국소진행된 직장암에서의 수술전 방사선치료 단독군과 방사선치료와 항암제 병용치료군의 치료성적

충남대학교병원 치료방사선과, 일반외과*, 내과**, 병리과#

김재성 • 박승호 • 조문준 • 윤완희* • 배진선* • 정현용** • 송규상#

=Abstract=

Treatment Results of Preoperative Radiotherapy Alone vs. Preoperative Radiotherapy and Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer

Jae Sung Kim, M.D., Seoung Ho Park, M.D., Moon June Cho, M.D., Wan Hee Yoon, M.D.*
Jin Sun Bae, M.D.,* Hyun Yong Jeong, M.D.** and Kyu Sang Song, M.D.#

Department of Therapeutic Radiology, General Surgery, Internal Medicine** and Pathology#*
Chungnam National University Hospital, Taejon, Korea

Purpose : To assess the efficacy and toxicity of the preoperative radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced rectal cancer

Methods : Forty three patients (clinically diagnosed stages above or equal to Astler-Coller stage B2 without distant metastasis) were assigned to preoperative radiotherapy alone arm (n=16) or combined preoperative radiotherapy and chemotherapy arm (n=27). Preoperative radiotherapy of 4500 cGy to whole pelvis +/-540 cGy boost to primary site and concurrent chemotherapy of 2 cycles of 5-FU (500 mg/m^2) and leucovorin (20 mg/m^2) were used. Fifteen patients of preoperative radiotherapy alone arm and 19 of combined arm received surgical resection after preoperative treatment.

Results : During the preoperative treatment, no significant complication was developed in both groups. Pathologic results were as follows; complete remission 1, B1 1, B2 6, C1 2, C2 5 in preoperative radiotherapy alone arm and complete remission 2, B1 8, B2 4, C2 3, D 2 in combined arm. Postoperative complications were delayed perineal wound healing in three patients, intestinal obstruction in three patients (one managed by conservative medical treatment, two by surgical treatment).

Conclusion : The combined preoperative radiotherapy and chemotherapy arm was more effective in pathological response and lymph node negativity rate than the preoperative radiotherapy alone arm. Both the preoperative radiotherapy alone arm and the combined arm were generally well tolerated and did not result in an

*본 연구는 1994년도 충남대학교병원 임상연구비 보조로 이루어졌음.

increased postoperative morbidity.

