

RESEARCH UPDATE

국소진행성 직장암 환자에서 화학방사선치료 후 완전 관해 예측: 확산강조 자기공명영상의 역할

김아영

울산대학교 의과대학 영상의학교실

Prediction of Complete Remission after Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Diagnostic Role of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging

Ah Young Kim

Department of Radiology and Research Institute of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Diffusion-weighted MRI for Selection of Complete Responders after Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer: a Multicenter Study (*Ann Surg Oncol* 2011;18:2224-2231)

요약: 수술 전 화학방사선치료를 받은 직장암 환자의 10-24%는 수술 시 수술 조직에 잔존 종양이 발견되지 않는 완전 관해 소견을 보인다. 이처럼 치료 후 완전 관해를 나타내는 환자군을 수술 전에 정확히 식별해낼 수만 있다면 이들에게는 보다 덜 침습적인 치료방법을 모색해 볼 수 있다. 이 연구는 국소진행성 직장암 환자에 있어 수술 전 화학방사선치료 시행 후 병기 재결정시 치료 후 완전 관해를 예측하는 데 있어 확산강조 자기공명영상(diffusion-weighted MRI, DW-MRI)의 진단적 역할을 규명하고자 하였다. 120명의 국소진행성 직장암 환자 중 25명이 수술로 완전 관해 판정을 받았으며 이들 환자들의 고식적 자기공명영상(MRI)과 확산강조영상을 추가한 MRI 영상(DW-MRI)을 각각 분석하였다. 3명의 판독자가 완전 관해 여부를 5-point confidence score로 평가한 후 병리 소견을 근거로 완전 관해 식별에 있어 각 영상기법의 진단적 수행능력 및 판독자 간의 일치도를 평가한 결과, DW-MRI는 완전 관해를 진단하는 데 있어 고식적 MRI보다 우월한 진단 성적을 나타내었다(area under the Receiver-Opera-

ting-Characteristic curve [AUC]=0.78-0.8 for DW-MRI vs. AUC=0.58-0.76 for standard MRI). 완전 관해 진단의 민감도 역시 고식적 MRI 영상만으로 진단할 때(sensitivity, 0-40%)보다 DW-MRI 영상일 때 통계적으로 유의하게 향상되었으며 (sensitivity, 52-64%), 특이도(specificity)는 두 검사에서 모두 89-98%로 동일한 성적을 보였다. 영상 판독자 간의 일치도 또한 고식적 MRI보다 DW-MRI에서 높게 나타났다($\kappa=0.2-0.32$ for standard MRI vs. $\kappa=0.51-0.55$ for DW-MRI). 따라서 이 연구를 통해 직장암 환자의 수술 전 화학방사선치료 후 완전 관해를 평가하는 데 있어 DW-MRI 검사가 기존 고식적 MRI 검사보다 더 향상된 진단 성적을 제공할 수 있음을 알 수 있다.

해설: 직장암의 높은 국소재발률은 전직장간막 절제술(total mesorectal excision, TME) 및 수술 전 화학방사선요법의 도입으로 2.4%까지 현격히 낮아졌으며 특히 수술 전 화학방사선치료는 오늘날 국소진행성 직장암의 보편적 치료방법

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김아영, 138-736, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 영상의학교실

Correspondence to: Ah Young Kim, Department of Radiology and Research Institute of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-4400, Fax: +82-2-476-4719, E-mail: aykim@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

으로 자리매김하고 있다.¹² 실제로 이들 환자의 10-24%는 완전 관해를 보이며 이들의 overall survival, disease-free survival 성적은 매우 좋다고 알려져 있다.³ 2006년 Habr-Gama 등⁴은 보조적 항암치료 후 임상 및 영상의학적으로 완전 관해를 보인 환자들에서 전향적으로 wait-and-see 정책을 적용하여 그 장기 성적을 보고한 바 있다. 그에 따르면 5년 추적검사 시 이들 중 수술을 시행하지 않은 그룹에서의 overall survival, disease-free survival이 각각 93%, 85%로 나타났다. 이후로 수술 전 화학방사선요법 후 완전 관해를 보이는 직장암 환자들에 있어서, 시술 자체로 인한 이환율 및 사망률, 영구장루 등의 잠재적 위험성을 내포하고 있는 TME 시행이 과연 필요한가 하는 의문이 제기되었으며 일각에서는 보조적 항암치료 후 치료 반응이 양호하거나 완전 관해를 보이는 환자에게는 보다 보존적인 치료 방법을 선택해야 한다는 주장이 대두되었다.

