

진행된 직장암에서 수술 전 화학 방사선 요법 후 전직장간막절제술의 임상적 고찰: 병리학적 T 병기와 N 병기하강에 따른 임상 결과 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹방사선종양학과, ²종양내과

김남규 · 백승혁 · 이강영 · 손승국 · 조장환 · 민진식 · 성진실¹ · 정현철² · 라선영²

Preoperative Chemoradiation Followed by Total Mesorectal Excision for Locally Advanced Rectal Cancer: Oncologic Outcomes According to Pathologic T and N Stage

Nam Kyu Kim, M.D., Seung Hyuk Baik, M.D., Kang Young Lee, M.D., Seung Kook Sohn, M.D., Chang Hwan Cho, M.D., Jin Sik Min, M.D., Jin Sil Seong, M.D.¹, Hyun Chul Chung, M.D.² and Sun Young Rha, M.D.²

Purpose: Tumor response of patients with locally advanced rectal cancer after chemoradiation showed 60~70% of tumor volume reduction and T and N downstaging. Curative resection with total mesorectal excision should be followed for good oncologic outcomes. This study was designed to analyze the oncologic outcomes in patients who received preoperative chemoradiation followed by total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer according to pathologic T and N stage.

Methods: Total 108 patients with locally advanced rectal cancer treated between 1989 and 2000. All patients were analyzed retrospectively and staged as T3, 4 N (+) by transrectal ultrasonography and pelvic MRI. All patients received a 5,040 cGy of radiation over 5 weeks and systemic intravenous bolus chemotherapy 5 FU 450 mg/m² and leucovorin 20 mg/m² for 5 days was given during first and fifth weeks of radiation treatment, followed four to six weeks later by radical surgery.

Results: Among 108 patients there were 74 males and 34 females. Mean age was 54.4 years in male and 52.3 years in female. Mean follow up periods was 41.3 months. Complete follow up was in 96.4% of patients. Curative resection was done in 90 patients (83.3%). The most common

type of surgery was low anterior resection in 40 (44.4%) and unresectable patients in 10 (9.3%). Postoperative morbidities were wound infection (n=10, 9.2%), anastomotic leakage (n=2, 1.9%), and anastomotic stricture (n=1, 0.9%). After chemoradiation, tumor stage were as follows: pathologic complete remission was in 7 (6.5%), pT1, T2 N0 (stage I) was in 21 (19.4%), T3N0 (stage II) was in 28 (25.9%) and T3 N (+) (stage III) was in 34 (31.5%). The rate of local recurrence was 10.7% in stage II and 20.6% in stage III. Systemic recurrence was 21.4% in stage II and 47.1% in stage III. 5 year survival rate according to T stage was T0 (100%), T1 (100%), T2 (79.5%), T3 (43.7%), T4 (33.3%) (p=0.0088). According to N stage, N (-)(72.0%) and N (+) (35.7%)(p=0.002). Among T3 patients, 5 year survival rate was N (-)(58.2%) vs. N (+)(32.0%)(P=0.0228).

Conclusion: Preoperative chemoradiation followed by total mesorectal excision downstaged locally advanced rectal cancer and showed high resectability. Clinical outcomes correlated with pathologic T and N downstaging. Patients who did not show pathologic T and N downstaging showed high local and systemic failure and poor prognosis. (J Korean Surg Soc 2005;68:218-223)

Key Words: Rectal cancer, Preoperative chemoradiation, Total mesorectal excision, Downstaging

중심 단어: 직장암, 수술 전 화학방사선요법, 전직장간막절제술, 병기하강

Departments of Surgery, ¹Radiation Oncology, ²Medical Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

국소적으로 진행된 직장암의 수술적 치료에는 아직 많은 어려움이 있으며 20%에서 30%의 환자에서는 여러 종류의 치료에도 불구하고 골반강내 절제가 어려운 재발이 발생하는 것으로 보고되고 있다.(1,2) 이러한 국소 재발을 방지하기 위하여 전직장간막절제술(Total Mesorectal Excision) 이나 측방 골반강 림프절 광청술의 개념이 도입되었다.(3-5)

책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5562, Fax: 02-313-8289
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2004년 8월 11일, 게재승인일 : 2005년 1월 4일
보건 복지부 2002년 보건 의료기술 연구개발사업 연구비 지원으로 이루어짐(과제고유번호:02-PJ1-PG10-20802-0011).