Key Words : Preoperative radiotherapy, Rectal cancer

서 론

현재까지 직장암의 치료방법중 가장 중요한 치료방법은 수술을 통한 근치적 절제이나 최근의 보고에 의하면 5년 생존율이 평균 45-50%[1-3]이며 국소재발율이 30-35%[4-7]로 육안적으로 근치적 절제를 시행하였다 하여도 국소재발이 중요한 치료실패의 요인으로 남아있다. 따라서 근치적 수술후 이러한 치료실패를 감소시키고자 여러가지 방식의 수술후 방사선치료와 항암제치료가 시도되고 있다. 또한 국소적으로 진행되어 초기에 근치적 절제가 불가능한 직장암환자에서는 수술전 방사선치료를 시행하고 수술을 시행하여 좋은 결과를 얻었다는 보고[8-10]가 나오고 있다. 이러한 수술전 방사선치료는 여러 측면에서 장점이 있는 것으로 알려져있다. 방사선생물학적으로는 수술 당시에 종양세포가 퍼질 가능성을 감소시키며 산소공급이 충분한 세포가 많으므로 방사선 감수성을 증대시키고 물리적으로는 골반내 수술후 소장유착이 없으므로 일반적인 수술후 방사선치료에서 보이는 소장합병증 가능성이 적어지고, 기능적으로는 항문을 보존할 수 없는 복회음부절제술(Miles' operation)이 필요한 병소를 항문을 보존시킬수 있는 수술방법으로 전환시킬수 있다.[11] 수술전 치료효과를 증대시키기 위한 방편으로 수술전 방사선치료와 항암제로 병용치료한 보고[12,13]에 의하면 장점으로 고용량의 항암제를 잘 견디며 치료의 급성후유증이 적으며 절제불가능한 병소의 경우 병기를 낮추며 완전절제율을 높이는 것으로 알려져 있다. 이러한 사실외에도 Frykholm등[14]에 의하면 수술전 방사선치료가 기존의 수술후 방사선치료보다 치료효과가 좋으며 수술후 합병증도 증가시키지 않는다는 결과에 기초하여 본 저자들은 절제 가능하다고 판단되지만 국소적으로 진행된 직장암환자를 대상으로 수술전 치료방법으로 방사선치료 단독군과 방사선치료와 항암제 병용치료군으로 나누어서 수술전 치료의 효과와 그 합병증 발생여부를 관찰하고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1993년 3월부터 1994년 6월까지 충남대학교병원 내과와 일반외과에서 국소진행된 직장암으로 진단받은 환자 43명을 대상으로 수술전 방사선치료 단독군과 항암제 병용치료군으로 나누어서 수술전 치료를 시행하였다. 수술전 방사선치료 단독군은 16명이며, 항암제 병용 치료군은 27명이었다. 전체 환자의 남녀비는 26명 대 17명이며 연령은 31세에서 76세까지 분포하였으며 중앙연령은 54세이었다. ECOG 활력지수는 ECOG 0-1인 경우가 95%로 대부분을 차지하였으며 양군간에 연령 분포, 남녀 성비, ECOG 활력지수에 차이는 없었다(Table 1). 병기검사는 병력 청취, 이학적 검사, 전혈검사, 일반화학검사, 종양표지자로 CEA 검사, 소변검사, 대변잠혈검사, 출혈경향검사, 심전도검사, 단순흉부X선사진 및 상복부를 포함하는 골반부 전산화단층촬영술 (CT), 대장내시경 및 조직생검이 모든 환자에게 시행되었다. 원발병소부위의 병기결정을 위한 직장내초음파검사는 초기 일부 환자에게만 시행되었다. 병기결정을 위한 검사상 항문(anal verge)으로부터 15 cm 이내에 위치하며 전산화단층촬영술 소견상 직장외부 지방조직으로의 침투가 강력히 의심되거나 직장주위 골반임파절 전이가 보이는 Astller-Coller 병기 B2이상이며 원격전이가 없는 환자를 국소진행된 직장암으로 정의하였다. 이학적 검사상 서혜부 임파절이 만져지는 환자는 3명이었으나 임파절생검은 실시하지 않았으며 모두 병용치료군에 속하였다. 방사선치료는 6 MV 선형가속기를 사용하였으며 환자는 복와위 자세에서 정상조직인 소장부위를 상복부로 이동시키기 위해 방광을 채운 상태에서 치료받도록 하였다. 치료조사야는 전골반부위에 컴퓨터 치료계획으로 후측과 좌우측 3방향에서 쐐기를 이용하여 4500 cGy를 1주일에 5일씩 180 cGy 분할선량으로 5주간 조사후 원발병소 부위에 좌우측 2방향에서 540 cGy 추가조사를 시행하였다. 초기 7명의 환자는 전골반부위에 4500 cGy만 시행하였으며 서혜부 임파절로의 전이가 강력히 의심되는 2명은 치

