행된 직장암을 대상으로 화학 방사선요법 전과 후의 종양의 체적변화와 병리학적 소견 및 상관관계를 연구하고 치료 효과를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2002년 3월부터 2003년 7월까지 수술 전 직장 초음파와 MRI (자기공명 영상) 병기 결정으로 T3,4 N1 이상의 직장벽에 고정된 직장암 환자 16명을 대상으로 전향적으로 조사하였다. 방사선 조사는 5주간 5,040 cGy (매주 1.8 Gy×5 days) 시행하였는데 10 MV의 선형가속기를 이용하여 4대문대항 조사영역을 이용하여 치료하였고 이때 전후방 조사영역은 골반 림프절을 포함하기 위하여 골반골 안쪽연에서 2 cm 여유를 두고 잡았으며 조사영역의 상연은 L5/S1 연결부로 하였고 하연은 원위부 종양인 경우에 항문연, 혹은 종양에서 3 cm 여유를 두고 잡았다. 양측면 조사영역은 내골반 림프절이 포함되는 범위로 구성하였다. 방사선 치료 첫 5일간과 마지막 3일간에 5 Fluorouracil 450 mg/m²와 leucovorin 20 mg/m²을 경정맥 주사하였으며 방사선 및 항암 약물치료 종료 후 4내지 6주 후에 수

술을 시행하였다. 종양의 용적 변화를 측정하기 위하여 화학방사선 요법 전과 후에 3 Dimensional CT (전산화단층 촬영술) 촬영을 시행하였다. 기계는 AcQsimPQ 5000 3D (Philips, USA)를 사용하였으며 촬영된 CT image를 3차원 재구성한 다음 CT image상 종양을 MRI 소견을 참고하여 수작업으로 drawing AcQplan software를 이용하여 종양의 체적을 측정하였다. 화학방사선 요법 전과 치료 종료 4주 후 종양의 용적을 측정하였다. 수술 후 병리조직학적인 검사결과와 상호 비교하였다.

결 과

1) 수술 방법 및 수술소견

남녀 각각 13명, 3명이었으며 평균 나이는 51.5세 (51.5±10.5)였다.

복회음 절제술 7예(44%), 저위전방 절제술 5예(32%), 초저위 전방절제술 및 대장항문 문합술 3예(18%), 하트만 수술 1예(6%) 등이었다.

2) 합병증

방사선 피부염이 7예, 혈액학적인 합병증 14예(호중성 백혈구 감소증 grade III 13예, grade II 1예, grade III diarrhea 8 예, 좌골항문농양 1예, 장 폐쇄증 1예, 문합부 누출 1예 등이 있었다(Table 1).

3) 3 Dimensional CT tumor volumetric analysis

종양 체적 감소율은 14.6%에서 84.4%을 보였다. 체적의 50% 이상의 감소에는 9예(56.2%)에서 관찰되었다. 병리 조직학적 병기하강률은 완전 완화(병리 조직학적으로 잔존 암세포가 관찰이 안 된 경우)는 2예(12.5%)였다. 이 경우도 종양 체적 감소율이 각 72%,

Table 1. Complication during CCRT* and postoperative periods

Complications	No
Radiation dermatitis	7
Hematologic toxicity	
Neutropenia G3	13
Neutropenia G2	1
Diarrhea G3	8
Ischioanal abscess	1
Intestinal obstruction	1
Anastomotic leakage	1

*CCRT = concurrent chemoradiation treatment.