T3, T4 병기의 경우와 전이된 림프절이 있는 경우엔 수술 치료 한 가지만으로는 높은 국소 재발과 전신 재발이 발생하며 불량한 생존율을 나타낸다. 이러한 이유로 진행된 직장암에서 수술 전 화학방사선요법이 선호되고 있으며 수술 전 화학방사선요법 후 종양의 병리학적 완전 관해는 0%에서 44%까지 보고되고 있다.(6,7)

전직장간막절제술은 국소 진행된 직장암의 치료로서 아주 적합하며 환자의 수술 후 삶의 질도 다른 수술 술식에 비해 매우 좋다. 전직장 간막 절제술은 직장과 직장 고유근막으로 싸여 있는 직장 간막을 적절한 원위부 절제연과 측방 절제연을 확보하여 일괄 절제하는 것을 의미한다.(3-5) 근치적 절제가 가능했던 직장암에서 전직장간막절제술을 시행한 후 발생한 국소 재발은 대부분의 연구에서 낮게 보고되고 있으며 MacFarlane 등(3)과 Enker 등(4)은 근치적 직장간막전절제술 후 국소 재발을 10% 이하로 보고하였다. 그러므로 최근에 이르러 국소 진행된 직장암에서 수술 전 화학 방사선 요법과 전직장간막절제술은 치료의 표준으로 받아들여지고 있다.

이 연구의 목적은 국소 진행된 직장암 환자에서 수술 전 화학 방사선 요법과 전직장간막 절제술을 실시한 환자에서 치료 전 병기에 비해 병기 하강의 정도에 따른 종양학적 임상결과를 분석하는 데 있다.

방 법

1989년 1월부터 2000년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 외과에서 국소 진행된 직장암으로 수술 전 화학방사선요법과 근치적 수술을 받은 108명을 대상으로 하였다. 남자 환자는 74명(68.5%), 여자 환자는 34명(31.5%)이었다. 평균 나이는 남자 환자인 경우 54.4±12세였고 여자 환자인 경우는 52.3±12세였다. 국소 진행된 직장암은 직장 초음파검사와 골반강 MRI검사에서 종양이 직장벽을 침윤하고 있는 소견이 관찰되거나 직장 간막에 전이가 의심되는 림프절이 관찰된 경우로 정의하였다.(8-10) 본 연구에서는 직장수지검사에서 종양이 고정된 소견을 보이는 경우로 직장 초음파와 골반 MRI 검사에서 병기가 T3,4 N (+) 이상의 환자를 대상으로 하였다. 직장 초음파는 360도 회전식의 7.5 MHz 초음파 탐색자(Panasonic, Japan)를 사용하였으며 치료 전 직장 초음파에 의한 TNM 병기 결정은 Besson의 직장벽의 5개 층에 근거하였고(11) 원발 종양에 근접해서 직장 간막에서 발견되는 원형의 음영이 감소된 림프절을 전이 림프절로 하였다. 방사선조사는 5주 동안 25번에 나누어 4,500 cGy를 조사하였고(180 cGy/일, 5일/주) 종양 부위에 540 cGy를 추가로 조사하여 총 5,040 cGy를 조사하였다. 조사 범위의 상위 경계는 5번째 요추와 1번째 천추 사이의 면으로 하였고 하위 경계는 종양의 원위부 3 cm에서 5 cm으로 하였다. 장골 림프절을 조사 범위에 포함하기

위하여 후방 조사 범위는 진성 골반강의 1.5 cm 후방으로 하였다. 측방 조사 범위는 천추와 미골을 후방 경계로 하였고 폐쇄 림프절을 포함하기 위하여 대퇴골두를 전방경계로 하였다. 항암제치료는 5-FU (450 mg/m²)와 leucovorin (20 mg/m²)을 방사선 치료의 첫 주와 다섯번째 주에 정맥으로 주입하였고 수술 전 화학 방사선요법 중의 부작용 등을 분석하였다. 수술 전 화학방사선요법 후 4주에서 6주에 수술을 시행하였으며 수술 전 복부골반 CT와 MRI검사를 시행하여 직장암의 병기를 다시 평가하였다. 수술은 골반 자율신경을 보존하면서 전직장간막절제술을 시행하였다.

