

2012년 10월 24일 발간

# 대장암진료권고안 v.1.0

Korean  
Clinical Practice Guideline  
for Colon and Rectal Cancer  
v.1.0



대한의학회  
Korean Academy of Medical Sciences



# 목 차

■ 발간사

■ 축 사

I. 대장암진료권고안의 목적과 개발 과정	9
II. 대장암의 발생 빈도 및 현황	15
III. 대장의 해부학적 분류 및 대장암 병기	16
IV. 대장암의 수술전 진단과 임상적 병기	18
V. 대장암 진단의 권고 사항	19
VI. 대장암의 치료	
제 1장 결장암	21
제 2장 직장암	26
제 3장 병리 진단지	48
제 4장 전이성 대장암	60
VII. 대장암진료권고안의 핵심질문 및 PICO	77
VIII. 대장암진료권고안의 핵심질문 및 개별 참고문헌	81



## “대장암진료권고안 v.1.0”을 발간하며

2010년 12월 11일에 ‘대장암진료권고안위원회’가 발족되었습니다.

대장암진료권고안 v.1.0은 보건복지부 암정복사업의 하나로 대한의학회 소화기암 진료지침 조직위원회에서 대한의학회의 유관학회인 대한내과학회, 대한대장항문학회, 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한소화기내시경학회, 대한소화기학회, 대한암학회, 대한영상의학학회, 대한외과학회, 대한장연구학회, 대한핵의학회에서 추천한 25인의 다학제 기반의 대장암 치료 전문가로 구성되었습니다. 우리나라에서 국내 의료진에 의한 다학제 기반의 de novo 대장암진료권고안은 아직 없었습니다. 처음 제작하는 과정에서 대장암의 모든 치료법을 다룰 수 없기 때문에 대장암진료에 있어서 가장 근간이 되는 대장암의 진단과 치료에 국한된 내용으로 개발하였으며, 20여 가지의 핵심질문을 근간으로 권고안으로 제작하였습니다. 2차 개정을 할 수 있도록 핵심질문/참고문헌을 각각 정리하였습니다.

핵심질문/문헌검색 과정/근거표, 메타분석을 진행하였습니다. Level 1 근거가 많았던 핵심질문은 정리에 어려움이 적었지만, 상대적으로 영상의학과/핵의학과/병리과는 관찰연구가 많아서 담당하셨던 위원님의 고생은 배가 되었습니다. 하지만, 끝까지 최선의 노력을 하신 모든 위원님께 감사의 말씀을 올립니다.

대장암진료권고안 제작 과정 중 흥미로웠던 에피소드는 수술적 절제가 가능한 ‘전이성 대장암의 간 전이’에서 외과 위원은 수술전 항암화학치료를 주장하고, 종양내과 위원은 먼저 수술을 주장하게 되었습니다. 타 분과 위원님들은 서로의 아이러니한 주장은 매우 고무적이라고 말씀하셨고, 결국 몇 안 되는 Level 1 근거로 권고하기 어렵다는 중론으로 핵심질문에서 제외하는 대신에 본문 내용으로 기술하여 다음에 권고할 수 있도록 하였습니다. 이와 유사하게 치료 분야에서도 외과, 소화기내과, 종양내과의 위원간에 치료에 대한 견해 차이가 있었고, 내과의 분과 내에서도 이견이 존재하였습니다. 그 때마다 영상의학과, 병리과, 타 분과 등의 위원님의 의견 조율 등으로 의견이 합의되는 그야말로 다학제적 대장암진료권고안으로 점차 성숙되어 드디어 발간을 앞두고 있습니다.

하지만, 근거 중심으로만 따르는 경우 의학의 발전은 저해될 소지가 있을 수 있습니다. 본문에서 언급한 바 있지만, 실제 임상 진료 현장에서 이루어지는 다양한 임상 상황에 따른 세부적인 치료에 관한 문제는 ‘대장암 환자의 환자 개인별 맞춤 치료’로 ‘대장암진료권고안 v.1.0’이 환자와 의사의 진료와 치료를 간섭하거나 제한하지 아니한다라는 점이 매우 중요하다고 봅니다. 그리고 대장암의 치료와 관련된 임상 시험은 앞으로 나아가야 할 치료 방향을 다루는 중요한 치료 방법으로 의학적 근거 중심 치료의 초석이 되므로 국가적 차원의 대장암 연구 지원의 활성화가 이루어져야 한다고 생각합니다.