그러나 치료 반응 평가 및 병기 재평가를 위한 영상진단 시행 시 진단 성적은 매우 저조하며, 직장암 병기 결정에 가장 적절한 영상 기법으로 시행되고 있는 MRI조차 수술 전 화학방사선요법 시행 후 병기 재평가 시 진단의 정확도가 현저히 떨어진다는 사실은 이미 잘 알려져 있다. 또한 수술 전 화학방사선요법 시행 후 완전 관해를 예측하는 데 있어 MRI뿐만 아니라 경직장 초음파, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET 검사 모두 17-50%의 낮은 양성예측도를 나타내고 있어⁵⁻⁹ 오히려 치료가 불충분하게 행해질 가능성을 내포하고 있다.

이런 단점을 극복할 수 있는 새로운 진단 기법으로 제시되고 있는 영상 검사가 확산강조영상(DW imaging, DWI)이다. 이 검사는 다양한 조직 내에서 주어진 환경에 따라 물분자의 확산운동이 변화하게 되는 것에 착안하여 이런 물분자 확산운동의 차이를 영상화하는 자기공명영상의 한 영상 기법이다. 생물 조직 내에서 물분자 확산은 세포 밀도 및 세포막 보존상태와 반비례하는 관계에 있으므로, 종양조직과 같은 세포 고밀도 및 온전한 세포막 환경에선 물분자 확산이 제한되며 고신호강도를 나타내게 된다.¹⁰ 이미 보편적인 진단기법으로 확립된 두경부 질환의 DW-MRI처럼 직장암 평가에 있어서 DW-MRI는 종양 검출 및 종양의 치료반응 평가에 일익을 담당할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

이미 상당수의 연구자들이 직장암 환자의 종양 검출 및 치료반응 평가에 DWI의 유용성을 보고해 왔다. 기존 MRI 영상만으로 진단할 때보다 DW-MRI 영상으로 진단할 경우 직장암 검출률이 매우 향상되며(민감도 93-95%, 특이도 95-100%, 양성예측도 97-100%, 음성예측도 86-91%),¹¹ 겔보기확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC)를 이용한 정량적 분석을 통해 종양의 치료반응 평가에도 이용할 수 있다. 즉, 종양 내 괴사가 일어난 부위에서는 빠른 확산이 일어나므로

높은 ADC 값을 나타내게 되고 이런 소견은 원발 종양이 보다 악성임을 시사한다. 실제로 높은 ADC 값을 보이는 종괴는 화학방사선요법의 치료반응 성적이 저조하다.¹²

또한 화학방사선치료 기간 중 치료에 따른 종양세포의 사멸이 진행됨에 따라 ADC 값은 감소하는 반면, 치료가 끝난 후엔 간질성 섬유화 증가로 확산이 감소하여 ADC 값은 다시 증가한다. 따라서 기존 종괴 내 낮은 ADC 값을 보이는 부위는 종양세포가 괴멸된 부위를 의미하는 반면, 활성 종양세포가 남아있는 부분의 ADC 값은 세포고밀도 때문에 치료로 인한 섬유화 영향을 덜 받아 상대적으로 높은 ADC 값을 나타낸다. 결과적으로 ADC 지도화는 초기 방사선치료로 인한 섬유화를 구별할 수 있어 수술 전 T 병기의 과대평가를 예방할 수 있을 것으로 평가되고 있다.^{13,14}

수술 전 화학방사선요법 후 완전 관해를 예측하는 데 있어서도 기존 MRI보다는 DW-MRI가 보다 높은 진단 성적을 보임은 몇몇 단일 기관의 연구로 밝혀져 있다. Kim 등⁸은 완전 관해를 예측하는 데 DW-MRI가 기존 MRI보다 진단 성적을 향상시킬 수 있음을 규명하였고(AUC=0.876 vs. 0.676), ADC 값 측정 등의 정량적 분석을 통해 완전 관해 예측의 정확도를 향상시킬 수 있다고 하였다. 또한 Curvo-Semedo 등¹⁵은 DW MR volumetry를 이용하면 기존 MR volumetry보다 완전 관해 예측도를 크게 높일 수 있으며 진단정확도 88% (Az=0.92)로 완전 관해를 판별해낼 수 있다고 주장하고 있다.