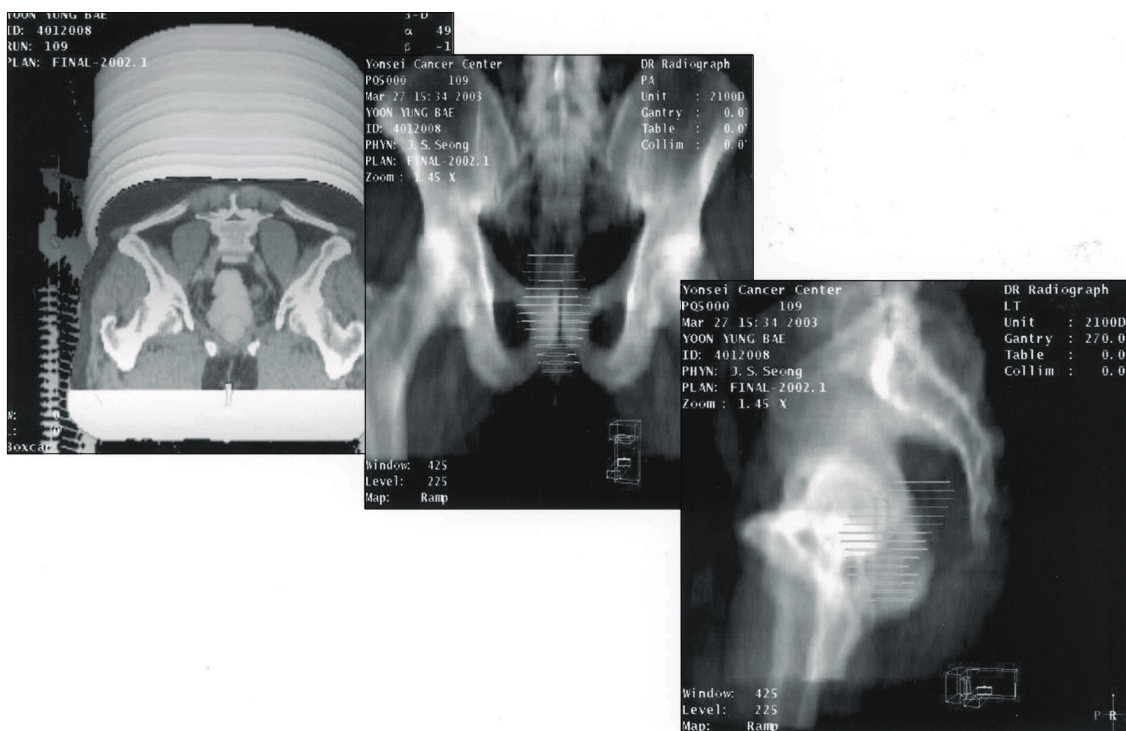


Fig. 1. 3 Dimensional CT tumor volumetric analysis; tomur volume was 108 cc before chemoradiation therapy.

Table 2. Correlation between 3 dimensional CT tumor volumetric analysis and pathologic stage

Case No.	Tumor volume			Stage			
	preCCRT	PostCCRT	Reduction rate	T		N	
	(cc)	(cc)	(%)	Pre-	Post-	Pre-	Post-
1	73.5	27.5	62.6	T4	T3	N1	N0
2	121	33.9	72	T4	T0	N1	N0
3	146.9	91.9	37.4	T3	T0	N2	N2
4	165.7	55.7	66.4	T3	T3	N2	N0
5	55.6	47.5	14.6	T3	T3	N1	N0
6	102.5	57.5	43.9	T3	T3	N2	N1
7	218.1	34.1	84.4	T3	T3	N2	N0
8	49.9	20.7	58.5	T3	T0	N1	N0
9	85	30.6	64	T4	T3	N1	N1
10	129.8	41.5	68	T3	T3	N2	N2
11	89.3	29.9	66.5	T3	T3	N2	N2
12	100.9	60.9	39.6	T3	T3	N2	N2
13	106.7	60.3	43.5	T3	T3	N2	N2
14	99.6	75	24.7	T3	T3	N1	N1
15	108	22.7	79	T3	T3	N1	N1
16	425.8	248.9	41.5	T3	T3	N2	N2

Pre- = pre CCRT transrectal and/or MR stage; Post- = Histopathologic stage of operative specimen; Case No. 2 and 8 showed complete histopathologic response