다른 한편으로는 대장암진료권고안/위암진료권고안을 제작 초기에 법률적 문제가 화두에 올랐습니다. 이러한 권고안이 우리 스스로의 발목을 잡는 것이 아닌가 하는 것이었습니다. 과거 2011년 7월 대한대장항문학회에서도 변호사를 초청하여 대장암진료권고안에 대한 법적 문제를 토론했던 바 있었습니다. 토론의 결과는 대장암진료권고안 그 자체가 구속력을 가지지 않지만, 근거가 될 수 있는 양면을 가지고 있는 것으로 정의하였습니다. 그러므로 우리 스스로 우리의 것을 만들고, 지키는 것이 해답이 아닌가 생각합니다. 대장암진료권고안 발표에 따른 향후 의료 및 법적 문제가 생길 수 있고, 또한 이로 인해 선의의 피해자가 생길 수 있을 가능성에 대해 대장암진료권고안v.1.0위원회에서는 ‘대장암진료권고안v.1.0’이 법적 지위를 가지지 않으며, 법적 구

속력이 없음을 천명하였습니다. 대장암의 치료 책임은 치료 담당자에게 직접 귀속되어야 하는 대장암진료권 고안의 한계에 대해서도 본문에 기술하였습니다.

대장암진료권고안위원회에서 완성한 대장암진료권고안(가안 v.1.1)을 2011년 10월 29일 대장암진료권고안 공청회에서 대한의학회의 유관학회에서 새로이 추천된 공청회 대표 위원과 제작에 참여한 권고안위원으로 구성된 다학제적 토의(공청회)를 진행하였습니다. 전체의 내용을 보고하는 5시간의 마라톤 회의는 쉬는 시간 없이 진행되었으며, 처음부터 끝까지 자리의 이동도 없어, 참여하신 공청회 위원님들의 열렬한 의지를 엿볼 수 있었습니다. 공청회 결과를 수렴한 대장암진료권고안(가안 v.1.5)에 대하여 대한학회 참여 유관학회에 승인을 요청하여, 2012년 6월 말에 유관 학회의 최종 승인을 받았습니다.

대장암 전문가가 바라보는 대장암진료권고안은 양날의 칼과 같다고 봅니다. 따라서 대장암진료권고안을 잘 사용해야 커다란 이득이 돌아온다고 생각합니다. 무작정 따라 하기로는 오히려 국민의 건강과 안전을 지키기 어렵다고 생각합니다.

대장암진료권고안(가안)의 내용을 대한외과학회, 대한대장항문학회, 대한소화기학회, 대한임상종양학회 등 학회 학술대회에서 사전에 보고, 발표한 바 있습니다. 그 중 가장 재미있는 질문으로는 아직 출간하지도 않은 진료권고안을 언제 개정할 것이냐는 것이었습니다.

유방암진료권고안위원회는 상설 진료권고안위원회가 한국유방암학회 내에 있습니다. 하지만, 대장암진료권고안위원회는 상설 기관이 아닙니다. 따라서 개정을 위하고 발전하기 위해서는 대한의학회의 주관 하에 상설 기관이 있어야 합니다. 또한 이에 필요한 연구비 등 지원은 반드시 필요합니다.

지금의 '대장암진료권고안 v.1.0'은 완성이 아닌 단지 첫 걸음입니다. 한 걸음이 아닌 앞으로 계속 걸어가야 하는 최신의 대장암진료권고안으로 거듭나기 위한 대책이 가장 절실히 필요한 시점입니다. 앞으로도 많은 도움을 요청드립니다.

“대장암진료권고안v.1.0”을 완성할 수 있도록 진료지침 개발 방법론의 교육과 지원 등 위원회를 도와 주신 안형식 교수님과 김현정 선생님께 깊은 감사를 드립니다.

그리고 가정과 병원의 일을 뒤로 한 채 묵묵히 최선의 노력을 다하신 대장암진료권고안v.1.0 위원회 위원님과 대한학회 유관학회 선생님 등 참여하신 모든 분께 다시 한 번 감사의 말씀을 올립니다.

감사합니다.

2012년 10월 19일

**엄준원**  
대장암진료권고안 v.1.0 위원회

## “대장암진료권고안 v.1.0” 발간을 축하하며

금번에 ‘대장암진료권고안’을 발간하게 된 것을 축하 드립니다.

