

절제 불가능 직장암에서 방사선 치료의 역할

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 연세 암센터

김 우 철 · 성 진 실 · 김 귀 언

Abstract=

The Role of Radiation Therapy in the Unresectable Rectal Cancers

Woo Cheol Kim, M.D., Jinsil Seong, M.D. and Gwi Eon Kim, M.D.

*Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine,
Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea*

Purpose: Unresectable rectal cancer has a grave prognosis, regardless of the therapy used and median survival is less than 1 year. Also, it is reported by many authors that 50-80% of unresectable lesions were rendered resectable by radiation therapy and the median survival time for the completely resected patients were better than that of the unresected patients. So we analyzed retrospectively our data for the better treatment outcome in these patients.

Materials and Methods: From 1980 to 1992, 45 patients with initially unresectable tumors in the rectum were treated with radiation therapy with/without surgery in Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center. 10 MV radiation and multiple field technique (box or AP/PA) were used. The total dose was 28-70 Gy and median dose was 48 Gy. We evaluated the lesion status at 45-50 Gy for operability. If the lesions appeared to be resectable, the patients were operated on 4-6 weeks after radiation therapy. But if the lesions were still fixed, the radiation dose was increased to 60-65 Gy.

Results: For all patients, the 2-year actuarial survival was 13.3% and median survival was 9.5 months. Of 6 patients who had received less than 45 Gy, only 17% of patients responded, but in the patients who had received more than 45 Gy, 60% of response rate was achieved. Six of the 24 patients(25%) underwent surgical resections following RT. For patients undergoing curative resection, the two-year survival was 50%, but that of the patients without resection was 9.5% ($p < 0.01$). Survival of patients with complete response following RT was 50% at 2 years. Survival of patients with partial response, stable disease and progressive disease after RT was 13.4%, 15.4%, 0% respectively ($p < 0.05$).

Conclusion: Our data suggests that the efforts which can increase the response rate and aggressive surgical approach are needed to achieve the better local control and survival in unresectable rectal cancers.

Key Words : Unresectable rectal cancer, Radiation therapy

서 론

직장암 환자의 약 10-20%에서는 진단 당시에 이미 골반 벽, 천추골, 전립선, 방광 등 인접 장기에 유착이 심해 외과적 절제가 불가능하게 된다. 이런 환자들의 전형적인 치료법은 방사선치료 후 수술을 시행하는 것이다. 이렇게 방사선 치료를 시행함으로써 절제율을 50-80%까지 높일 수 있고, 방사선치료 후 완전절제가 시행된 환자에서 5년 생존율을 48%까지 보고하고 있다^{1, 2, 3, 4}. 그러나 방사선치료 후에도 수술이 불가능한 환자는 예후가 극히 불량하여 중앙생존기간이 1년을 넘지 못하고 3년 생존율도 0-30%에 그치고 있다^{1, 2, 3, 4}. 따라서 절제 불가능 직장암 환자의 생존율을 증가시키기 위해서 45-50 Gy 정도의 방사선치료 후 수술 중 방사선치료를 부가하는 방법도 사용되고 있고^{5, 6, 7} 또한 최근에는 방사선치료에 항암 약물치료를 부가하면 종양의 반응율도 높고 절제율도 높일 수 있다는 보고도 나오고 있다^{8, 9}. 그러나 현재까지는 절제 불가능 직장암에서는 절제율을 증가시켜 근치적 절제술을 시행하는 것이 치료 결과를 향상시킬 수 있는 가장 좋은 방법으로 알려져 있다. 방사선치료는 이런 종양의 절제율을 향상시키는 데 중요한 역할을 하며, 또한 절제가 시행되지 못하는 환자에서도 통증 완화에도 도움을 줄 수 있다. 따라서 저자들은 이런 절제 불가능 직장암 환자들을 대상으로 방사선치료 결과를 후향적으로 분석하여 이들의 예후 및 생존율, 치료 실패 양상을 알아봄으로써 보다 나은 치료 성적을 얻을 수 있는 치료 방법을 모색해 보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1980년 1월부터 1992년 12월까지 연세대학교 의과대학 치료방사선과에 내원한 직장암 환자 중 원격 전이가 없으며 국소적으로 절제 불가능한 환자 45예를 대상으로 하였다. 환자의 특성은 Table 1에 나타내었는데 남녀 비는 1.8:1로 남자가 많았으며 나이는 17세에서 77세로 평균 50세 이었다. 조사 가능한 환자 32예 중 24예에서 종양의 직경이 5cm 이상이였다. 종양의 분화도를 알 수 있는 경우가 22예에 불과하였으나 모두 중등도 또는 분화가 나쁜 종양이었다. 방사선치료 전에 분류한 임상적 병기는 주로 컴퓨터 단층촬영에 의하여 결정하였고 병기는 AJCC(American Joint Committee on Cancer)병기 결정 방법에 따라서 종양이 장막하(subserosa)나 직장 주변 조직(perirectal tissue)까지 침범한 경우를 T3, 주변 장기를 침범하거나 장측 복막(visceral peritoneum)을 침범한 경우를 T4로 분류하였는데 T3가 24예, T4가 21예 있었다. 그리고 최초 진단 시 직장 수지 검사에 의하여 종양이 움직이지 않고 고정되어 있거나 단층촬영상 주변 장기의 직접 침범을 보인 경우를 절제 불가능이라고 판단하였고 절제가 가능하다고 판단하였더라도 수술 시 주위 조직이나 주변 장기로의 직접 침범을 보인 경우는 절제 불가능하다고 보았고 원격 전이가 있는 환자는 제외하였다. 절제 불가능하다고 판단한 기준에 따라 대상 환자를 나누어 보면 직장 수지 검사나 컴퓨터 단층촬영에 따라 임상적으로 판단된 경우가 14예, 개복 후 주위 조직과 유착이 심하거나 종양이 단단하고