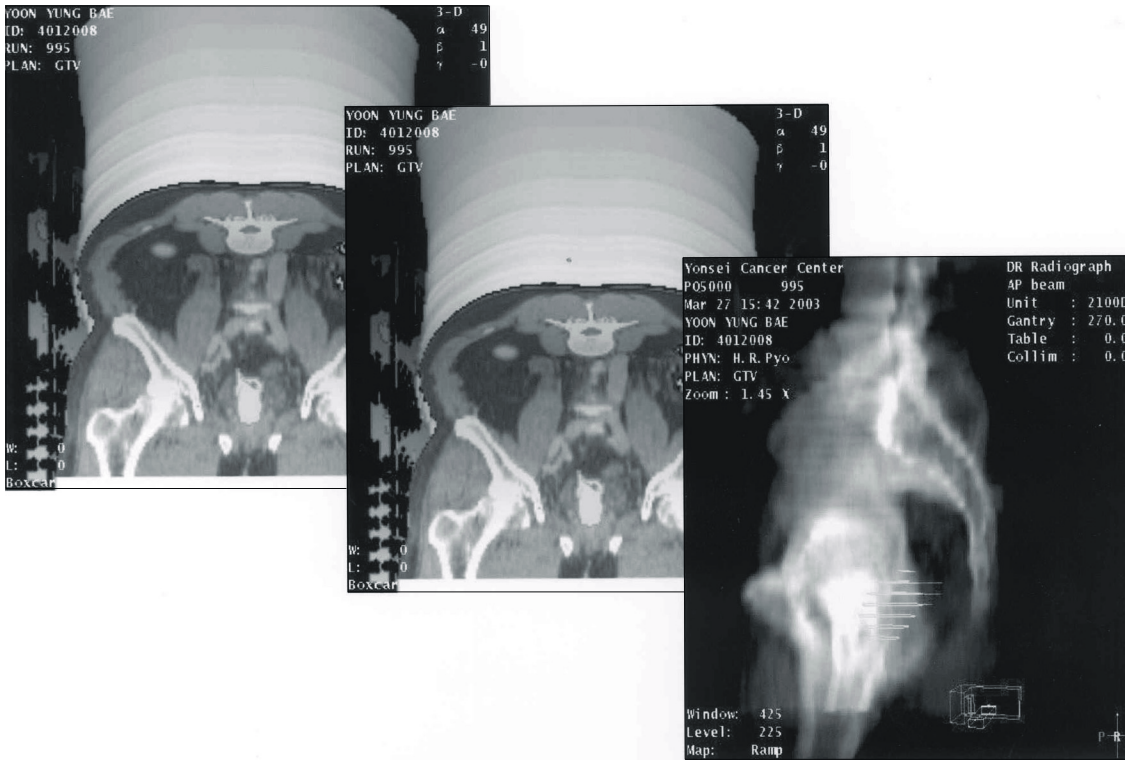


Fig. 2. 3 Dimensional CT tumor volumetric analysis; tumor volume was 22.7 cc after chemoradiation therapy.