이번 성과는 2011년도에 보건복지부 암 정책과에서 대한의학회에 연구용역의 형태로 자금지원을 하여 소화기계의 주요 암인 대장암과 위암의 진료지침을 개발하는 것으로 시작하게 되었습니다. 그 결실을 금번 책자의 발간 형태로 이루게 되어 기쁜 마음을 갖게 됩니다.

이번 성과를 이루는 데에는 “대장암진료권고안 v.1.0” 위원회 여러분의 노고가 지대하였기에 감사의 말씀을 드립니다. 오늘 성과를 보면서 애초에 지침 개발을 추진하면서 가졌던 몇 가지 관점을 돌아보게 합니다.

첫째, 대장암 진료와 관련된 제반 전공분야를 망라하여 참여하는 다학제적인 접근을 하고자 했습니다. 초기에는 진료과 간에 의사소통의 문제 등 약간의 우여곡절도 있었으나 관련 학회의 협조로 여러 교수님이 참여하여 비교적 원만하게 추진되었습니다. 대한대장항문학회에서 독자적인 진료지침개발 계획을 갖고 있다가 관련 학회가 참여하는 쪽으로 방향을 잡아 주시는 협조를 하였습니다. 또한 참여하신 선생님들께서 많은 노력을 해주셔서 성과를 이루었다고 생각합니다.

둘째, 근거중심적인 접근을 하자는 것이었습니다. 원칙적으로는 누구나 동의하는 것이지만 실제 개발과정에서 근거를 찾고 해석하는 데에는 일정한 훈련과 노력이 필요한바 금번 연구에서는 나름대로의 과정을 거쳤습니다. 이 과정에서 고려대학교의 김현정 선생님께서 방법론적인 면에서 많은 노고를 해주셨습니다. 또 참여하신 선생님들의 노력으로 아직 부족한 점은 있지만 어느 정도의 모습은 갖추어졌다고 생각합니다.

셋째, 임상현장에서 실제로 사용할 수 있는 지침을 만들고자 하였습니다. 주지하시듯이 지침을 만드는 것만으로 충분하지는 않고 현장에서 활용 가능한 지침을 생성하는 것이 필요합니다. 지침의 실행은 본 연구에 포함되지 않았고 지침 작성에서 실행분야가 충분히 논의될 여건은 아니었기에 나름대로의 노력에도 불구하고 이점은 앞으로 주어진 과제라고 생각합니다.

우리나라에서도 최근 들어 진료지침의 작성과 관련분야 활동이 활발히 이루어지고 있습니다. 오늘의 성과가 대장암 분야만이 아니고 다른 지침에도 모범적 영향을 줄 수 있기를 바랍니다. 물론 이것으로 종료된다는 것이 아니고 지침의 현장보급이나, 개정 보완 사업 등 많은 과제가 남아 있습니다. 이런 점들이 계속 추진되어 오늘의 성과가 의료현장에서 진료수준 향상에 기여할 수 있기를 바랍니다.

2012년 10월 19일

안 형 식

소화기암 진료지침 개발 방법 및 위암/대장암진료지침 개발위원회



# I. 대장암진료권고안의 목적과 개발 과정

## 1. 대장암진료권고안의 목적

우리나라의 대장암 발병률은 현저히 증가하고 있다. 그 동안 많은 치료법이 개발되어, 진단 방법의 진보와 더불어 대장암의 치료성적이 향상되어 5년 생존율이 약 70%로 세계 최고 수준으로 발전하였다. 하지만 우리의 손으로 작성된 우리나라 현실에 맞는 ‘다학제적 대장암진료권고안’은 없는 실정이다.

개발된 ‘다학제적 대장암진료권고안’은 대장암 환자의 진료에 종사하는 의사를 대상으로 하여 양질의 진료를 제공하는데 도움이 되고, 대장암진료에 대한 의료인과 의과대학생 등의 새로운 지식의 습득, 그리고 대장암 환자와 의사 간의 상호 이해를 높이는 것을 목적으로 우리의 ‘대장암진료권고안’을 만들게 되었다.

대장암진료권고안의 효과로는 우리나라 전국의 대장암 치료의 최저 수준을 끌어올리며, 치료 성적의 향상, 인적, 경제적 부담의 경감, 환자 이익의 증대에 이바지할 것으로 기대된다.

