

국소진행성 직장암의 영상 진단: 수술 전 화학방사선치료 전과 후의 병기 평가

김아영

울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학교실

Imaging Diagnosis of Locally Advanced Rectal Cancer: Tumor Staging before and after Preoperative Chemoradiotherapy

Ah Young Kim

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

Recently, treatment strategy of rectal cancer has changed dramatically. The application of total mesorectal excision (TME) and preoperative chemoradiation therapy (PCRT) has become standard procedure for locoregional and locally advanced rectal cancer, respectively. For the planning of patient-specific therapy, both functional and morphological radiologic evaluation as well as multidisciplinary approach is essential. In other words, the needs for more accurate T- and N-staging and assessment of circumferential resection margin, both before and after PCRT, are increasing rapidly. Although so far there is no consensus on the role of diagnostic imaging (endorectal ultrasound, CT, MRI) in the evaluation of rectal cancer patient, MRI with diffusion-weighted image is emerging as an essential imaging modality, especially in the assessment of tumor response and depiction of complete remission after PCRT. In this review, we intended to demonstrate the present diagnostic role of various imaging modalities in tumor assessment of locally advanced rectal cancer before and after PCRT, with the introduction of new emerging imaging tool. (Korean J Gastroenterol 2013;61:3-8)

Key Words: Rectal neoplasms; Magnetic resonance imaging; Computed tomography; Ultrasonography

서 론

결장암에 비해 직장암은 협소한 해부학적 공간 내에 위치하면서 주변 골반 장기와 인접해 있어 수술 난이도가 높고 원격전이를 빈번히 동반하므로, 근치적 절제를 위해서는 수술 전 진단 및 치료를 위해 보다 정확한 영상 진단이 요구된다.

현재 2기 이상의 국소진행성 직장암인 경우, 국소 재발률과 독성 면에서 수술 전 화학방사선요법(preoperative chemoradiation therapy)이 수술 후 보조적 화학방사선치료법보다 우월한 성적을 보이고 있어 수술 전 시행이 선호되고 있다.¹⁻³ 이에 따라 수술 전 화학방사선요법 시행 후 치료반응 평가

및 수술 전 병기 재평가를 하게 된다. 동일한 영상진단검사를 시행하여 평가하게 되지만 수술 전 치료 시행 전과 후의 영상 검사 진단성적은 상당한 차이를 보이고 있어 치료요법 시행 전후의 수술 전 영상진단검사는 구분하여 이해할 필요가 있다.

본 론

1. 전직장간막 절제술과 수술 전 화학방사선요법

근치적 절제술 후 3-32%에 이르던 직장암의 높은 국소재발률은 전직장간막 절제술(total mesorectal excision, TME)

© 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 아산병원길 86, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과

Correspondence to: Ah Young Kim, Department of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 86 Asanbyeongwon-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.

의 도입으로 10% 정도까지 낮아졌다.⁴ 이 시술을 성공적으로 시행하기 위해서는 TME 술식으로는 골반에 남아있게 되는 골반 측방림프절 및 측방절제연(circumferential resection margin)에 해당되는 직장고유근막의 종양 침범이 없어야 한다. 따라서 수술 전 측방절제연 및 골반 측방 림프절의 종양 침범 여부 평가가 중요하며 이는 자기공명영상(MRI)에서 보다 효과적으로 평가할 수 있다.^{5,6} 한편 수술 전 화학방사선요법 시행 후 수술적 절제술을 시행할 경우 직장암의 국소재발률은 11%대로 낮아지며, 더 나아가 TME 및 수술 전 화학방사선요법을 함께 병행하여 시행할 경우 국소재발률은 2.4%까지 낮아진다.^{7,8} 이런 결과로 인해 TME와 수술 전 화학방사선치료는 오늘날 국소진행성 직장암의 대표적 치료법으로 자리매김하고 있으며 환자의 T 및 N 병기에 따른 맞춤형 치료를 하기 위한 직장 및 골반강의 해부학적 구조의 구체적인 가시화는 영상진단의 필수적인 요소이다. 일반적인 대장암 진단 및 병기 결정을 위해서는 주로 컴퓨터전산화단층촬영(CT)이 시행되기 마련이지만, 직장암의 경우 조직대조도가 높고 다면 영상 획득이 가능한 MRI 검사가 주된 진단적 역할을 담당한다.