수술 후 병리조직검사를 통하여 International Union against/American Joint Committee on Cancer TNM staging system을 이용하여 병기를 결정하였다.

환자는 수술 후 2년간 3개월마다 추적 관찰을 하였고 3년째 이후에는 매 6개월마다 추적 관찰을 하였다. 추적 관찰 때 문진과 이학적검사가 이루어졌으며 CEA, 흉부 X-선검사, 복부골반 CT와 대장내시경검사를 계획에 따라 시행하였다. 재발은 국소재발과 전신재발로 구분하였고 매 추적 관찰 때 직장수지검사와 직장경 검사를 하였다. 통계 분석은 SPSS 11.0 version (standard version, SPSS Inc, Chicago, USA)를 이용하여 생존율 분석에 Kaplan-Meier 법을 시행하였으며 생존 곡선 비교는 Log-Rank test를 이용하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 보았다.

결 과

1) 환자의 특징과 수술

90예(83.3%)에서 근치적 절제가 이루어졌으며 8예(7.4%)에서 고식적 절제가 이루어졌다. 절제가 안 된 경우가 10예(9.3%)였다. 종양의 위치는 하부 직장이 55예(50.9%)로 가장 많았고, 중부 직장 41예(38.0%), 상부 직장 12예(11.1%) 순이었다. 수술 후 병리조직 검사상 완전 관해가 7예(6.5%)에서 관찰되었고 UICC TNM 병기상 1기(T0, T1, T2N0)는 21예(19.4%), 2기(T3N0)는 28예(25.9%), 3기(T2, T3 N1, N2)는 34예(31.5%), 4기는 8예(7.4%)였다. 4기 환자에서는 수술 전 화학방사선치료 중에도 종양이 진행되었다. 평균 추적 관찰 기간은 41.3개월(22~151.6개월)이었고 104예(96.3%)에서 완전한 추적 관찰이 이루어졌다(Table 1).

저위 전방 절제술을 40예(44.4%)에서 시행하였고 복회음 절제술은 34예(37.8%), Hartmann 수술은 13예(14.4%), 전골반장기 적출술은 3예(3.3%)에서 이루어졌다(Table 2).

2) 병기하강과 종양의 반응

수술 후 병리조직검사에 의해 병기를 조사하였다. pT 병기상 T0는 병리학적 완전 관해가 있었던 경우로서 7예(7.8%), T1은 2예(2.2%), T2는 21예(23.3%), T3는 60예(66.7%)였다. pN 병기상 N0는 56예(62.2%), N1/N2는 34(37.8%)였

Table 1. Patient characteristics

	No. (%)
Sex	
Male	74 (68.5)
Female	34 (31.5)
Tumor Level	
Upper	12 (11.1)
Middle	41 (38.0)
Lower	55 (50.9)
Curability	
Curative resection	90 (83.3)
Palliative resection	8 (7.4)
No resection	10 (9.3)
Pathologic stage	
Complete response	7 (6.5)
Stage I	21 (19.4)
Stage II	28 (25.9)
Stage III	34 (31.5)
Stage IV	8 (7.4)
Missing	10 (9.3)

Table 2. Type of surgery and morbidity (Curative resection, n=90)

Type of surgery	No. (%)
Low anterior resection	40 (44.4)
Abdominoperineal resection	34 (37.8)
Hartmann's procedure	13 (14.4)
Total pelvic exenteration	3 (3.3)
Morbidity	No. (%)
Wound infection	10 (9.2)
Anastomotic leakage	2 (1.9)
Intestinal obstruction	1 (0.9)
Intraabdominal abscess	1 (0.9)
Anastomotic stricture	1 (0.9)

다. T 병기 하강은 46예(51.1%)에서 관찰되었고 N 병기 하강은 56예(62.2%)에서 관찰되었다(Table 3).