## 2. 대장암 진료권고안의 사용법 및 한계점

국내의 대장암진료권고안을 만드는데 있어 가장 큰 문제점은 국내 자료는 매우 제한적이고, 대부분의 자료가 우리나라와 역학적 특성이 다른 북미와 유럽의 연구자료이다. 또한 영문의 문헌만을 증거 자료로 삼았기에 제한적이라고 말할 수 있다. 하지만 이러한 제한 점을 극복하기 위하여 문헌검색에서 얻을 수 있는 의학적 근거를 존중하면서, 우리의 의료보험제도와 진료현장의 실제 상황을 고려한 다학제 논의와 합의에 기초하여 작성하였으며, 임상 진료현장에서 대장암 치료를 위한 도구로써 이용하는 것이 가능하도록 개발하도록 노력하였다.

구체적으로는 각각의 증례의 치료방침을 세우기 위해 참고로 하는 것 외에도, 환자의 대장암의치료 방침을 알리고, 동의서를 작성하는 데에도 활용이 가능하다.

하지만, 대장암진료권고안은, 대장암의 치료방침에 대하여 현재까지의 의학적 근거에 따른 치료 원칙을 제시하는 것이며, 기재되어있는 것 이외의 치료방침이나 치료를 규제하고자 하는 것은 아님을 밝힌다.

새로 개발된 대장암진료권고안에서 모든 치료법을 다룰 수 없기 때문에 일차적으로 20여 가지의 핵심질문을 선정하였으며, 향후 진료권고안의 내용이 새로이 보강되어야 하며, 새로운 핵심질문이 개발되어 보충되어야 할 것이다. 그리고 대장암의 치료와 관련된 임상 시험은 앞으로 나아가야 할 치료 방향을 다루는 중요한 치료 방법의 하나이며, 의학적 근거 중심 치료의 초석이 된다. 하지만 현재의 권고안에서는 그 내용을 다루지 않는다.

“대장암진료권고안 v.1.0”은 대한의학회 산하의 대한내과학회, 대한대장항문학회, 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한소화기내시경학회, 대한소화기학회, 대한암학회, 대한영상의학회, 대한외과학회, 대한장연구학회, 대한핵의학회 (가나다 순) 등 각 학회의 대표위원으로 구성된 다학제적 ‘대장암진료권고안위원회’에서 개발 작성하였다. 문헌검색, 메타분석 등은 통계학자와 함께 수행하였다.

## 3. 대장암진료권고안의 제작진과 제작과정

대장암진료권고안의 제작은 대한의학회 산하 대한내과학회, 대한대장항문학회, 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한소화기내시경학회, 대한소화기학회, 대한암학회, 대한영상의학회, 대한외과학회, 대한장연구학회, 대한핵의학회에서 추천한 대장암 치료의 전문가로 구성된 다학제 기반의 ‘대장암진료권고안위원회’를 위한 사전 예비모임을 가졌고, 최종적으로 2010년 12월 11일에 대장암진료권고안위원회가 발족되었다.

대장암진료권고안은 선별검사, 치료 및 추적검사로 구분하여 개발하는 것이 바람직하겠으나, 개발 과정에서 그 시

간과 경비에 제한이 있어 대장암의 진단과 치료에 대한 내용을 중점으로 개발하였다.

국내에서 처음으로 다학제 기반으로 개발된 ‘대장암진료권고안’은 진단과 치료에 국한된 내용으로 그 개발을 수행하였으며, 대장암진료권고안의 개발과정에 참여한 모든 구성원은 이해상충의 문제가 없었다.