료조사야로 임파절을 포함하는 전후 2방향으로만 치료하였다. 항암제치료는 방사선치료와 동시에 시행하고 치료일 제 1일-5일, 제 21일-25일에 각 5일간씩 2회의 체표면적 square meter당 500 mg의 5-Fluorouracil과 square meter당 20 mg의 Leucovorin을 방사선치료 1시간전 정맥내 주사하였으며 근치적 수술은 치료종료 6주후에 시행하며 수술후에는 NIH protocol[15]에 의한 5-FU와 Levamisole 치료를 1년간 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 치료종료후 수술전 방사선치료 단독군 16명중 1명이, 항암제 병용치료군 27명중 8명(72세 남자환자로 활력지수가 ECOG 2이며 직장내진과 내시경을 통한 조직검사상 임상적 완전관해로 판명되어 수술하지 않기로 결정한 1명 포함)이 수술받기를 거부하였다. 연구기간중 치료방법의 변화가 있었는데 초기 방사선치료선량 4500 cGy 수준에서 치료받은 환자의 치료로 인한 수술후 합병증이 높지 않으므로 방사선치료선량을 증가시켜 540 cGy 추가조사를 원발병소 부위에 시행하기로 하고 또한 방사선치료 단독군과 병용치료군 각각 15명의 환자를 수술후 병리학적 치료효과의 중간분석상 병용치료군의 치료효과가 우월하므로 94년 2월 이후로는 방사선치료 단독군 없이 병용치료군으로만 시행하였다. 양군간의 통계학적 차이에 대한 검정은 Chi-square test를 사용하였다.

Table 1. Patients' Characteristics

		Preop. RTx* alone arm (n=16)	Preop. RTx+ CTx** arm (n=27)	Total (N=43)
Range of age (mean)		35-69 (55)	31-76 (53)	31-76 (53.7)
Sex	M	10	16	26
	F	6	11	17
ECOG	0	7	6	13
	1	9	19	28
	2	0	2	2
RT dose (cGy)				
	4500	3	4	7
	5040	13	23	36

*RTx: Radiotherapy
**CTx: Chemotherapy

결 과

1. 치료중 합병증 (Table 2, 3)

치료중 급성합병증을 크게 비혈액학적 급성합병증과 혈액학적 급성합병증으로 나누었으며 비혈액학적 급성합병증은 modified NCI toxicity criteria[12,20]를 따라서 분류하였고 혈액학적 급성합병증은 치료기간중

Table 2. Nonhematologic Complication during Treatment by Modified NCI Toxicity Criteria

		Preop. RTx alone arm (n=16)	Preop. RTx+ CTx arm (n=27)	Total (N=43)
Fatigue	Gr 0	14	17	31
	Gr I	2	6	8
	Gr II	0	4	4
Stomatitis	Gr 0	16	25	41
	Gr I	0	2	2
Nausea	Gr 0	14	12	26
	Gr I	2	8	10
	Gr II	0	6	6
	Gr III	0	1	1
Vomiting	Gr 0	16	24	40
	Gr I	0	2	2
	Gr II	0	1	1
Diarrhea	Gr 0	16	14	30
	Gr I	0	4	4
	Gr II	0	9	9
Tenesmus	Gr 0	11	23	34
	Gr I	4	2	6
	Gr II	1	2	3
Bowel Movements	Gr 0	8	12	20
	Gr I	6	7	13
	Gr II	2	8	10
Dysuria	Gr 0	14	23	37
	Gr I	2	2	4
	Gr II	0	2	2
Erythema	Gr 0	15	12	27
	Gr I	0	1	1
	Gr II	1	4	5
	Gr III	0	10	10

Table 3. Hematologic Complication during Treatment

	Preop. RTx+CTx. arm (n=27)
Hemoglobin (mean)	9.7-15.2 (12.4)
Hemoglobin nadir (mean)	9.2-14.9 (11.7)
Leukocytes (mean)	2700-7800 (4596)
Leukocytes nadir (mean)	600-5300 (3321)
Platelet (mean, x1000)	147-442 (240)
Platelet nadir (mean, x1000)	102-353 (188)

Table 4. Pathologic Results of Patients Receiving Operation

Astler-Coller stage	Preop. RTx alone arm (n=15)	Preop. RTx +CTx arm (n=19)	Total (n=34)
C.R.*	1	2	3
B1	1	8	9
B2	6	4	10
C1	2	0	2
C2	5	3	8
D	0	2**	2

* C.R.: Pathologic complete remission
** Liver metastasis found on operation in one patient and extensive para-aortic L/N metastasis in the other