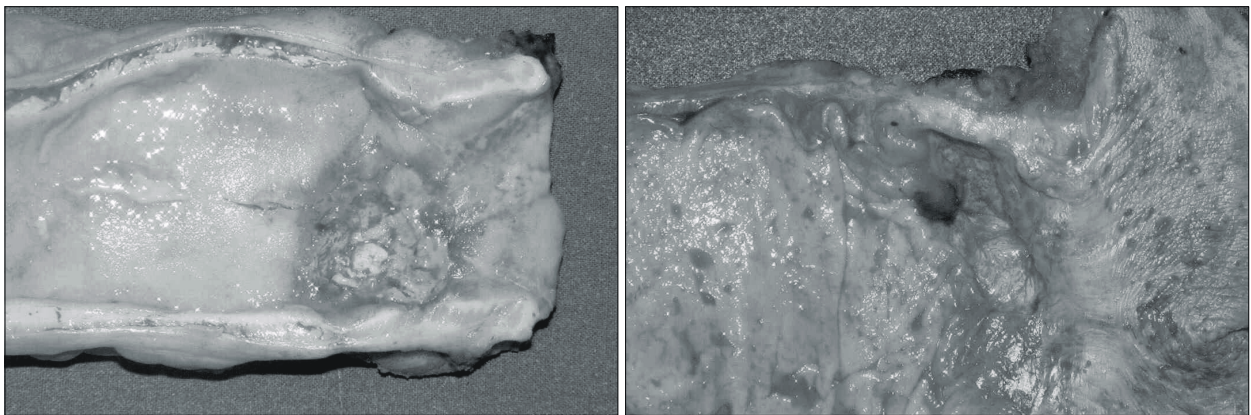


Fig. 3. Gross finding of resected specimen: there was no residual tumor and only fibrosis was found.

58.5%였는데 일부 측정된 종괴는 모두 조직학적으로 보이지 않은 환자 7명의 종양 체적 감소율은 평균 51.8% (24.7~79%)을 보였다(Table 2, Fig. 1, 2).

4) 병리조직학적 소견

16명 중 병리학적 pT, pN 병기 하강을 보인 예는 9명 (56.2%)이었다. 이중 병리학적 완전 관해(complete remission)가 2예(12.5%), pT와 pN 병기 모두 하강한 경우가 1예(6%), pT 병기만 하강한 경우는 2예(12.5%)였

다. pN 병기만 하강한 경우가 4예(24%)였다. pT와 pN 분류 모두 병기 하강을 보이지 않은 경우가 7예 (43.7%)였다. pT와 pN 병기 하강이 관찰되지 않은 7예도 종양의 체적 감소를 보였다. 각각 68%, 66.5%, 39.6%, 43.5%, 24.7%, 79%, 41.5% 등이었다(Table 2).

5) 재발

평균 추적 기간 1년 8개월 동안 3예가 재발하거나 병이 진행되었다. 1예는 다발성 폐전이, 1예는 다발성

간전이, 1에는 대동맥 주위 림프절 전이 및 복막 암 증으로 진행되었다. 3예 모두 종양의 현저한 체적 감소는 관찰되었으나 수술 후 T와 N 병기 하강을 보이지 않았다.

고 찰

수술 전 화학방사선요법 치료의 종양반응, 특히 병기하강에 영향을 주는 인자들은 여러 가지가 있는데 종양자체의 병기, 종양의 크기, 종양의 가동성, 직장벽의 침범한 정도(circumference of the rectal wall), 방사선 치료 조사량, 방사선치료와 수술까지의 시간, 이외 종양자체의 생물학적 특징, 즉 thymidylate synthase expression, p53 gene, BAX protein expression 등이다.⁸⁻¹⁰ 종양의 병기 하강 정도가 국소재발률과 무병 생존율에 중요한 영향을 미치는 임상 예후인자이다. 국소 진행된 직장암의 수술 전 종양의 반응정도가 예후를 예견한다는 보고가 많은데, 즉 종양 반응이 좋은 환자의 생존율이 높다는 보고가 많다.^{1,11-13} Berger 등⁵은 5년 생존율이 Dukes 0-A로 병기 하강된 예는 92%이며 Dukes B, C인 경우는 각각 67%, 26% 라고 보고하였다. 무병 생존율은 Dukes stage 0-A 87%, B 56%, C 28%로 보고되었다. Janjan 등¹도 수술 전 화학방사선요법치료를 반응이 좋은 군에서 생존율이 향상되는 것을 관찰하였다. 반응군이 무병생존율, 생존율이 각각 46개월, 47개월인데 치료반응이 없는 군은 각각 38개월, 41개월로 보고하였다. 종양의 병리학적 완화와 병기하강은 좋은 예후와 연관이 있어 정확한 종양반응에 따른 예후 판정을 위하여서는 객관적인 종양 반응의 기준 및 판단이 필요하다. 수술 전 화학 방사선요법 치료 시 병리학적 종양의 완전 소실은 3~30%로 보고 되고 있는데¹⁴ 수술 전 종양 반응정도의 판단은 직장 수지 검사, 직장경, 복부 컴퓨터 단층 촬영, 직장 초음파 및 조직 생검 등으로 확인한다.