대장암진료권고안 v.1.0 위원회

위원회	성명	추천 학회	소속	근무처
위원장	엄준원	대한대장항문학회	고려의대	고려대학교 안산병원 대장항문외과
간사	조현민	대한외과학회	가톨릭의대	가톨릭대학교 성빈센트병원 대장항문외과
위원 (가나다순)	강윤경	대한병리학회	인제의대	서울백병원 병리과
	김대용	대한방사선종양학회	국립암센터	국립암센터 대장암센터
	김세형	대한영상의학회	서울의대	서울대학교병원 영상의학과
	김소연	대한영상의학회	울산의대	서울아산병원 영상의학과
	김승태	대한암학회	고려의대	고려대학교 안암병원 혈액종양내과
	김익용	대한대장항문학회	연세원주의대	원주기독병원 대장항문외과
	김진	대한외과학회	고려의대	고려대학교 안암병원 대장항문외과
	김태성	대한핵의학회	국립암센터	국립암센터 핵의학과
	김희철	대한대장항문학회	성균관의대	삼성서울병원 소화기외과
	박동일	대한장연구학회	성균관의대	강북삼성병원 소화기내과
	박영석	대한내과학회	성균관의대	삼성서울병원 혈액종양내과
	안중배	대한암학회	연세의대	세브란스병원 종양내과
	양동훈	대한소화기학회	울산의대	서울아산병원 소화기내과
	여승구	대한방사선종양학회	순천향의대	순천향대학교 천안병원 방사선종양학과
	오상철	대한내과학회	고려의대	고려대학교 구로병원 혈액종양내과
	이상철	대한암학회	순천향의대	순천향대학교 서울병원 혈액종양내과
	이석환	대한대장항문학회	경희의대	강동경희대병원 대장항문외과
	이인규	대한외과학회	가톨릭의대	가톨릭대학교 여의도성모병원 대장항문외과
	장동경	대한소화기내시경학회	성균관의대	삼성서울병원 소화기내과
	조미연	대한병리학회	연세원주의대	원주기독병원 병리과
허정욱	대한대장항문학회	전남의대	화순전남대병원 대장항문외과	
진료지침개발 방법론 지원	안영식	대한의학회	고려의대	고려의대 예방의학과, 근거중심의학연구소
	김현정	대한의학회	고려의대	고려의대 근거중심의학연구소

4. 대장암진료권고안의 기본 이용 원칙 및 법적 지위

대장암진료권고안 발표에 따른 향후 의료 및 법적 문제가 생길 수 있고, 또한 이로 인해 선의의 피해자가 생길 수 있을 가능성에 대해 대장암진료권고안위원회에서는 대장암진료권고안의 법적 지위를 다음과 같이 정의하였다.

대장암진료권고안은 법령, 시행령, 또는 행정법이 아니다, 따라서 그 법적 지위를 가지지 않으며, 또한 법적 구속력을 가지지 아니한다.

대장암진료권고안 v.1.0은 대장암의 임상 진료를 돕기 위하여 제작되었으며, 이미 발표된 의학적 근거에 따라 그 치료 방침과 치료 방법으로 제시하고 권고하였다. 그러나 실제 임상 진료 현장에서 이루어지는 다양한 임상 상황에 따른 세부적인 치료에 관한 기술적 문제 즉 ‘대장암 환자의 진단과 치료에서 환자 개인별 맞춤 치료’는 대장암진료권고안 v.1.0과 다를 수 있으며, 이를 간섭하거나 제한하지 아니한다.

대장암진료권고안 v.1.0의 기술된 내용에 대한 책임은 ‘대장암진료권고안위원회’에 있지만, 실제 임상에서 이루어지는 환자의 치료 결과에 대한 책임은 치료 담당자에게 직접 귀속되어야 하므로, ‘대장암진료권고안위원회’는 또한 그 책임을 지지 않는다.

대장암진료권고안 v.1.0 이후 재 개정이나 2차 발간 등의 발전적 개정이 반드시 필요하며, 대장암 치료 등의 패러다임의 변화가 있음으로 일정기간이 경과하거나 또는 재 개정되지 않는 경우 진료권고안으로서의 가치가 없음을 밝힌다.

## 5. 진료권고안의 보급

발표된 대장암진료권고안 v.1.0은 책자로 제작하여 참여 학회로 배분하며 각 회원에게 홍보할 수 있도록 배포한다. 일선의 의료진과 일반인에게는 대한의학회와 산하 학회의 홈페이지에서 내려 받을 수 있도록 준비하였다. 하지만 제한된 발행 부수로 참여한 대한의학회와 산하 각 학회의 학회지 등에 대장암진료권고안을 게재하여 주실 것을 요청한다.

## 6. 진료권고안의 제작 방법

### ☑ 핵심 임상 질문(이하 '핵심질문')의 선정

처음부터 대장암진료권고안에서 모든 치료법을 다룰 수 없기 때문에 대장암진료에 있어서 최근 가장 근간이 되는 20여 가지의 핵심질문들을 '대장암진료권고안위원회'의 다학제 회의에서 선정하였다. 핵심질문들은 진료의 비교적 깊이에서 수평적 단계가 되도록 안배하였으며, 합의하기 어려운 결과는 핵심질문에서 제외하였다. 그 이외의 본문 내용은 문헌검색, 교과서, 타 진료권고안 등의 내용으로 준용하여 기술하였고, 국내 의료보험과 현재 국내 의료진의 치료를 근간으로 한 보편 타당한 대장암의 기본적인 임상치료를 기술하였다.