Table 1. Patients Characteristics of Unresectable Rectal Cancers

Characteristics	No	Characteristics	No
M : F	29 : 16	Tumor Diff.	
Age (yr)		Moderate	15
mean	50	Poorly	7
range	17 - 77	Unknown	23
Tumor length		Pathology	
<5cm	8	Adeno	31
≥5cm	24	Mucinous	9
unknown	13	Signet ring	2
Tumor Location		Tubulo	1
Upper	10	Unknown	2
Middle	13	Resectability Criteria	
Lower	21	Clinical	14
All length	1	Operative	31
Clinical Stage		Chemotherapy	
T3	24	Yes	2
T4	21	No	43

정되어 절제하지 못한 경우가 31예 있었다.

방사선치료는 10 MV X-ray를 이용하여 2분 대항이나 4분 조사법으로 골반강 전체를 치료하였고 매일 조사량은 1.8 Gy로 총 조사량은 28 Gy에서 70 Gy가 시행되었고 중앙 조사선량은 48 Gy 이었다. 이들 중 45 Gy이하가 조사된 환자는 6예, 45-59 Gy는 27예, 60 Gy이상은 12예 있었다.

본원에서 절제 불가능 직장암의 치료는 방사선 치료 단독으로 45-50 Gy까지 조사 후 절제 가능성 여부를 다시 평가하는 방법을 사용하고 있다. 이때는 직장 수지 검사와 컴퓨터 단층촬영을 시행하여 방사선치료에 대한 반응을 보고 종양이 완전히 사라진 경우를 완전 반응으로, 부분적으로 줄어든 경우를 부분 반응으로, 치료 전과 비교하여 종양의 크기나 주변 침범의 변화가 없는 경우는 무 반응으로, 더 악화된 경우를

진행성 병변으로 분류하여 완전 혹은 부분 반응을 보인 환자 중 종양이 가동성이 있게 된 경우를 절제 가능하다고 판단하여 수술을 시행하고 절제가 불가능하다고 판단되면 60-65 Gy까지 방사선 조사를 시행하는 방법을 사용하고 있다. 절제 가능성 여부가 재평가된 환자는 24예 있었다.

항암 약물치료가 3회 이상 시행된 경우는 단 2예 있었고 5-FU를 사용하였다.

환자의 추적 관찰은 치료 후 매 3개월마다 이학적 검사를 통하여 골반내 통증 유무를 검사하고 종양의 반응은 직장 수지 검사, 컴퓨터 단층촬영과 혈중 CEA (Carcinoembryonic Antigen)치를 종합하여 국소 재발 여부를 검사하였고 증상이 있는 경우에는 초음파 검사나 흉부 X-ray검사 등을 추가하였다.