매주 시행한 전혈검사에 나타난 백혈구, 혈색소, 혈소판의 평균수치와 각각의 최저수치를 조사하였다. 비혈액학적 급성합병증 측면에서보면 방사선치료 단독군은 합병증이 거의 없다고 생각되며 병용치료군은 전신피로감, 오심, 설사, 배변횟수, 피부발적에서 방사선치료 단독군에 비해 많은 합병증을 나타내었다. 그러나 이러한 급성합병증으로 인해 치료를 중단한 경우는 없었다. 혈액학적 급성합병증은 병용치료군에서 치료기간중의 평균 백혈구, 혈색소, 혈소판의 수치는 대부분 정상범위안에 있으나 백혈구의 최저수치는 1명의 환자에서 Grade III 합병증을 기록하였다.

2. 수술후 병리소견 (Table 4)

수술은 방사선치료 종료후 평균 47일 (38-116일)만에 시행되었으며 수술방식은 전방절제술(low anterior resection)이 15명, 복회음부절제술이 9명, 항문내견인수술(endoanal pullthrough operation)이 9명, 전대장절제술(total proctocolectomy) 1명 순이었다. 수술후 Astller-Coller 병기는 Table 4와 같으며 병용치료군에서 병기 D로 나온 2명은 수술당시 각각 간 전이와 광범위한 대동맥주위 임파절전이가 병리학적으로 확인되었다. 각군에서의 림프절전이 음성빈도율(L/N negativity rate)는 방사선치료 단독군에서 53% (8/15), 병용치료군에서 74% (14/19)로 나왔다.($p>0.1$) 1971년 일본에서 발표된 Ohboshi-Shimosato's classification[16]은 종양에 대한 수술전 방사선치료의 효과를 병리학적 소견을 통하여 나누었는데 Grade I (no effect), Grade IIa(loss of tumor cells but still many viable tumor cells remained), Grade IIb (loss of most cells but a few viable tumor cells remained), Grade III (no viable tumor cells remained)로 등급을 나누었다. Ohboshi-Shimosato's classification에 따른 치료효과는 방사선치료단독군에서는 Grade IIa 12명, Grade IIb 2명, Grade III 1명으로 병용치료군에서는 Grade IIa 9명, Grade IIb 8명, Grade III 2명으로 나타났다. 현저한 치료효과를 보인 것으로 판단되는 Grade IIb 이상의 환자는 방사선치료 단독군에서 20% (3/15), 병용치료군에서 53% (10/19)로 나타났다. ($0.05<p<0.1$)

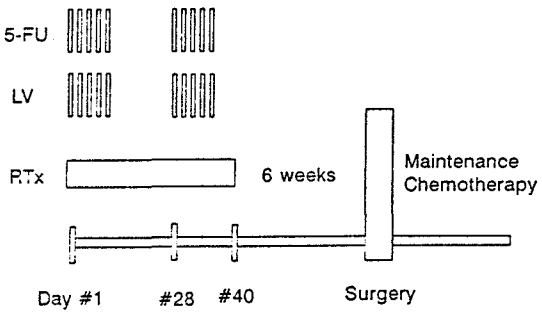

Fig. 1. Treatment scheme.

3. 수술후 합병증

수술후 합병증을 경등도, 중등도, 치명적인 합병증으로 나누었을 때 경등도의 합병증으로는 복회음부절제술을 받은 환자 3명(방사선치료 단독군 1명, 병용