### ☑ [핵심질문 목록] 대장암진료권고안 핵심질문

- [KQ 1-1, 2] 대장암의 병기 결정을 위해 어떤 영상 검사가 시행되어야 하는가?
- [KQ 2] 대장암 환자에서 간 전이가 의심되는 경우 어떤 영상의학적 검사가 시행되어야 하는가?
- [KQ 3] 대장암 환자에서 폐 전이 진단을 위해 어떤 영상의학적 검사가 시행되어야 하는가?
- [KQ 4] 수술전 대장내시경검사에서 평가가 어려운 폐쇄성 대장암 환자의 경우, 근위부 대장 평가를 위해 어떤 영상의학적 검사가 시행되어야 하는가?
- [KQ 5] 대장암 환자에서 간외 전이의 진단을 위해서 어떤 영상의학적 검사가 필요한가?
- [KQ 6] 결장암의 수술원칙 (extent of lymphadenectomy) - 병기 II, III기의 결장암의 적절한 림프절 병기를 위한 적절한 림프절의 평가는?
- [KQ 7] 결장암 환자에서 복강경을 이용한 근치적 절제술은 중양학적으로 안전한가?
- [KQ 8-1, 2] 대장 점막하암(cT1N0M0)의 내시경적 절제술 후 병리진단에서 완전 절제(절제면 음성)된 점막하암(샘암종)으로 진단된 경우 림프절 전이 가능성으로 추가적인 대장절제술을 고려해야 하는 고위험군은?
- [KQ 9] 최종 병기 II, III기 결장암의 수술후 보조 항암화학요법의 역할은?
- [KQ 10] 직장암 환자에서 전직장간절제술을 하여야 하는가?
- [KQ 11-1, 2] 직장암에서 경향문 국소절제술의 적응증 및 수술후 추가의 근치적 절제술의 적응증은?
- [KQ 12- 1, 2, 3] 수술후 항암화학방사선치료(postoperative chemoradiotherapy)의 적응증은? 수술전 항암화학방사선치료(preoperative chemoradiotherapy)의 적응증은? 직장암에서 방사선치료의 시기는?
- [KQ 13] 병기 II기, III기 직장암의 수술후 보조 항암화학요법의 역할은?
- [KQ 14] 절제 대장암에서 측부 절제연 (radial margin) 음성 판정을 위한 안전 절제연 길이의 적용기준과 병리진단지 작성시의 표준 기재 방법은?
- [KQ 15-1, 2] 수술전 항암화학방사선치료(또는 방사선 단독치료)를 받은 후 외과적 절제를 시행한 직장암

종에서 치료효과의 병리학적 판정 기준은?

[KQ 16] 전이성 대장암 환자에서 상피세포성장인자수용체(EGFR)에 대한 표적치료 결정을 위하여 KRAS 유전자 검사가 필요한가?

[KQ 17] 절제 불가능한 전이성 대장암에서의 항암화학요법의 효용성은?

[KQ 18-1, 2] 전이성 대장암에서의 표적치료제의 병용 항암화학요법은?

[KQ 19] 일차 완화 항암화학요법에 실패한 전이성 대장암에서 이차 완화 항암화학요법의 효용성은?

☑ 문헌 검색

핵심질문에 따른 문헌 검색은 Pubmed 및 Cochrane library 검색엔진을 이용하여 2010년 12월까지 영문/국문으로 발표된 대장암의 진료에 대한 무작위 비교 연구, 후향적 비교 연구, 비교-대조군 연구, 메타분석, 타 진료 권고안을 검색하였다. 영문검색에 사용한 주제어는 Pubmed의 검색의 근간이 되는 MeSH(medical subjective heading) 용어를 이용하여 검색하였다. 각 핵심질문은 PICO기법(Population or Patient problem, Intervention, Comparison, Outcome)을 이용하여 도출하였으며, 문헌 검색의 과정, 근거표, 메타분석으로 제시하였다. 논문 제목과 초록을 통해 선정 기준에 부합하지 않는 문헌을 배제하였으며 필요한 경우에는 논문 전문을 검토하였다. 선택된 논문 전문을 자세히 검토한 후 핵심질문에 해당되는 자료를 추출하기 위해 표준화된 근거표와 메타분석표를 작성하였다.