종양의 치료반응을 일정한 기준으로 측정한 Mandard 등¹⁴은 식도암을 대상으로 방사선 및 항암 약물병합 치료 후 종양 반응을 TRG (tumor Regression Grade) 5등급으로 분류하였다. 이는 남아 있는 종양조직 대비 섬유조직의 양의 비로 분류하였다. TRG 1은 종양세포의 완전 소실된 경우, TRG 2 섬유조직이 주되며 드물게 종양세포가 관찰되는 경우, TRG 3는 섬유조직이 종양세포보다 많은 경우, TRG 4는 잔존 암세포가 보다 많은 경우, TRG 5는 거의 섬유조직은 없고 암세포만 관찰된 경우로 분류하였다. TRG 2와 3는 섬유조직

이 50% 넘고, 암세포는 작은 부분만 보이는 경우이며 TGR 4와 5는 섬유조직은 적어 거의 방사선 치료 반응을 보이지 않는 경우이다. Dworak 등¹⁵은 수술 전 화학방사선요법 후 조직의 변화를 tumor mass, fibrotic change, irradiation vasculopathy, peritumorous inflammatory reaction 등을 기준으로 grade 0 (종양 무반응)에서 grade 4 (잔존 암세포 없음) 등으로 구분하였다.

Chau I 등¹⁶은 5 FU와 Mitomycin C를 사용한 항암 치료와 방사선치료를 병합하여 치료한 후 종양반응을 조사 하였는데 방사선 영상 상 종양의 완전 소실을 complete response, 종양의 체적의 50% 이상 감소를 partial response, 종양체적 50% 미만으로 감소하거나 새로운 병변 없이 25% 이상 종양체적이 증가한 경우를 Stable lesion, 종양의 체적이 25% 이상 증가하고 새로운 병변의 출현 등일 때를 progressive lesion으로 분류하여 관찰한 결과 complete response 16.7%, partial response 63.9%, stable lesion 13.9%, progressive lesion 5.6% 등으로 보고하였다.

이상과 같이 종양의 치료 반응에 대한 분류로서, 병리 조직학적 분류 혹은 방사선 영상 진단 분류 등이 있는데 종양의 체적변화를 정확히 측정하여 조직학적인 소견과 상호 비교한 연구는 빈약한 실정이다. 최근에는 Kim 등¹⁷이 78명의 직장암 환자를 대상으로 MR volumetry로 종양 체적을 측정한 다음 수술 후 histologic parameter로 상호 비교 분석하였다. 화학방사선요법 치료 전의 종양의 평균 체적은 21.1 cc, 치료 후는 6.5 cc였다. 종양 체적의 감소는 Dworak grade에 비례하였다고 보고하였다. 즉 grade I은 58.8%, grade II는 66.1%, grade III와 IV는 73.9%로 통계적으로 의미있게 상호 상관관계 있음을 관찰하였다. 이는 종양 체적의 감소는 곧 병리조직학적 병기 하강과 비례한다는 관찰인데 본 연구 결과와는 다른 관찰 결과를 보였다. 종양 체적의 측정 방법의 차이 때문 일수도 있으나 본 연구에서는 종양의 체적의 변화만을 기준으로 하였을 때 병리학적 T와 N 병기하강이 비례하지 않는 것이 관찰되었다.