치료군 2명)에서 회음부 수술봉합부위의 상처 치유가 30일이상 (35-94일) 지연되었으며 병용치료군 환자 1명에서 수술후 30일만에 소장폐색증상이 나타나 Miller-Abbott tube decompression으로 증상이 완화되었다. 중등도 합병증으로는 소장폐색이 2명(방사선치료 단독군 1명, 병용치료군 1명)에서 수술후 각각 45일, 80일만에 나타나 유착제거수술(adhesiolysis operation), 부분소장절제술(segmental resection)을 시행받았으며 재수술시 1명은 암의 재발이나 잔존병소의 증거가 없었으나 다른 1명에서 소장과 복막의 표면에 광범위하게 퍼진 미세결절이 발견되었으며 결국 이 환자는 재수술후 42일만에 사망하였다. 수술전 방사선치료를 받고 수술을 시행받은 환자 34명중 치료자체로 인한 합병증으로 사망한 환자는 없으므로 치명적인 합병증은 없었다. 전체 합병증 발생율은 18% (6/34)이며 중등도 이상의 합병증 발생율은 6% (2/34)로 나타났다.

고안 및 결론

국소진행된 직장암환자에서 수술 단독으로 치료받은 환자에 비해 수술후 방사선치료와 5-FU를 기본으로 하는 항암제치료를 시행받은 환자가 좋은 치료성적을 보인 사실[17-19]은 수술전 방사선치료와 항암제치료의 효과를 기대할 수 있는 가능성을 제시한다고 할 수 있겠다. Minsky등[10,12,13,20-23]이 처음에 절제불가능한 진행된 직장암환자에서 시도후 점차로 절제가능하지만 국소진행된 환자에서 시도한 일련의 수술전 방사선치료와 5-FU+Leucovorin 항암제치료에서 얻은 좋은 치료성적이 결국 현재 일반적으로 시도되는 수술후 방사선치료와 항암제치료가 치료성적의 향상에 한계를 보여주고 있다는 사실에 비추어 향후 치료성적을 향상시킬 수 있는 또 다른 가능성을 제시한다 할 수 있다. 수술전 병용치료의 장점으로는 먼저 고용량의 항암제를 투여할 수 있으며 급성합병증이 적다는 것이다. Minsky등[12]의 보고에 의하면 똑같은 방사선치료와 항암제치료를 수술전후로 나누어서 시행할 경우 수술전에 시행한 경우가 수술후보다 합병증이 적었으며 5-FU 용량을 425 mg/m^{2}에서 350 mg/m^{2}으로 낮출 경우에 Grade III 합병증이 48%에서 13%로 감소하는 것으로 보고하였다. 그러나 이번 연구에서는 5-FU 용량을 500 mg/m^{2}으로 사용하였음에도 불구하고 비혈액학적 Grade III의 합병증이 나타난 환자는 피부발적을 제외하였을 경우 1명이었으며 혈액학적 합병증도 1명만이 치료중 최소 백혈구 수치가 Grade III의 합병증을 나타내었다. 피부발적중 Grade III인 습윤성 박리(wet desquamation)는 병용치료군에서 37% (10/27)로 많이 나타났는데 이는 병용치료군 환자중 병소가 항문에 가까이 위치한 환자가 많으며 (항문으로부터의 평균거리 3.8 cm) 항암제치료에 의한 상승효과에 기인하는 것으로 생각된다. 두번째 장점으로는 수술전 치료에 의해서 병기를 낮추며 동시에 수술시 완전절제율을 높인다는 사실이다. 또한 이러한 치료효과는 방사선치료 단독에 비해서 항암제치료를 병용한 치료군에서 더 높게 나온다는 사실은 Minsky등[13]이 보고하였는데 절제불가능한 직장암 환자에서 수술전 방사선치료 단독군과 5-FU+Leucovorin 항암제치료를 병용한 군을 비교할 때 병소의 완전절제율은 각각 58%, 89%로 병리학적 완전관해율은 0%, 20%로 림프절전이 양성빈도율은 64%, 30%로 나와서 항암제치료를 병용한 군에서 더욱 좋은 치료효과를 나타내었다. 절제불가능한 국소진행된 직장암환자에서 항암제치료없이 수술전 방사선치료만을 시행한 다른 보고[9,24,25]에 의하면 병소의 완전절제율은 44-64%, 병리학적 완전관해율은 0-6%, 림프절전이 양성빈도율은 40-86%로 치료효과 측면에서 병용치료보다 낮음을 알 수 있다. 이번 연구의 치료 성적은 대상환자가 절제가능하다고 생각되지만 국소적으로 진행된 환자를 대상으로 하였으므로 직접적인 비교가 어렵지만 수술전 방사선치료 단독군과 5-FU+Leucovorin 항암제 치료를 병용한 군에서 병리학적 완전관해율은 7%, 16%(임상적 완전관해 환자 1명 포함)로 림프절전이 음성빈도율은 53%, 74%로 항암제치료를 병용한 군에서 병리학적 치료효과가 더 높음을 알 수 있었다. Picciocchi등[26]이 보고한 성적은 이번 연구와 유사하게 대상환자가 절제가능하다고 생각되지만 국소적으로 진행된 환자를 대상으로 5-FU (1000 mg/m^2/day for 4 days)+Mitomycin C (10 mg/m^2 for the first day) 항암제치료와 전골반부위에 37.8 Gy의 방사선치료를 시행후 병리학적 완전관해율은 15% (5/22), 림프절전이 음성빈도율은 82% (18/22)를 보고하여서 이번 연구와 유사한 결과를 얻었다. 수술