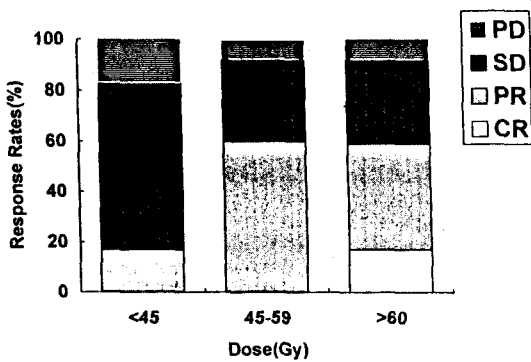


Fig. 1. Response to radiation therapy according to radiation dose in unresectable rectal cancers.

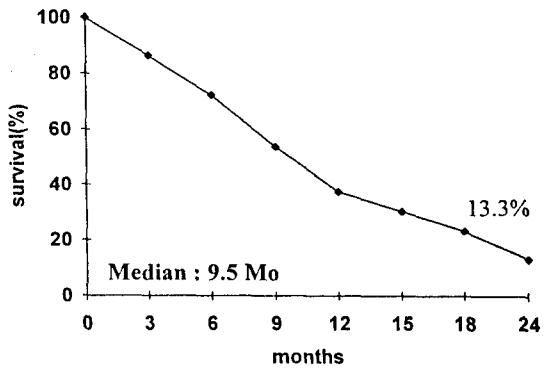


Fig. 2. 2-Year overall survival rate of unresectable rectal cancers treated with preoperative radiation therapy with/without surgery.

Table 2. Patients Characteristics of Unresectable Rectal Cancers Treated with Preoperative Radiation Therapy and Surgery

Case No.	Clinical Stage	Dose(Gy)	Response	Op name	Outcome
1	T4N3	70	SD	Miles'	73mo NED alive
2	T3N0	45	PR	Miles'	21mo NED alive
3	T3N0	45	PR	LAR	52mo NED alive
4	T3N2	45	SD	Miles'	16mo DWD(distant)*
5	T3N0	40	PR	Miles'	20mo DWD(local+distant)**
6	T3N3	59	-	Miles'	19mo DWD(local+distant)**

* Dead With Disease : lung and eye **Dead With Disease : liver
PR : Partial Response SD : Stable Disease LAR : Low Anterior Resection

Table 3. Prognostic Factors of Unresectable Rectal Cancers Treated with Radiation Therapy with/without Surgery

Variables	No.	2-YSR(%)	P value
Pathology			
adenocarcinoma	31	10.4	
mucinous	9	0	> 0.1
Clinical stage			
T3	24	11.4	
T4	21	14.3	> 0.1
RT dose(Gy)			
< 45	6	16.7	
45-59	27	8.1	
≥ 60	12	25	> 0.1
RT Response			
CR	2	50	
PR	21	13.4	
SD	14	15.4	
PD	4	0	0.0473
Resection			
Yes	6	50	
No	39	9.5	0.011
Chemotherapy			
Yes	2	50	
No	43	11.4	> 0.1

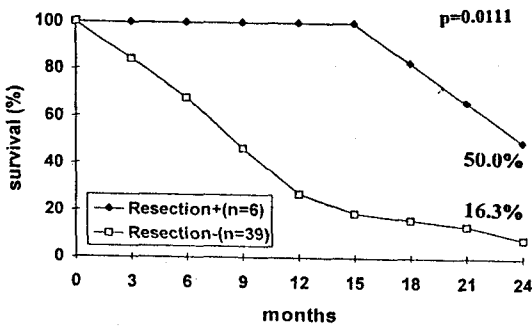


Fig. 3. 2-Year survival rates according to preoperative radiation therapy and surgery in unresectable rectal cancers.

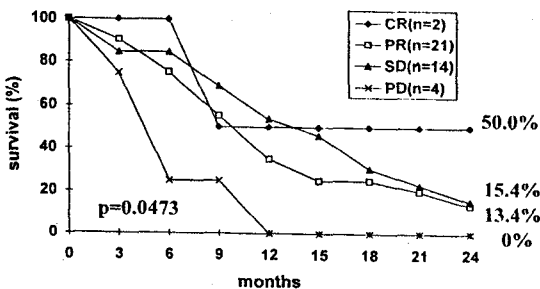


Fig. 4. 2-Year survival rates according to response to radiation therapy in unresectable rectal cancers.