Onaitis 등⁶은 국소 진행된 141명의 직장암 환자를 대상으로 수술 전 화학방사선요법을 시행하였는데 34명의 병리학적 T0 종양 중(pT0) 13%에서 주위 림프절 전이가 확인되었다. Stein 등¹⁸은 종양의 치료반응은 33명을 대상으로 한 경우 T 병기만 하강한 경우가 43~58%, N 병기만 하강한 경우가 67~78%, 완전 관해가 14~21%로 보고하였다. 본 연구 결과에서도 현저한 종양의 크기 및 용적 감소를 보인 경우에도 T와 N 병

기 하강이 안 된 경우가 관찰되므로 임상 종양 반응 기준으로 치료반응 기준을 삼으면 안 된다고 생각한다. 이런 이유 때문이라도 임상적 종양의 크기 감소를 가지고 국소절제만 하는 국소 치료법은 재발의 위험이 높다고 생각한다. 완전 소실된 직장암을 국소 절제함으로써 확대수술을 피하고 항문 괄약근 보존도 되는 장점이 있으나 아직 종양학적 관점에서는 논란이 많다.^{19,21} 종양의 체적 변화만을 기준으로 하여 수술방법을 선택한다면 적절한 치료선택이 아닐 수 있다는 것이다. Hiotis S 등¹²은 방사선 및 항암 약물 병합 치료 후 직장수직검사나 직장경으로 종양이 축지되지 않는다 하더라도 조직학적으로 지속적인 종양 존재 혹은 림프절 전이 상태가 있는 상태임을 관찰하였다. 따라서 저자들은 임상적 종양의 소실(clinical complete response)이라도 반드시 수술해야 한다고 주장하였다. 이 사실은 본 연구 결과와 일치한다. 많은 예에서 종양 용적의 현저한 감소가 관찰되었으나 조직학적으로는 T와 N 병기 하강이 없는 예가 많았다는 것은 이러한 사실을 뒷받침하는 것이다.

Medich 등²²은 국소 진행된 직장암에서 수술 전 방사선 및 항암 약물 치료 후 종양의 반응을 관찰 시 T 병기하강, 종양의 크기 감소 등이 pN 상태를 예측할 수 있는 것이 아니라고 보고하였다. 즉 pT1 혹은 pT2에서 41%, pT3에서 45%에서 pN 양성으로 관찰이 되었다. 이는 T 병기 하강이 되어도 반수 정도가 림프절에 암 양성이다란 사실이고 따라서 종양의 크기 감소 등으로 국소 절제만 하는 것은 위험한 일이라고 강조하였다. 종양의 크기나 용적 감소는 방사선의 물리학적 효과로 생각할 수 있다.

직장암에 대한 수술 전 화학방사선요법 치료 시 적절한 병기하강은 환자의 예후와 밀접한 관계가 있다는 사실은 이미 잘 알려져 있다.²³⁻²⁶ 이러한 종양반응에 대한 기준을 명확히 한 다음 환자 예후의 분류도 해야 하고 적절한 수술적 치료 방법도 제시될 수 있을 것이다. 종양 용적의 감소뿐 아니라 T와 N 병기 하강을 시킬 수 있는 새로운 항암제 및 고량의 방사선 치료, 방사선민감제(Radiosensitizer)의 개발, 종양 자체의 분자 생물학적 특징 등을 규명해야 할 것이다.

결 론

국소 진행된 직장암에서 수술 전 화학방사선요법 치료를 통하여 종양의 크기나 체적의 감소, 병기 하강 등이 관찰되었다. 그러나 종양의 체적 감소를 보이는

직장암의 경우에도 50%에서 수술 후 병리학적 T와 N 병기 하강 소견을 보이지 않았다. 따라서 종괴 크기의 감소 및 가동성 등 임상적 판단이 환자 예후를 예측하는 데는 부정확하다고 할 수 있다. 종양 체적의 감소로 근치적 절제율은 향상되더라도 실제 환자의 암 치료 효과인 병리조직학적 병기 하강이 이루어지지 않는 경우가 많았다.