3) 수술 후 합병증

수술 후 창상 감염은 10예(9.2%) 관찰되었고, 문합부 누출이 2예(1.9%), 장폐쇄 1예(0.9%), 복강 내 농양 1예(0.9%), 문합부 협착이 1예(0.9%) 관찰되었다(Table 2).

4) 재발

국소 재발은 1기에서 2예(9.5%), 2기에서 3예(10.7%), 3기

Table 3. Correlation of pT stage and pN stage (Curative resection, n=90)

	pN0 no. (%)	pN1~2 no. (%)	Total no. (%)
pT0	7 (7.8)	0 (0)	7 (7.8)
pT1	2 (2.2)	0 (0)	2 (2.2)
pT2	19 (21.1)	2 (2.2)	21 (23.3)
pT3	28 (31.1)	32 (32.6)	60 (66.7)
Total	56 (62.2)	34 (34.8)	90 (100)

Table 4. Pattern of recurrence according to TNM stage(Curative resection, n=90)

	Locoregional no. (%)	Systemic no. (%)	Combined no. (%)
CR (n=7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage I (n=21)	2 (9.5)	1 (4.8)	0 (0.0)
Stage II (n=28)	3 (10.7)	6 (24.1)	1 (3.6)
Stage III (n=34)	7 (20.6)	16 (47.1)	1 (2.9)
Total (n=90)	12 (13.3)	23 (25.6)	2 (2.2)

CR = complete response.

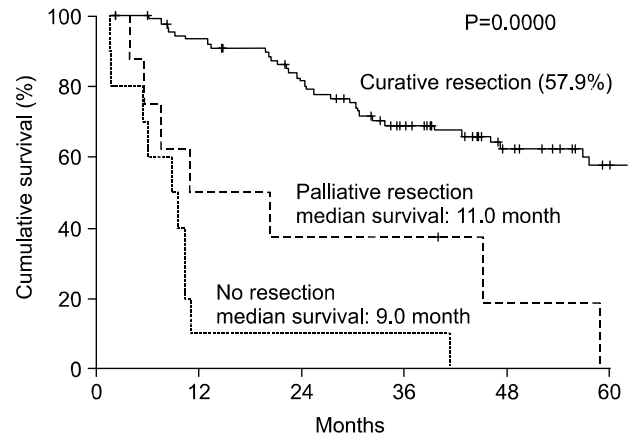


Fig. 1. Survival rates according to curability (n=108).

에서 7예(20.6%)가 관찰되었다. 전신 재발은 1기에서 1예(4.8%), 2기에서 6예(21.4%), 3기에서 16예(47.1%)가 관찰되었다. 전신 재발과 국소 재발이 동시에 있었던 경우는 2기에서 1예(3.6%), 3기에서 1예(2.9%)가 있었다(Table 4).

5) 생존율

절제가 가능했던 환자군의 5년 생존율은 52.5%였고 절제

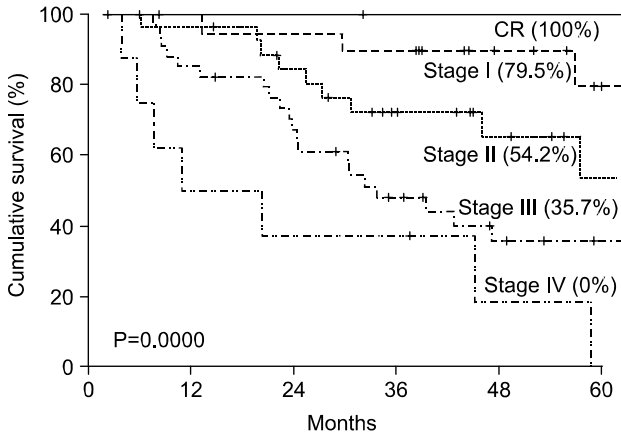


Fig. 2. Survival rate according to TNM stage (n=98).