국소진행성 직장암인 경우, 일반적으로 수술 전 화학방사선치료를 시행하고 치료 완료 6주 후에 수술적 절제술을 시행하게 되는데 이 때 수술 전 병기 재평가를 하여 수술 여부를 결정한다. 이 과정에서 MRI는 주로 T, N 병기의 재평가를 위해, CT 혹은 양전자방출단층촬영술(PET)은 원격전이 여부 평가를 위해 시행하고 있다.

2. 수술 전 화학방사선요법 시행 전 병기 평가

1) T 병기(T-staging)

직장암의 경우, 수술 전 T 병기 평가를 위해선 경직장초음파(EUS) 및 MRI 검사를 주로 시행한다. 이 중 EUS는 직장장벽층을 구분하는데 유리하여 T2 이하 조기 직장암을 진단하는데 우수한 진단성적을 보인다. EUS의 T 병기 결정의 정확도는 69-97% 사이로 폭넓게 보고되고 있는데, 이는 종괴가 크고 고침습성인 경우, 상부 직장암인 경우엔 적정 병기 평가가 어렵고 직장을 물로 팽대시킨 상태에서 평가하므로 과대평가되는 경향이 있어 진행성 직장암이 연구에 많이 포함될수록 낮은 성적을 보이기 때문이다.⁹⁻¹²

직장 MRI 검사는 고식적 영상 기법일 경우 59-88%, 경직장 코일을 사용한 경우 71-91%로 큰 폭의 진단성적을 보이는데 이는 초기 T3 병기와 T2 병기의 구별이 힘들기 때문이다.¹³⁻¹⁶ 대부분의 진단적 오류는 종양의 결합조직형성 반응(desmoplastic reaction) 특성에 따른 병기 과대 평가 때문으로, 현재까지는 직장주위 지방조직으로의 침상 파급 소견이 보일 때 이런 소견이 섬유화 단독인지 종양 세포 침윤이 동반

된 섬유화가 있는 경우인지 판단하기 어렵다.

반면 CT의 T병기 진단성적은 비진행성 직장암일 경우 52-74%, 진행성 직장암일 경우 79-94%로, EUS나 MRI 진단 성적에 못 미치는 결과를 보인다.¹⁷⁻²⁰ 이는 협소한 골반강 내 여러 골반 장기가 인접해 있는 직장암의 경우 CT의 영상해상도가 상기 두 진단기법에 미치지 못하기 때문이다. 따라서 수술 전 CT의 주된 목표는 인접 장기로의 침범 유무, 국소 림프절증 유무, 원격 전이 유무 등을 평가하는 데에 있다고 할 수 있다.

2) N 병기(N-staging)

직장암에 있어 림프절 전이 유무는, 종양 파급 정도와 함께 환자의 예후 및 재발을 결정하는 데 있어 매우 중요한 예측인자이다. 종양이 점막 또는 점막하층에 국한되고 림프절 전이가 없는 환자의 재발률은 5% 정도이나 종양이 고유근층을 침범한 T2 병기가 되면 10%로 증가하고, 이어 T3, T4 병기로 진행될수록 재발률은 25%, 50%로 급격히 증가한다. 만약 림프절 전이가 있다면 T2 종양에서의 재발률은 33%, T3 및 T4 종양에서는 66%로 더욱 증가된다.²¹⁻²³

현재까지 악성 림프절을 평가하는 일반적인 영상 기준은 크기와 형태에 의존하고 있으며 이로 인해 N 병기 진단성적은 매우 저조하다. 일반적으로 5 mm 미만인 림프절은 대부분 전이가 없는 림프절이지만, 다른 한편으로 악성 림프절의 45-50%가 5 mm 이하의 작은 림프절이다.^{24,25} 즉, 정상 크기 림프절에 미세 종양 침윤이 있는 경우와 종양 침윤이 없는 림프절 종대를 감별하기는 매우 어려우며 이 문제는 현재까지 미해결 과제로 남아있다.