이러한 연구 성과에도 불구하고 DW-MRI 검사가 두경부 영역에서처럼 직장암 환자의 진단 및 치료에 아직 확고한 자리매김을 하지 못하고 있는 가장 큰 원인은 분석방법이 아직 통일되어 있지 않기 때문이다. DWI의 정성적 분석 및 ADC 측정의 정량적 분석 모두, 기관이나 기기, 검사 방법 및 영상 분석 tool에 따라 다양하게 해석될 수 있는 요소들을 내포하고 있으며 특히 검사 방법에 따라 상당한 차이를 보이게 된다. 이는 그간의 연구결과들이 모두 단일기관 배경의 연구였던 주된 이유이다. 이에 비해 이 연구는 다기관 연구 배경의 첫 연구로서 아직 통일되지 못한 ADC 측정을 제외하고 정성적 분석만으로 DW-MRI의 완전 관해 예측의 가능성을 규명하고자 하였다는 데 그 의의가 있다.

이 연구에서 저자들은 치료 후 완전 관해를 평가하는 데 있어 DW-MRI가 기존 MRI에 비해 유의하게 높은 민감도를 나타내었으며 90% 이상의 특이도를 나타냄을 규명하였다. 연구결과인 90% 이상의 특이도는 다시 말해서 잔존 종양이 있음에도 불구하고 완전 관해로 판단하여 부족한 치료를 하게 될 확률이 10% 미만이라는 것을 의미한다. 그러므로 수치 검사, 대장내시경 및 조직검사에 더하여, DW-MRI는 덜 침습적 혹은 비침습적인 치료를 받기에 적합한 환자를 보다 용이하게 선별해내는 데 그 중요한 진단적 역할을 수행한다고 할 수

있겠다.

이 연구를 통해 직장암 환자에서 화학방사선 요법 시행 후 완전 관해 여부를 평가하는 데 DW-MRI의 진단적 역할을 가늠해 볼 수 있으며, 특히 다기관연구를 통해 정성적 분석 방법으로 진행된 결과이므로 향후 보편적 진단 방법으로서 중요한 행보라고 평할 수 있다. 실제 임상에서 이용할 수 있기 위해서는 보다 체계적이고 광범위한 연구가 필요하겠지만, 단일화된 검사기법 및 분석 방법으로 ADC 계측을 이용한 정량적 분석 까지 더해진다면 보다 높은 완전 관해 예측 성적을 기대할 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
2. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304.
3. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-844.
4. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1319-1328.
5. Janssen MH, Ollers MC, Riedl RG, et al. Accurate prediction of pathological rectal tumor response after two weeks of preoperative radiochemotherapy using (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computed tomography imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:392-399.
6. Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, et al. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:21-25.
7. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, et al. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009;11:249-253.
8. Kim SH, Lee JM, Hong SH, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology* 2009;253:116-125.
9. Vanagunas A, Lin DE, Stryker SJ. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:109-112.
10. Hosonuma T, Tozaki M, Ichiba N, et al. Clinical usefulness of diffusion-weighted imaging using low and high b-values to detect rectal cancer. *Magn Reson Med Sci* 2006;5:173-177.
11. Rao SX, Zeng MS, Chen CZ, et al. The value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging for rectal cancer detection. *Eur J Radiol* 2008;65:299-303.
12. DeVries AF, Kremser C, Hein PA, et al. Tumor microcirculation and diffusion predict therapy outcome for primary rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:958-965.
13. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol* 2003;45:214-222.
14. Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, et al. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *Lancet* 2002;360:307-308.
15. Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, et al. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy—conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2011;260:734-743.