전 방사선치료후 병리학적 치료효과를 판정하는 다른 방법으로 Ohboshi-Shimosato's classification[16]에 따른 치료성적은 Okumura등[27]이 55명의 수술전 방사선치료 42 Gy를 받은 직장암환자를 대상으로 분석한 바 Grade I 7.3% (4/55), Grade IIa 49% (27/55), Grade IIb 34.5% (19/55), Grade III 9% (5/55)로 이번 연구의 병용치료군과 유사한 결과를 보였으나 대상환자를 국소적으로 진행된 환자로 정의하지 않아 환자선택의 차이에 기인하는 것으로 생각된다. 수술후의 합병증 측면에서는 경등도의 합병증은 12% (4/34, 수술 상처 치유의 지연 3명과 내과적인 치료로 호전된 소장폐색 1명), 중등도의 합병증은 6% (2/34, 재수술을 필요로한 소장폐색 2명)로 수술전 치료 자체로 인한 치명적 합병증은 없었다. 이러한 수술후 합병증발생율은 Pahlman등[28]이 보고한 수술전 방사선치료를 받은 환자에서 3% (7/217)의 대합병증 발생율(major complication rate)과 먼저 수술을 시행하고 B2, C 병기의 환자에서 수술후 방사선치료를 시행했을 경우 5% (10/215)의 발생율과 일치한다고 생각되며 수술전 방사선치료로 수술후의 합병증이 증가되지 않음을 알 수 있었다. Gerard등[29]도 수술전 방사선치료를 받은 환자군에서 수술 단독으로 치료받은 환자군에 비해서 수술후 합병증이 약간 증가 하는 것으로 보고하였으나 통계적인 유의성은 없었다고 보고하였다. 그러나 Stockholm 연구[30]에서는 수술전 방사선치료로 합병증이 크게 증가하는 것으로 보고하였는데 이는 분할치료선량이 절대적으로 크며 (2500 cGy/5 fraction) 방사선치료범위가 제 2 요추부위까지 포함시키는 넓은 조사야에 기인하는 것으로 생각된다. 특히 만성합병증이면서 심각한 문제인 소장폐색의 경우는 분할치료선량을 180 cGy로 총선량을 4500-5000 cGy로 제한하면서 조사야의 상부범위를 요천추 경계부위로, 소장을 골반부위에서 이동시키는 open-table top이나 방광을 충만시키도록 하는 방법 등을 사용하면 더욱 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 이상의 연구 결과로 국소진행된 직장암에서의 수술전 방사선치료와 항암제 병용치료가 방사선치료 단독보다 림프절전이 음성빈도율을 포함하는 병리학적 치료효과에서 효과적이며 또한 치료중의 급성합병증과 수술후의 합병증 측면에서 모두 허용 가능한 범위안에 있는 안전한 치료방법임을 확인할수 있었다. 따라서 본 저자들은 이러한 수술전 치료를 통하여 예후가 좋지않은 국소진행된 직장암환자에서 궁극적으로 국소제어율의 향상과 장기생존율을 향상시킬수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. **Eisenberg B, De Cosse JJ, Harford F, et al.:** Carcinoma of the colon and rectum: The natural history reviewed in 1704 patients. Cancer 1982; 49:1131-1134
2. **Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al.:** Postoperative adjuvant chemotherapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. JNCI 1988; 80:21-29
3. **Gastrointestinal Tumor Study Group:** Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med 1986; 315:1294-1295
4. **Adlof M, Arnaud J, Schloegel M, et al.:** Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum. Dis Colon Rectum 1985; 28:413-415
5. **Gunderson LL, Sosin H.:** Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Cancer 1974; 34:1278-1292
6. **McDermott FT, Hughes ESR, Pihl E, et al.:** Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients. Br J Surgery 1985; 72:34-37
7. **Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, et al.:** Patterns of pelvic recurrence following definite resections of rectal cancer. Cancer 1984; 53: 1354-1362
8. **Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, et al.:** Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinomas. Cancer 1983; 52: 814-818
9. **Mendenhall WM, Bland KI, Pfaff WW, et al.:** Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative irradiation and surgery. Ann Surg 1986; 205:41-44
10. **Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al.:** Radiation therapy for unresectable rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:1283-1289
11. **Cummings BJ.:** Adjuvant radiation therapy for