CT에서는 림프절이 1 cm 이상이거나, 1 cm 이하라도 3개 이상의 림프절이 무리지어 검출되면 비정상으로 간주하며, 이렇게 크기에만 의존한 악성 림프절 판정은 매우 제한적이어서 22-73% 정도의 낮은 성적을 보인다.²⁶⁻²⁸ EUS의 N 병기 진단성적은 62-83% 정도로, 초음파 해상력의 한계로 인해 근접한 림프절만 평가가 가능하다는 근원적인 제한점을 가지고 있다.

직장 MRI에서는 단경 5 mm 이상이면서 T2 강조영상에서 고신호강도, 침상 경계(spiculated border), 비균질적인 신호강도를 보이면 악성 림프절로 진단한다. 그러나 우수한 연부 조직 대조도에도 불구하고 염증성 림프절종대 및 전이성 림프절종대의 구별은 여전히 힘들어 진단율 39-95%, 민감도 85% 및 특이도 97%의 진단 성적을 보인다.²⁹

3. 수술 전 화학방사선요법 시행 후 병기 재평가

1) T 및 N 병기 재평가

수술 전 화학방사선요법 시행 후 병기 재평가 시 진단 성적은 모든 영상검사에서 전반적으로 매우 저조하며, 직장암 병기 결정에 가장 적절한 영상기법으로 시행되고 있는 MRI조차

영상진단의 정확도가 현저히 감소한다.

MRI의 T 병기 진단율은 47-60% 정도로 치료 전에 비해 진단의 정확도가 급격히 낮아진다.³⁰⁻³³ 또한 측방절제연의 종양침습 여부 판정 역시 치료 전 평가 92%의 진단율이 치료 후 66%로 떨어진다.³² CT나 EUS 등 다른 영상진단법도 마찬가지로 각각 59%, 67%, 60% 등의 낮은 진단율로 동일한 경향을 보이고 있다.³⁴

T 병기에서와 마찬가지로, N 병기 재평가 시 진단 성적 역시 매우 저조하다. MRI의 N 병기 진단율은 64-68% 정도로 치료 전에 비해 진단의 정확도가 급격히 낮아진다.³⁰⁻³³ CT나 EUS 등 다른 영상진단법도 각각 56.5%, 75.5%로 현저히 낮은 진단 성적을 보이고 있어 이를 극복할 수 있는 획기적인 새로운 진단기법의 개발이 절실하다.³⁴ 치료반응 평가 및 병기 재평가를 위한 영상진단에 널리 시행되는 직장 MRI의 경우, T2 강조영상에서 수술 전 화학방사선요법을 시행하기 전의 종양은 지방조직(고신호강도)과 근조직(저신호강도) 사이 중간정도의 신호강도를 보이지만, 치료 후 종양은 섬유화 등으로 인해 종양 신호강도가 일반적으로 감소한다.⁵ 그러나 일부 치료 후 종양은 치료 전보다 신호강도가 높아지는 소견을 보이는데 이는 수술 전 화학방사선요법으로 인한 점액반응이 주된 원인으로 지목되고 있다.^{35,36} 즉, 치료 후 종양 중 80-90%에서 점액 성분이 관찰되며 이러한 점액 집적은 강한 고신호강도를 보이게 된다.³⁷ 이와 같은 치료 후 점액분화 및 염증성 변화 등으로 인해 병기 재평가 시 영상 진단의 정확도가 현저히 떨어지게 되며 대부분의 오류는 병기의 과대평가 때문에 발생하는 것으로 알려져 있다.³⁰⁻³¹