☑ 메타분석

각 핵심질문은 각각의 근거표를 작성한 후 메타 분석을 하였다. 메타 분석은 RevMan(version 5.1)을 이용하였다. 진단연구의 경우 Meta-DiSc version 1.4를 이용하여 민감도와 특이도를 구하였으며, 메타분석이 어려운 경우에는 각각의 연구 결과를 기술하는 방식으로 결과를 제시하였다.

☑ 개별 문헌의 평가

개별 문헌에 대한 평가는 연구설계에 따라 구분하여 각각의 도구를 이용하여 평가하였다. 무작위 비교-대조군 연구한 경우 Cochrane 그룹에서 권고하는 비뚤림의 위험(risk of bias)의 5가지 항목으로 평가하였으며, 관찰연구의 경우 Newcastle Ottawa assessment Scale을 이용하였다. 진단연구는 QUADAS 도구에 의해 평가하였다.

☑ 근거의 질(근거 수준) 및 권고 등급

최종 선정된 문헌을 체계적으로 검토하고 메타 분석 등을 통해 종합한 근거를 바탕으로 권고안을 제시하였다. 권고안이 어느 정도의 과학적 근거를 가지고 있는지를 나타내는 근거의 질(Quality of evidence)과 권고안을 어느 정도의 강도로 권고할 것인가를 나타내는 권고의 강도(Strength of a recommendation)는 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group에서 제안한 방법론을 따랐다(Table 1).<sup>(1, 2)</sup>

근거의 질은 근거가 무작위 비교-대조군 연구로 구성된 경우 “높음(high quality)”으로 평가하였고, 근거에 관찰 연구가 포함된 경우 “낮음(low quality)”으로 평가하였다. 하지만, 근거로 사용된 연구들에 설계 또는 수행의 제약(limitation in study design or execution), 결과의 불일치(inconsistency of results), 의학적 근거의 간접성(indirectness of evidence), 결과의 부정확성(imprecision of results), 또는 출판 오류(publication bias)가 존재하는 경우에는 근거의 질을 하향 조정하였다. 근거의 질 평가에서 근거의 질이 하향 조정되지 되지 않은 관찰 연구에서 효과의 크기가 크거나(large effect), 가능한 교란변수(plausible confounding factor)에 의해 보고된 효과가 감소되었을 가능성이 있거나, 용량-반응 관계(dose-response gradient)가 존재하는 경우에는 근거의 질을 상향

조정하였다.

권고의 강도는 바람직한 효과와 바람직하지 못한 효과의 균형(balance of desirable and undesirable consequences), 근거의 질, 가치와 선호에 대한 확신(confidence in values and references), 의료 비용 및 자원의 효과적인 배분 등으로 평가하여 ‘강력하게 권고한다(strong recommendation)’ 또는 ‘권고한다(weak recommendation)’로 진료권고안을 작성하였다.

대부분의 환자에게 권고안을 따랐을 때 건강상의 중요한 이득 또는 손실이 있음이 확실하다고 판단되는 경우 ‘강력하게 권고한다’로 권고하였고, 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있을 것으로 판단되거나 환자 개인에 따라 차이가 존재하거나, 환자 개인의 환경과 선호도, 가치관 등의 제한이 있는 경우 ‘권고한다’로 대장암 치료의 방침을 권고하였다. 그리고 진료권고안의 본문에서는 두 가지를 구분 없이 ‘권고한다’로 표기하고, 권고 등급을 Level 1=strong(강력하게 권고한다) 또는 Level 2=weak(권고한다)로 표기하여 구분하였다.<sup>(1,2)</sup>

Table 1. 권고 등급과 근거 수준의 기준

Strength of a recommendation 권고 등급	
1. Strong recommendation (강력하게 권고한다)	Most or all individuals will be best served by the recommended course of action.
2. Weak recommendation (권고한다)	Not all individuals will be best served by the recommended course of action. There is a need to consider more carefully than usual individual patient's circumstances, preferences, and values.