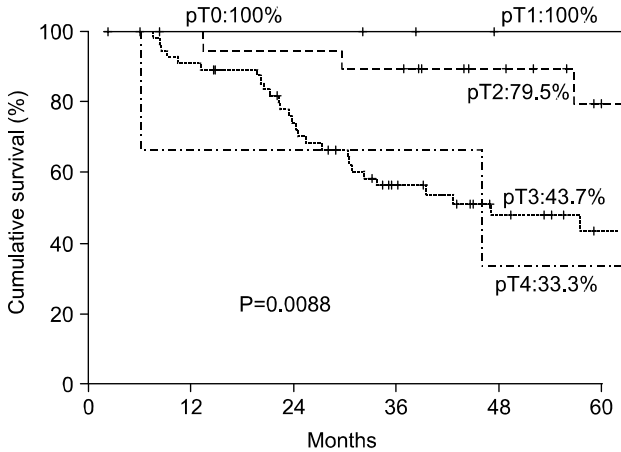


Fig. 3. Survival rates according to T-stage (Curative resection, n=90).

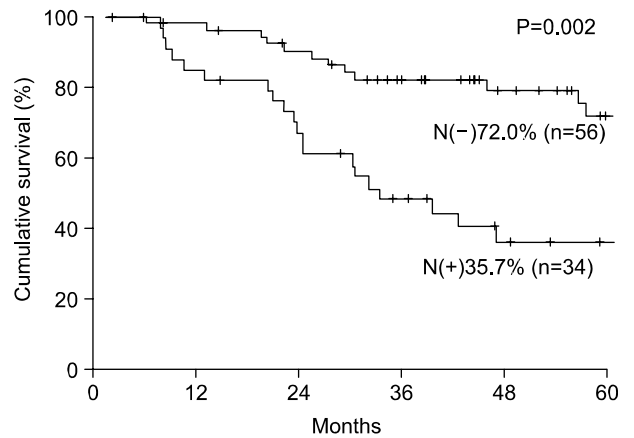


Fig. 4. Survival rates according to node metastasis (Curative resection, n=90).

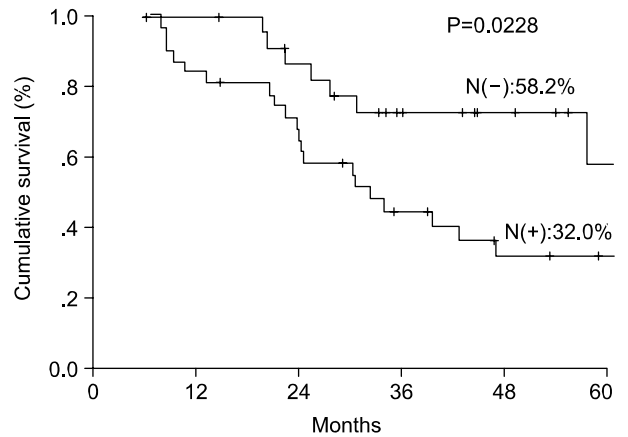


Fig. 5. Survival rates according to nodal status in T3 (n=60).

가 불가능했던 환자군의 생존기간 중앙값은 9.0개월이었다. 근치적 절제를 시행 받은 환자군의 5년 생존율은 57.9%였고 고식적 절제를 시행 받은 환자군의 생존기간 중앙값은 11.0개월이었다(P=0.0000)(Fig. 1).

pTNM 병기에 따라 병리학적 완전 관해가 있었던 환자의 5년 생존율은 100%였고, 1기에서 79.5%, 2기에서 54.2%, 3기에서 35.7%였다(P=0.0000)(Fig. 2). T 병기에 따라 분석하였을 때, T0: 100%, T1: 100%, T2: 79.5%, T3: 43.7%, T4: 33.3%였다(P=0.0088)(Fig. 3). 림프절 전이 여부에 따른 5년 생존율은 N0인 56예에서 72.0%, N (+)인 34예에서는 35.7%였다(P=0.002)(Fig. 4). pT3 병기에서 림프절 전이 여부에 따른 5년 생존율은 N0일 경우 58.2%, N+일 경우 32.0%였다(P=0.0228)(Fig. 5).