2) 치료반응 평가와 확산강조영상(diffusion-weighted imaging, DWI)

수술 전 화학방사선치료를 받은 직장암 환자에서 치료반응 평가의 의미는 크게 두 가지 측면이 있다. 하나는 치료반응 효과를 치료 초기에 예측하여 치료방법의 빠른 변경 및 수정을 통해 적절한 치료법을 모색, 환자의 예후를 향상시키고자 하는 측면이고, 다른 하나는 수술이 불필요할 수 있는 완전 관해군을 판별해내고자 하는 측면이다. 하지만 수술 전 화학방사선치료를 받은 직장암 환자의 병기 재평가의 진단 실적은 상당히 실망스러운 수준이므로 이런 단점을 극복할 수 있는 새로운 진단 기법이 활발히 모색되어 왔으며 이중 가장 기대를 모으고 있는 영상 검사가 DWI다.

DWI는 다양한 조직내에서 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 고

신호강도를 나타내게 된다.¹⁰ 이미 보편적인 진단기법으로 확립된 두경부 질환의 DW-MRI처럼 직장암 평가에 있어서 DW-MRI은 종양 검출 및 종양의 치료반응 평가에 일익을 담당할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 실제로 기존 T2 강조영상만으로 진단(민감도 82-84%, 특이도 85-90%, 양성예측치 92-95%, 음성예측치 68-72%)할 때보다 DWI 및 T2 강조영상 을 합하여 진단할 경우 직장암 검출률이 향상된다(민감도 93-95%, 특이도 95-100%, 양성예측치 97-100%, 음성예측치 86-91%).^{38,39}

최근 겉보기확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC)를 계측하여 정량적 분석을 할 수 있으며 이는 종양의 검출뿐만 아니라 종양의 수술 전 화학방사선치료의 치료반응 평가에 이용할 수 있다는 연구결과들이 잇달아 보고되고 있다. 즉, 종양 내 괴사가 일어난 부위에서는 빠른 확산이 일어나므로 높은 ADC값을 보이게 되며 이는 원발 종양이 공격적임을 반영한다. 실제로 높은 ADC값을 보이는 종괴는 수술 전 화학방사선치료의 치료반응 성적이 저조한 결과를 보이게 된다.^{39,40} 따라서 치료반응 성적이 저조할 것으로 예측되는 환자의 경우 치료계획을 수정하여 환자에게 적정한 다른 치료방법을 모색하는 것이 불필요한 화학방사선치료의 독성 및 내성을 감소시키고 궁극적으로는 환자의 예후 향상에 도움을 줄 수 있을 것이다.

또한 수술 전 화학방사선치료 기간 중 치료에 따른 종양세포의 사멸이 진행됨에 따라 ADC값은 감소하는 반면, 치료가 끝난 후엔 간질성 섬유화 증가로 확산이 감소하여 ADC값은 다시 증가한다. 따라서 기존 종괴 내 낮은 ADC값을 보이는 부위는 종양세포가 괴멸된 부위를 의미하는 반면, 활성 종양세포가 남아있는 부분의 ADC값은 세포고밀도 때문에 치료로 인한 섬유화 영향을 덜 받아 상대적으로 높은 ADC값을 나타낸다. 결과적으로 ADC 지도화는 초기 방사선치료로 인한 섬유화를 구별할 수 있어 T 병기의 과대평가를 예방할 수 있을 것으로 평가되고 있다.^{41,42}

3) 완전 관해 예측과 DWI

수술 전 화학방사선치료를 받은 직장암 환자의 10-24%는 수술 시 수술조직에 잔존 종양이 발견되지 않는 완전 관해 소견을 보인다.⁴³ 이들의 전체 생존률, 무병 생존률은 매우 좋다고 알려져 있다. 2006년 Habr-Gama 등⁴⁴은 보조적 항암치료 후 임상 및 영상의학적으로 완전 관해를 보인 환자들에서 전향적으로 관망 정책을 적용하여 그 장기 성적을 보고한 바 있다. 그에 따르면 5년 추적검사 시 이들 중 수술을 시행하지 않은 그룹에서의 전체 생존률, 무병 생존률이 각각 93%, 85%로 나타났다. 이후 수술 전 화학방사선요법 후 완전 관해를 보이는 직장암 환자들에 있어서, 시술 자체로 인한 이환율 및 사망률, 영구 장루 등의 잠재적 위험성을 내포하고