Table 4. Patterns of Failure of Unresectable Rectal Cancers Treated with Radiation Therapy with/without Surgery

Failure pattern	No. of evaluable patients	OP+ (%)	OP- (%)
	n=6	n=29	
No. of failure	3	28	
Local only	-	17(61)	
Local component	2(67)	25(89)	
Distant only	1(33)	3(11)	
Distant component	3(100)	11(39)	
Local+Distant	2(67)	8(29)	

중앙 추적 관찰 기간은 36개월이었고 2예를 제외하고는 모두 연구 시점까지 추적 조사 되었다. 생존율 통계는 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고 이들의 비교는 χ^2 혹은 Log-Rank test를 사용하였다.

결 과

방사선 조사선량에 따른 종양의 반응도는 Fig. 1에 나타내었는데 45 Gy 이하에서는 반응율이 17%이었으나 45 Gy 이상에서는 60%의 반응율을 보였으며 특히 60 Gy 이상에서는 17%의 완전 반응을 얻을 수 있어 방사선 조사선량이 증가할수록 반응율이 증가하는 것을 알 수 있었다. 그러나 이 반응율의 증가는 통계학적으로 유의하지는 않았다. 전체 환자의 2년 생존율은

13.3%이었고 중앙 생존 기간은 9.5개월이었다(Fig. 2). 방사선치료 후 4예는 수술을 거부하였으며 24예에서만이 다시 절제 가능성 여부를 재평가하였는데 이들 중 17예(71%)는 방사선치료에도 불구하고 계속 절제가 불가능하다고 판단되어 수술을 시행하지 못하였고 7예만이 절제가 가능하다고 판단되었다. 이 7예에서 수술을 시행하였으나 6예만이 절제가 가능하였고 이들은 모두 근치적 절제가 되었다. 근치적 절제가 시행된 환자의 특성 및 치료 결과를 Table 2에 기록하였는데 복회음부 절제술(Miles' operation)이 5예, Low Anterior Resection이 1예에서 시행되었고 이들 중 3예는 각각 73, 52, 21개월째 무병 생존하고 있으나 1예는 폐와 눈에 전이되어 16개월에 사망하였고 2예는 국소 재발과 동시에 간에 원격 전이되어 19, 20개월에 각각 사망하였다.

절제 불가능 직장암 환자에서 2년 생존율에 영향을 미칠 수 있는 예후인자로 병리학적 분류, 임상적 병기, 방사선 치료선량, 방사선치료에 대한 반응 정도, 절제 유무, 항암 약물치료 유무, 절제 불가능이라고 판단한 기준을 분석하여 보았다(Table 3). 이들 중 방사선치료에 대한 반응 정도와 절제 유무가 통계학적으로 유의하게 2년 생존율에 영향을 미침을 알 수 있었고 이들을 Fig. 3, 4에 나타내었는데 절제가 시행된 6예에서는 2년 생존율 50%인 반면 절제가 시행되지 못한

39예에서는 16.3%로 차이를 보였으며 방사선치료에 완전 반응을 보인 2예는 2년 생존율 50%, 방사선치료에도 불구하고 중앙이 진행된 4예는 12개월에 모두 사망하여 생존율 0%로 차이를 보였다. 전체환자 중 추적 조사 시점에서 중앙의 상태를 알 수 있었던 35예의 치료 실패 양상을 살펴보면 (Table 4) 절제가 시행되지 않은 29예 중 28예가 국소 재발 혹은 원격 전이를 보여 97%의 치료 실패율을 보였으며 이 중 국소 재발은 93%에서, 원격 전이는 43%에서 발생하여 절제가 시행된 6예에 비하여 높은 치료 실패 양상을 보였다.