colorectal cancer. Cancer 1992; 70:1372–1383

12. **Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al.**: Combined modality therapy of rectal cancer: Decreased acute toxicity with the pre-operative approach. J Clin Oncol 1992; 10:1218–1224
13. **Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al.**: Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by flourouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. J Clin Oncol 1992; 10:79–84
14. **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; 36:564–572
15. **Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al.**: Surgical adjuvant therapy of large bowel carcinima: An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. J Clin Oncol 1989; 7:1447–1456
16. **Shimosato Y, Ohboshi S, Baba K**: Histopathologic evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jpn J Clin Oncol 1971; 1:19–35
17. **Gastrointestinal Tumor Study Group**: Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 1985; 312: 1465–1472
18. **Douglass HO, Moertel CG, Mayer RJ, et al.**: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med 1986; 315: 1294–1295
19. **Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al.**: Effective surgical adjuvant therapy for high risk of rectal carcinoma. N Engl J Med 1991; 324:709–715
20. **Minsky BD, Kemeny N, Cohen AM, et al.**: Preoperative high-dose leucovorin / 5-fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer. Cancer 1991; 67:2859–2866
21. **Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al.**: Preoperative combined 5-FU, low dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25:821–827
22. **Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al.**: The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high-dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. Cancer 1993; 71: 3486–3492
23. **Minsky BD, Cohen AM, Enker W, et al.**: Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. Cancer 1994;73:273–278
24. **Minsky BD, Cohen AM, Enker W, et al.**: Radiation therapy for unresectable rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:1283–1289
25. **Mohiuddin M, Marks G**: High dose preoperative irradiation for cancer of the rectum, 1976–1988. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:37–43
26. **Picciocchi A, Coco C, Magistrelli P, et al.**: Concomitant preoperative radiochemotherapy in operable locally advanced rectal cancer. Dis Colon Rectum 1994;37:69–72
27. **Okumura T, Kamma H, Ogata T, et al.**: Histological effects of preoperative radiotherapy for rectal carcinomas. J Jpn Soc Cancer Ther 1991;26: 1511–1518
28. **Pahlman L, Glimelius B**: Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: Report from a randomized multicenter trial. Ann Surg 1990;211:187–195
29. **Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, 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; 208:606–614
30. **Stockholm Rectal Cancer Study Group**: Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma: A prospective randomized trial. Cancer 1990;66:49–55