있는 TME 시행이 과연 필요한가 하는 의문이 제기되었으며 일각에서는 보조적 항암치료 후 치료 반응이 양호하거나 완전 관해를 보이는 환자에게 보다 보존적인 치료방법을 선택해야 한다는 주장이 대두되고 있다. 이처럼 치료 후 완전 관해를 나타내는 환자군을 수술 전에 정확히 식별해 낼 수만 있다면 이들에겐 보다 덜 침습적인 치료방법을 모색해 볼 수 있게 된다.

그러나 기존 영상검사만으로 수술 전 화학방사선요법 시행 후 완전 관해를 예측하는 데는 많은 제약이 있다. MRI뿐만 아니라 경직장 초음파, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-PET 검사 모두 17-50%의 낮은 양성예측도(positive predictive value)를 나타내고 있어 오히려 치료가 불충분하게 행해질 수 있는 가능성을 내포하고 있다.⁴⁵⁻⁴⁹ 이에 반해, DW-MRI는 기존 MRI만으로 완전 관해를 진단할 때보다 높은 진단 성적을 보인다는 연구보고들이 있다. Lambregts 등⁵⁰은 다기관 연구를 통해 정성적 분석 방법만으로 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 보고하였다. 완전 관해를 진단하는 데 있어 DW-MRI가 고식적 MRI보다 우월한 진단 성적을 나타내었고(area under the curve [AUC]=0.78-0.80 for DW-MRI vs. AUC=0.58-0.76 for standard MRI), 완전 관해 진단의 민감도 역시 고식적 MRI 영상만으로 진단할 때(민감도 0-40%)보다 DW-MRI 영상일 때 통계적으로 유의하게 향상되었으며(민감도 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($\kappa=0.20-0.32$ for standard MRI vs. $\kappa=0.51-0.55$ for DW-MRI).

Kim 등⁴⁸은 완전 관해를 예측하는 데 DW-MRI가 기존 MRI보다 진단 성적을 향상시킬 수 있음을 규명하였고(Az=0.876 vs. 0.676), ADC값 측정 등의 정량적 분석을 통해 완전 관해 예측의 정확도를 향상시킬 수 있다고 하였다. 또한 Curvo-Semedo 등⁵¹은 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. 실제 임상에서 이용될 수 있기 위해선 보다 체계적이고 광범위한 연구가 필요하겠지만, 단일화된 검사기법 및 분석방법으로 ADC 계측을 이용한 정량적 분석까지 더 해진다면 보다 높은 완전 관해 예측 성적을 기대할 수 있을 것이다.

결 론

직장암 환자에 있어 수술 후 국소재발을 줄이고 환자의 예

후를 향상시키기 위해서는 정확한 병기 결정과 이에 따른 적정 치료방침 결정이 중요하다. 특히 국소진행성 직장암의 경우 수술 전 화학방사선치료가 보편적으로 시행되면서 치료 전 후의 종양 평가에 더 세심한 주의가 요구된다. 이는 수술 전 병기 재평가라는 측면뿐만 아니라 완전 관해를 포함한 치료반응의 평가 측면까지 내포하고 있기 때문이다. 이를 위해 다양한 영상기법이 상호보완적으로 시행되고 있으나 수술 전 화학방사선치료 시행 후 병기 재평가 시 영상검사들의 진단 정확도가 낮아지는 한계를 안고 있으며 아직까지는 이렇다 할 해법이 없는 실정이다. 현재 이를 개선하고자 DWI 등의 다양한 부가적인 진단방법들이 시도되고 있으나 아직 초기 보고 단계로, 실제 임상에서 이용될 수 있기 위해선 보다 체계적이고 광범위한 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
2. Gérard JP, Conroy T, Bonnemain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625.
3. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al.; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123.
4. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-1482.
5. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009;250:730-739.
6. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364.
7. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
8. 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.
9. Katsura Y, Yamada K, Ishizawa T, Yoshinaka H, Shimazu H. Endorectal ultrasonography for the assessment of wall invasion and lymph node metastasis in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992;35:362-368.
10. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002;45:10-15.
11. Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, d'Orta C, Polettini E,

- Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 2000;43:338-345.
12. Akasu T, Kondo H, Moriya Y, et al. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J Surg* 2000; 24:1061-1068.
 13. Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG, et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.15T magnetic resonance imaging. Preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1986;29:446-450.
 14. Guinet C, Buy JN, Ghossain MA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer. *Arch Surg* 1990;125:385-388.
 15. Chan TW, Kressel HY, Milestone B, et al. Rectal carcinoma: staging at MR imaging with endorectal surface coil. Work in progress. *Radiology* 1991;181:461-467.
 16. Vogl TJ, Pegios W, Mack MG, et al. Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1427-1434.
 17. Thoeni RF, Moss AA, Schnyder P, Margulis AR. Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography. *Radiology* 1981;141:135-138.
 18. Chiesura-Corona M, Muzzio PC, Giust G, Zuliani M, Pucciarelli S, Toppan P. Rectal cancer: CT local staging with histopathologic correlation. *Abdom Imaging* 2001;26:134-138.
 19. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* 1996;200:443-451.
 20. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997;35:457-485.
 21. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World J Surg Oncol* 2007;5:73.
 22. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:293-304.
 23. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-999.
 24. Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:579-581.
 25. Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Manual dissection of adenocarcinoma of the lower third of the rectum specimens for detection of lymph node metastases smaller than 5 mm. *Cancer* 1996;77:607-612.
 26. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:301-306.
 27. Thompson WM, Halvorsen RA, Foster WL Jr, Roberts L, Gibbons R. Preoperative and postoperative CT staging of rectosigmoid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:703-710.
 28. Holdsworth PJ, Johnston D, Chalmers AG, et al. Endoluminal ultrasound and computed tomography in the staging of rectal cancer. *Br J Surg* 1988;75:1019-1022.
 29. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227:371-377.
 30. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum* 2005;48:722-728.
 31. Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH, et al. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum* 2005;48: 23-28.
 32. Vliegen RF, Beets GL, Lammering G, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology* 2008;246:454-462.
 33. Allen SD, Padhani AR, Dzik-Jurasz AS, Glynne-Jones R. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:442-451.
 34. Martellucci J, Scheiterle M, Lorenzi B, et al. Accuracy of transrectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy compared to computed tomography and magnetic resonance in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:967-973.
 35. Koh DM, Chau I, Tait D, Wotherspoon A, Cunningham D, Brown G. Evaluating mesorectal lymph nodes in rectal cancer before and after neoadjuvant chemoradiation using thin-section T2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:456-461.
 36. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1827-1835.
 37. Rullier A, Laurent C, Capdepont M, Vendrely V, Bioulac-Sage P, Rullier E. Impact of tumor response on survival after radio-chemotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:562-568.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in

- patients with a pathological complete response after chemo-radiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-844.
- 44. 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.
 - 45. Janssen MH, Ollers MC, Riedl RG, et al. Accurate prediction of pathological rectal tumor response after two weeks of pre-operative radiochemotherapy using (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computed tomography imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:392-399.
 - 46. 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.
 - 47. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, et al. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following che-
 - moradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009;11:249-253.
 - 48. 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.
 - 49. Vanagunas A, Lin DE, Stryker SJ. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemo-radiation therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:109-112.
 - 50. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemo-radiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2224-2231.
 - 51. 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.