고 찰

절제 불가능 직장암이라는 판단은 주로 외과의사에 의해서 결정되는데 여기에도 여러가지 용어가 사용되고 있어 확실한 정의는 내리기 어렵다. Dosoretz등¹⁾은 중앙이 주위 장기와 유착되어 있으나 광범위 절제술로 제거가 가능한 경우를 borderline unresectable이라 하였고, 중앙이 단단히 고정되어 있어 이를 완전히 제거하려면 pelvic exenteration이 필요한 경우를 definitive unresectable이라고 하였다. Willet등¹⁰⁾은 직장 주변의 조직 침투가 심하지만 고정되어 있지 않은 중앙을 tethered라 하였다. 또한 Pahlman등²⁾은 non-

Table 5. Summary of Reported Studies of Unresectable Rectal Cancers

Journal	No. of Patients	Dose (Gy)	Resectability	Complete Resection		Incomplete Resection		No Resection	
				LF	Survival	LF	Survival	LF	Survival
Mendenhall	23	50	23/23(100%)	11/23(48%)		12/23(52%)			
				6/11(50%)	18%(5yr)	10/12(83%)	0%(5yr)		
Minsky	12	50-60	12/12(100%)	7/12(58%)		5/12(42%)			
				0%		73%			
Emami	44	45-50	33/44(75%)	26/33(79%)		7/33(21%)		11/44(25%)	
				5/26(19%)	69%(3yr)	17mo(mean)		8mo(mean)	
Dosoretz	25	40-52	19/25(78%)	17/19(89%)		2/19(11%)		6/25(24%)	
				38%	43%(5yr)			0%(3yr)	
Pahlman	39	46	11/39(28%)	10/11(91%)		1/11(9%)		28/39(72%)	
				27/33(82%)		6/33(18%)		11/44(25%)	
Pilepich	44	45-50	33/44(75%)	81%(2yr)					
				6/7				35/45	
This study	45	28-70	6/24(25%)	2/6(33%) 50%(2yr)				26/29(90%)16.3%(2yr)	

LF : Local Failure

resectability는 골반벽이나 전립선에 고정되어있는 경우이고 borderline resectability는 자궁이나 방광쪽으로 자라 움직이지 않는 큰 종양이라하여 구별하였다. 이렇게 각 저자마다 절제 불가능이라고 판단하는 기준이 달라 서로의 결과를 비교하는데 어려움이 있다. 따라서 최근에는 Mohiuddin¹¹⁾은 절제 불가능한 직장암의 임상적 병기를 고정 정도에 따라 1기에서 4기까지 나누어 더 객관적인 지표를 제시하려 하였다. 또한 경직장 초음파로 직장벽의 침윤 정도를 90% 이상까지 정확히 진단할 수 있다는 보고도 있으며^{12, 13)} 직장경이 통과하지 못하는 경우에는 경질(transvaginal) 초음파가 시도되기도 한다¹⁴⁾. 향후 초음파를 이용한 진단이 직장 수지 검사나 컴퓨터 단층 촬영보다 정확한 판단 기준을 제시할 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 이러한 분류는 사용하지 못하였으나 31예(69%)에서 수술을 시행하여 절제가 불가능하다고 판단되었고 나머지는 직장 수지 검사로 종양이 고정되어 있는 경우를 절제 불가능이라고 판단하였다.

절제 불가능 직장암에서 방사선치료 후 절제가 시행된 환자와 절제가 시행되지 않은 환자간에는 상당한 생존율의 차이가 보고되고 있다. 여러 저자의 보고를 표5에 종합하였는데 방사선치료 후 근치적 절제술이 시행되는 환자는 48-64% 정도이고^{1, 2, 3, 4, 15, 16)} 이런 환자의 3년에서 5년 생존율은 18-69%로 절제 불가능한 환자보다 월등히 높고 국소 치료 실패율도 19-50%로 낮게 보고되고 있다. 그리고 부분적인 절제가 시행되어^{17, 18)} 미시적 잔존 종양이 남아있는 환자에서 방사선치료를 시행한 경우는 국소 실패율이 15-80%, 2년에서 3년 생존율 58-77%가 보고되고 있고, 육안적 잔존 종양인 경우는 국소 실패율 29-52%, 2년에서 3년 생존율은 6-39%정도로 방사선 단독 치료와 비슷한 성적이 보고되고 있다. 그리고 방사선치료 후에도 절제가 불가능하여 방사선 단독으로 치료한 환자의 경우는 3년 생존율이 0-30%정도로 근치적 절제술이나 부분적 절제가 시행된 환자에 비하여 낮은 성적이 보고되고 있어 절제 불가능한 직장암의 경우 방사선치료 후 근치적 수술이 이루어져야만이 국소 제어 및 생존율의 연장을 기대할 수 있을 것이다. 본 연구에서는 방사선치료 후 6예에서만 근치적 절제술이 시행되어 절제율 25%를 보여 타 저자에 비하여 낮은 절제율을 보이고 있으나, 근치적 절제가 시행된 환자 6예의 2년 생존율 50%는 절제가 시행되지 않은 환자의 16.3%보다는 통계학적으로 유의있는 차이를 보였고 치료 실패 양상도 국소 재발보다는 원격 전이가 많았으며 절제가 시행되지 않은 환자의 국소 치료 실패