고찰

국소 진행된 직장암에서 수술 전 화학방사선요법은 절제율을 높이고 국소 재발을 감소시키며 생존율을 향상시킨다고 한다.(9-14) 이러한 여러 가지 병합치료 방법을 적용할 경우 많은 예에서 절제가 불가능했던 직장암이 절제가 가능한 상태로 변화하며 병리학적 완전 관해가 0%에서 44%까지 관찰되었고 무병 생존율과 전체 생존율의 향상 등이 보고되고 있다.(6,7,12-16). 수술 전 화학방사선요법 후 전체적 병기 하강은 46%에서 76%까지 관찰되고 있고, 종양의 병기 하강은 종양의 국소 재발 억제와 무병 생존율의 중요한 임상적 지표이며 T 병기와 N 병기의 하강은 환자의 종양학적 예후와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.(6,14-19)

Minsky 등(18)은 국소적으로 진행되거나 절제가 불가능했던 직장암 환자에서 수술 전 화학방사선요법을 시행한 후 종양학적 결과를 분석하였는데, 이 연구에서 97%의 근

치적 절제가 가능했고 11%의 병리학적 완전 관해와 14%의 임상적 검사에 의한 완전 관해를 보고하였고 국소 재발율은 30%, 4년 생존율은 76%로 보고하였다. 본 저자들의 연구에서는 근치적 절제율은 83%였고 4년 생존율과 5년 생존율은 각각 53.0%와 47.3%였다. 또한 TNM 병기상 2기와 3기의 5년 생존율은 각각 54.2%와 35.7%였다. 이와 같은 좋지 않은 종양학적 결과는 진단 때 직장암이 국소 진행되어 고착되어 있었거나 절제가 불가능했던 경우가 포함되어 있기 때문이라고 생각된다. 위의 두 연구 결과는 수술 전 화학 방사선요법 후의 병기하강의 중요성과 특히 병리학적 완전 관해 때 괄목할 만한 종양학적 결과를 보여 주고 있다.

전직장간막절제술 후 재발을 조사한 여러 연구에서 근치적 절제술 후 국소 재발을 10% 미만으로 보고하고 있다.(3,4) MacFarlane 등(3)은 5년간 국소 재발이 5%, 전체 재발이 22%임을 보고하였다. 이 등(20)은 근치적 전직장간막절제술 후 5.7%에서 국소 재발을 관찰하였고 18.4%에서 전신 재발을 관찰하였음을 보고하였다. TNM 병기상 국소 재발은 2기와 3기에서 각각 6.6%와 6.8%였고 전신 재발은 15.3%와 28.9%였다. 본 연구에서 3기에서 국소재발이 20.6% 전신 재발이 47.1%였는데 진단 때 수술 전 화학방사선요법 없이 바로 근치적 전 직장 간막 절제술을 시행 받은 경우에 비해 높은 것을 알 수 있다. 즉 수술 전 화학방사선요법을 받은 후 T 병기와 N 병기의 하강이 관찰되지 않았던 국소 진행된 직장암 환자는 높은 재발의 위험을 가지고 있다고 예측할 수 있다. 수술 전 화학방사선요법을 받은 환자에서 수술 후 병리검사에서 전이된 림프절(pN+)이 관찰되면 높은 원격 전이율과 불량한 생존율을 예상할 수 있다. 본 연구에서도 pT3 병기에서 림프절의 병기하강에 따른 생존율의 차이는 통계학적으로 의의가 있었고 pN 병기의 하강은 pT3 병기의 환자에서 매우 중요한 예후 인자로 생각한다. Onaitis 등(13)은 T 병기하강은 재발과 생존에 아무런 영향을 미치지 못하며 pN 인자, 즉 림프절 전이가 있다면 높은 국소재발과 불량한 생존을 예측할 수 있다고 보고하였으나 최근 연구에서 보이는 공통된 중요한 결과는 병리학적 완전 관해와 병기 하강은 종양학적 예후에 긍정적 영향을 미친다는 것이다.(12,14,15,19,21)