REFERENCES

1. Janjan N, Crane C, Feig BW, Clearly K, Dubrow R, Curley S, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107-12.
2. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dcibrow 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.
3. Valentini V, Coco C, Cellini N, Piccicocchi A, Genovesi D, Mantini G, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1067-75.
4. 정지은, 김갑태, 정을삼. 국소 진행성 직장암에서 수술 전 항암약물 및 방사선 병행 치료의 효과 및 수술 후 이환율에 미치는 영향. *대장항문학회지* 2001;17:324-31.
5. Berger C, de Muret A, Garaud P, Chapets S, Bourlier P, Reynaud-Bougnoux A, et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:619-27.
6. Onaitis MW, Noone RB, Fields R, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Complete Response to Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001;8:801-6.
7. Onaitis MW, Noone RB, Fields R, 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.
8. Adell G, Sun XF, Stal O, Klintonberg C, Sjudahl R, Nordenskjold B. p53 status: An indicator for the effect of preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51:169-74.
9. Lenz HJ, Hayashi K, Salonga D, Danenberg KD, Danenberg PV, Metzger R, et al. p53 point mutation and thymidylate synthase messenger RNA levels in disseminated colorectal cancer: An analysis of response and survival. *Clin Cancer Res* 1998;4:1243-50.
10. Tannapfel A, Nusslein S, Fietkau R, Katalinic A, Kockerling

- F, Wittekind C. Apoptosis, proliferation, bax, bcl-2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:585-91.
11. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattini A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A longterm analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:664-74.
 12. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:131-6.
 13. Kim NK, Lee KY, Sohn SK, Cho CH, Seong JS, Chung HC, et al. Preoperative chemoradiation and total mesorectal excision for localized advanced rectal cancer: Clinical outcomes according to pathologic T and N stage. *Proceedings of the ASCRS*; 2004 May 8-13; Dallas, USA.
 14. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 1994;73:2680-6.
 15. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.
 16. Chau I, Allen M, Cunnubgham D, Tait D, Brown G, Hill M, et al. Neoadjuvant systemic fluorouracil and mitomycin C prior to synchronous chemoradiation is an effective strategy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1017-24.
 17. Kim YH, Kim TH, Kim DY, Jung KH, Chang HJ, Jeong SY, et al. MR volumetric evaluation for resectable rectal cancer with preoperative concurrent chemoradiotherapy: correlation with histologic parameters. *Proceedings of the 9th Congress of the Asian Federation of Coloproctology*; 2003 Nov 27-28; Seoul, Korea.
 18. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR, Rose DG, Isenberg GA, Goldstein SD, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003;46:448-53.
 19. Vauthey JN, March RW, Zlotecki RA, Abdalla EK, Solorzano CC, Bray EJ, et al. Recent advances in the treatment and outcome of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 1999; 229:745-54.
 20. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro Ujr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH Jr, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1087-96.
 21. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Feliciotti F. Transanal endoscopic microsurgical excision of irradiated and non-irradiated rectal cancer: a 5 year experience. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:249-56.
 22. Medich D, McGinty J, Parda D, Karlovits S, Davis C, Caushaj P. et al. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma pathologic findings and clinical implications. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1123-28.
 23. Bozetti F, Baratti D, Andreola S, Zucali R, Schiaro M, Spinelli P, et al. Preoperative radiation therapy for T2-T3 cancers of the middle-low rectum. *Cancer* 1999;86:398-404.
 24. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Saltz L, Guillem JG, Party PB, et al. Preoperative 5 FU, low dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:289-95.
 25. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1025-9.
 26. Bozzetti F, Andreola S, Baratti D, Mariani L, Stani SC, Valvo F, et al. Preoperative chemoradiation in patients with resectable rectal cancer: results on tumor response. *Ann Surg Oncol* 2002;9:444-9.