율 93%보다 훨씬 적어 근치적 절제의 중요성을 다시 한번 확인할 수 있었다. 이렇게 절제율이 낮은 것은 방사선치료 후 수술적으로 절제 가능성을 확인한 환자가 적었고 pelvic exenteration 등 과감한 수술이 시행된 예가 없는 점으로 보아 상당히 선택적으로 수술이 시행되었기 때문이라고 생각된다. Lopez 등과 Ledesma 등^{19, 20)}은 선택적으로 pelvic exenteration을 시행하여 5년 생존율 40% 이상을 보고하고있어 향후 적극적인 수술이 시행된다면 생존율의 향상을 기대할 수 있으리라고 생각된다.

절제 불가능 직장암에서 국소 제어에 영향을 미칠 수 있는 예후 인자로는 Dosoretz¹⁾은 병리학적 병기, 절제의 정도, 수술 전 방사선 조사선량이 있다고 하였다. 본 연구에서는 방사선치료에 대한 반응 정도와 절제 유무가 2년 생존율에 영향을 미치는 것으로 나타나 절제 유무가 가장 중요한 인자임을 알 수 있었다. 방사선 치료에 대한 방사선 조사선량과 종양의 반응율에 대해서는 Overgaard²¹⁾은 56 Gy 이하에서는 국소 재발이 많아 최소한 56 Gy 이상이 필요하다고 하였으나 Dosoretz, Minsky 등^{1, 15)}은 이러한 관계가 없다고 하여 아직도 논란의 여지가 있다. 본 연구에서도 방사선 조사선량이 증가할수록 반응율은 증가하였지만 통계학적으로 차이를 보이지는 않았다.

절제 불가능 직장암에서는 근치적 절제가 시행된다 하더라도 위에서 본 바와 같이 성적이 저조하여 국소 재발을 방지하고자 수술 중 방사선치료 등이 시도되고 있는데 수술 전 방사선치료 후 수술 중 방사선치료가 부가된 환자에서 근치적 절제가 시행되면 국소 재발이 12%정도로 떨어지고 3년 생존율은 70%까지 보고^{5-7, 22)}되고 있어 방사선치료 단독에 비하여 낮은 국소 재발율을 보고하고 있지만 그 부작용으로 10 Gy 이상에서 말초 신경 장애나 요관의 폐쇄도 보고되고 있어 주의 요하며 기술적인 문제로 널리 이용되지는 못하고 있는 실정이다^{22, 23)}. 또한 5-FU와 Leucovorin 등을 방사선치료와 병용함으로써 보다 높은 반응을 및 절제율을 보고하는 저자도 있지만^{8, 9)} 항암 약물치료의 부가가 방사선 단독 치료에 비하여 부작용만 높고 성적은 더 낮지 않다는 보고도 있어^{24, 25)} 아직 연구가 필요하다고 하겠다. 본 연구에서는 항암 약물치료는 단 2예에서만 시행되어 결론을 내릴 수는 없으나 향후 약물요법을 병용한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