수술 전 화학방사선요법 후 종양의 반응이 없거나 진행하는 경우는 높은 원격전이와 관계가 있으며 이와 같은 결과는 본 연구에서도 동일하다. 수술 전 화학 방사선 요법 후 종양이 T 병기 하강과 N 병기 하강을 보이지 않는 경우 나쁜 예후를 예측할 수 있다.

더 많은 병리학적 병기 하강을 유도하기 위해 새로운 약제의 개발과 더 많은 양을 조사하는 방사선 치료 방법이 개발되어야 할 것이고 방사선 감응제의 사용으로서 방사선 치료의 효과를 높여야 할 것이다. 국소 진행된 직장암을 효과적으로 치료하기 위해 수술 전 화학 방사선 요법과 전직장간막절제술을 적용하는 동시에 추가적인 치료 방법도

입되어야 할 것이고 화학방사선요법에 반응이 좋은 직장암에서 특이하게 발견할 수 있는 분자 생물학적 표지자도 중요하다고 할 것이다. 이에 따라 종양의 치료 반응과 관계된 분자생물학적 표지자 발굴을 위하여 많은 연구가 진행되고 있다.(22,23) 종양의 반응 정도를 나타내는 것으로 직장벽의 침윤도 변화(T 병기)와 림프절 변화(N 병기)가 유일한 것은 아니다. Vilafranca 등(20)은 thymidylate synthase (TS)의 반복된 일련의 다형성(polymorphism)이 종양의 반응을 예측할 수 있는 표지자라고 보고하였고 Kim 등(23)은 국소 진행된 직장암에서 수술 전 화학방사선요법을 시행한 결과 예측에 ki-67이 유용한 분자 생물학적 인자라고 하였다. 좋은 분자 생물학적 표지자는 종양학적으로 괄목할 만한 결과를 예측할 수 있는 병리학적 완전 관해의 T 병기와 N 병기의 반응을 보이는 환자들을 나눌 수 있어야 한다.

최근에는 자기공명영상 검사를 통해 국소 재발이 예상되는 소견을 보고하는데(10) 즉 종양이 측방 절제연의 암 침윤, 직장 고유 근막에 가깝거나 침범한 경우, 전이 림프절이 관찰되는 경우 등이다. 이와 같은 자기공명영상 소견을 보이는 환자에게 수술 전 화학 방사선 요법을 적용하면 보다 국소 재발률을 낮출 수 있을 것이다.

본 저자들의 연구 결과에 의하면 수술 전 화학 방사선 요법은 T 병기와 N 병기의 하강을 유도하며, 하강 여부를 통하여 환자의 생존율, 재발, 원격 전이 등의 종양학적 예후를 예측할 수 있다. 수술 전 화학 방사선 요법 후의 병기하강은 환자의 예후와 병리학적 병기의 밀접한 관계를 보여 주는데 병리학적 N 병기가 장기 생존율에 더욱 중요하다. 5년 생존율은 T 병기 하강과 N 병기 하강과 통계학적 연관성을 보여 주었다. 특히 림프절 전이가 없는 T1, T2 병기로 하강한 환자들의 5년 생존율은 79.5%였다. T 병기 하강과 N 병기 하강이 관찰되지 않았던 환자들의 예후는 좋지 않았으며 즉 3기의 환자에서는 국소 재발과 전신 재발이 높게 관찰되었다. 앞으로 국소 진행된 직장암의 치료로서 수술 전 화학방사선요법을 적용할 경우 좋은 치료 반응을 예측할 수 있는 분자 생물학적 표지자의 개발이 중요할 것으로 생각한다. 좋은 종양학적 결과를 얻기 위하여 방사선 치료 효과를 증진시킬 수 있는 약제의 개발, 방사선 감응제나 화학 방사선 요법에 좋은 반응을 보였던 환자에서 공통적으로 발견되는 유전자 등을 발견함으로써 T 병기와 N 병기의 하강을 유도하는 것이 필요할 것이다.