방사선치료는 절제 불가능한 직장암환자를 절제 가능하게 변경시킬 수 있고 이렇게 절제가 가능하게된 환자는 방사선치료 후에도 절제가 불가능한 환자에 비해 월등히 좋은 생존율을 보이고 있으며 방사선 치료의 반응율과 절제 유무에 따라 생존율의 차이가 있으므로 종양의 반응율을 더 높이기 위해 방사선 치료에 항암 약물요법을 부가하는 등의 새로운 시도가 필요할 것으로 생각되고, 보다 과감한 절제를 시행한다면 더 나은 국소 제어율 및 생존율을 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. **Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S et al.** Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinomas. *Cancer* 1983; 52:814-818
2. **Pahlman L, Glimelius B, Ginman C et al.** Preoperative irradiation of primarily non-resectable adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Acta Radi Oncol* 1985; 24:35-39
3. **Emami B, Pilepich M, Willett C et al.** Effect of preoperative irradiation on resectability of colorectal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1295-1299
4. **Mendenhall WM, Bland KI, Pfaff WW et al.** Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative irradiation and surgery. *Ann Surg* 1987; 205:41-44
5. **Tepper JE, Cohen AM, Wood WC et al.** Intraoperative electron beam radiotherapy in the treatment of unresectable rectal cancer. *Arch Surg* 1986; 121:421-423
6. **Gunderson LL, Martin JK, Beart RW et al.** Intraoperative and external beam irradiation for locally advanced colorectal cancer. *Ann Surg* 1988; 207:52-60
7. **Willett CG, Shellito PC, Tepper JE et al.** Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:843-849
8. **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
9. **Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N et al.** Enhancement of radiation-induced down staging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:79-84
10. **Willet CG, Shellito PC, Rodkey GV et al.** Preoperative irradiation for tethered rectal carcinoma. *Radioth Oncol* 1991; 21:141-142
11. **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
12. **Tio TL, Coene PP, Delden OM et al.** Colorectal carcinoma: Preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1991; 179:165-170
13. **Katsura Y, Yamada K, Ishizawa T et al.** Endorectal ultrasonography for the assessment of wall invasion and lymph node metastasis in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:362-368
14. **Badea R, Badea G, Dejica D et al.** The role of transvaginal sonography as compared with endorectal sonography in the evaluation of rectal cancer: Preliminary study. *Surg Endosc* 1991; 5:89-91
15. **Minsky BD, Cohen AM, Enker WE et al.** Radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:1283-1289
16. **Pilepich MV, Munzenrider JE, Tak WK et al.** Preoperative irradiation of primarily unresectable colorectal carcinoma. *Cancer* 1978; 42:1077-1081
17. **Schiels SE, Martenson JA, Gunderson LL et al.** Long-term survival and patterns of failure after postoperative radiation therapy for subtotally resected rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:459-463
18. **Gunderson LL, Cohen AC, Dsoretz DD et al.** Residual, unresectable, or recurrent colorectal cancer: External beam irradiation and intraoperative electron beam boost + resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:1597-1606
19. **Lopez MJ, Kraybill WG, Downey RS et al.** Exenterative surgery for locally advanced rectosigmoid cancer. Is it worthwhile? *Surgery* 1987; 102:644-651
20. **Ledesma EJ, Bruno S, Mittelman A et al.** Total pelvic exenteration in colorectal disease

- se. A 20-year experience. *Ann Surg* 1981; 194: 701-703
21. **Overgaard M, Overgaard J, Sell A.** Dose-response relationship for radiation therapy of recurrent, residual, and primarily inoperable colorectal cancer. *Radioth Oncol* 1984; 1:217-225
 22. **Willett CG, Shellito PC, Tepper JE.** Intraoperative electron beam radiation therapy for recurrent locally advanced rectal or rectosigmoid carcinoma. *Cancer* 1991; 67:1504-1508
 23. **Shaw EG, Gunderson LL, Martin JK et al.** Peripheral nerve and ureteral tolerance to intraoperative radiation therapy: clinical and dose-response analysis. *Radioth Oncol* 1990; 18:247-255
 24. **Rominger CJ, Gelber RD, Gunderson LL et al.** Radiation therapy alone or in combination with chemotherapy in the treatment of residual or inoperable carcinoma of the rectum and rectosigmoid or pelvic recurrence following colorectal surgery Radiation Therapy Oncology Group study(76-16). *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 118-127
 25. **Danjoux CE, Gelber RD, Catton GE et al.** Combination chemo-radiotherapy for residual, recurrent or inoperable carcinoma of the rectum: E.C.O.G. study(EST3276). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:765-771