결 론

국소 진행된 직장암에서 수술 전 화학방사선요법을 시행하여 종양 반응이 좋았고 근치적 절제가 가능한 환자가 많았다. pT 병기와 pN 병기의 하강에 따라 종양학적 결과가 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며 pT3N+ 병기 환자는 국소 재발과 전신 재발이 높았다. 근치적 절제, T0, 1,

2 병기 하강 그리고 N0 병기로 하강이 있었던 환자군은 T3N+ 병기의 환자군보다 종양학적 결과가 좋았다.

REFERENCES

- 1) Wong CS, Cumming BJ, Brierley JD, Catton CN, McLean M, Catton P, et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma-results and prognostic factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;40:427-35.
- 2) Wiig JN, Wolff PA, Tveit KM, Giercksky KE. Location of pelvic recurrence after curative low anterior resection for rectal cancer. *European J Surg Oncology* 1999;25:590-4.
- 3) MacFarlane JK, Ryall RDH, Headl RJ. Mesorectal excision of rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
- 4) Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in operative treatment of rectal cancer. *J Am College of Surgeons* 1995;181:335-46.
- 5) Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 1997;21:728-32.
- 6) Meterissian S, Skibber J, Rich T, Roubain L, Ajani J, Cleary K, et al. Pattern of residual disease after preoperative chemoradiation in ultrasound T3 rectal carcinoma. *Ann Surg Oncology* 1994;1:111-6.
- 7) Marsh RD, Chu NM, Vauthey JN, Mendenhall WM, Lauwers GY, Bewsher C, et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-Fluorouracil infusion and radiation therapy. *Cancer* 1996;78:217-25.
- 8) Kim NK, Choi JS, Sohn SK, Min JS. Transrectal ultrasonography in preoperative staging of rectal cancer. *Yonsei Med J* 1994;35:396-403.
- 9) 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.
- 10) Kim NK, Kim MJ, Park JK, Park SI, Min JS. Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncology* 2000;7:732-7.
- 11) Beynon J, Mortensen NJM, Foy DMA, Channer JL, Rigby H, Virgee J. Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg* 1989;76:276-9.
- 12) Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Erner BA, Taylor CW, Aguilar PS. Chemoradiation for advanced rectal cancer results in decreased recurrence and improved disease free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45:895-903.
- 13) Onaitis MW, Noone B, 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.
- 14) Lim CS, Mehigan BJ, Kartley JE, Monson JRT. Neoadjuvant therapy in the treatment of high risk rectal carcinoma. *Surgical Oncology* 1999;8:1-11.
- 15) Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clary BM, Hathorn J, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 221:778-87.
- 16) Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, Ferrara A. Endorectal ultrasound of T3 ad T4 rectal cancers after preoperative chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 1996;39:45-9.
- 17) Bernini A, Deen KI, Mardoff RD, Wong WD. Preoperative adjuvant radiation with chemotherapy for rectal cancer: its impact on stage of disease and the role of endorectal ultrasound. *Ann Surg Oncology* 1996;3:131-5.
- 18) Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preoperative 5 -FU, low- dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;37:289-95.
- 19) Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R, Khoo VS, Cleary K, Dabrow R, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999;51:153-60.
- 20) Lee KY, Kim SM, Kim NK, Park JK, Sohn SK, Min JS. Pattern of recurrence after curative resection for rectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2001;61:581-5.
- 21) Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, Peiffert D, Lapeyre M, Borssei P, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1988; 42:935-41.
- 22) Villafranca E, Okruzhnov Y, Domonguez MA, Garcia-Foncillas J, Azinovic I, Martinez E, et al. Polymorphism of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:1779-86.
- 23) Kim NK, Park JK, Lee KY, Yang WI, Yun SH, Seong JS, et al. P53, BCL-2 and Ki-67 expression according to tumor response after concurrent chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncology* 2001;8:418-24.