Quality of evidence 근거 수준	
A. High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
B. Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
C. Low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
D. Very low quality	Any estimate of effect is very uncertain

## 7. 내외부 검토 및 승인 과정

대장암진료권고안 위원회에서 대장암진료권고안(가안 v.1.0)을 개발하여, 위원회에서 합의된 대장암진료권고안(가안 v.1.1)을 완성하였다. 2011년 10월 29일 대장암진료권고안(가안 v.1.1) 공청회에서는 대한의학회 산하 대한내과학회, 대한대장항문학회, 대한방사선종양학회, 대한병리학회, 대한소화기내시경학회, 대한소화기학회, 대한암학회, 대한영상의학회, 대한외과학회, 대한장연구학회, 대한핵의학회에서 새로이 추천된 공청회 대표 위원과 제작에 참여한 권고안위원으로 구성된 다학제적 토의(공청회)를 진행하였다. 그 결과를 수렴한 대장암진료권고안(가안 v.1.2)을 대장암진료권고안 위원회에서 재검토(가안 v.1.3, 가안 v.1.4)하여 합의된 대장암진료권고안(가안 v.1.5)을 제작하였다. 2012년 2월 28일에 대장암진료권고안(가안 v.1.5)에 대한 대한의학회 산하 유관 학회의 승인을 요청하였으며, 2012년 6월 25일에 유관학회의 승인이 이루어졌으며, 유관학회의 수정 권고안을 최대한 수렴한 대장암진료권고안(가안 v.1.6)을 ‘대장암진료권고안 위원회’에서 최종 합의하였다.

2012년 7월에 대장암진료권고안 v.1.0 (Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer v.1.0)을 발표하기로 하였다.

대장암진료권고안 v.1.0 인준 학회

인준 유관학회	학회 회장	학회 이사장
대한내과학회	김광원	강문원
대한대장항문학회	이동근	오승택
대한방사선종양학회	조관오	-
대한병리학회	문영배	손진희
대한소화기내시경학회	박영대	김명환
대한소화기학회	이영석	정연채
대한암학회	이정신	노성훈
대한영상의학학회	임태환	최병인
대한외과학회	손수상	김종석
대한장연구학회	김요종	-
대한핵의학학회	이동수	-

(가나다 순)

### 8. 대장암진료권고안 개발 연구비

대장암진료권고안은 보건복지부 암정복사업 지정연구과제(과제번호: 1020440)인 ‘소화기암 진료권고안 개발 방법 및 위암/ 대장암진료권고안의 개발’의 연구로 진행되었으며 연구과제의 연구책임자 안형식(고려대학교 의과대학 예방의학교실), 위암진료권고안 세부연구책임자 김재규(중앙대학교 의과대학 내과학교실), 그리고 대장암진료권고안 세부연구책임자 엄준원(고려대학교 의과대학 외과학교실)으로 구성되었다.

소화기암 진료권고안 개발 방법 및 위암/대장암진료권고안의 개발 연구

연구 과제 및 책임자	성명	소 속
소화기암진료권고안 연구책임자	안형식	고려대학교 의과대학 예방의학교실
위암진료권고안 세부연구책임자	김재규	중앙대학교 의과대학 내과학교실
대장암진료권고안 세부연구책임자	엄준원	고려대학교 의과대학 외과학교실

### 9. 약자와 맞춤법

‘수술 전’ 또는 ‘수술 후’의 표현이 한글의 맞춤법으로는 맞지만, 수술 또는 치료의 시점을 두고 기술할 경우에는 ‘수술전(preoperative)’, 수술후(postoperative)의 표현이 의사 전달 및 이해에 도움이 되는 것으로 판단하여, 수술 또는 치료의 시점을 두고 기술되는 경우에는 ‘수술전(preoperative)’ 또는 수술후(postoperative)의 표현으로 기술 하였습니다. 항암화학요법 및 방사선동시치료법(concurrent chemoradiation therapy: CCRT)은 ‘항암화학방사선치료’로 통일하여 표기하기로 하였습니다.

「참고문헌」

1. GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
2. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.

## II. 대장암의 발생 빈도 및 현황

대장암(직결장암, colon and rectal cancer; adenocarcinoma, 썸암종)은 전 세계적으로 발생률 3위를 차지하는 암으로<sup>(1)</sup> 2008년 우리나라의 국가암등록사업의 보고에 의하면 대장암(결장암, 직장암)은 22,623명에서 발생하여 국내에서 3번째로 많이 발생하는 암으로 남녀 성비는 1.49:1로 남자에서 더 많이 발생하였으며 발생건수는 남자에선 13,536건으로 남성의 암 중에서 2위, 여자에선 9087건으로 여성의 암 중에서 4위를 차지하였다. 남자에서는 위암 다음으로 많이 발생하며, 여자에서는 갑상선, 유방암, 위암 다음으로 많이 발생하였다.<sup>(2,3)</sup> 우리나라의 대장암 발병률은 1999년 인구 10만명 당 20.4명에서 2008년에는 34.1명으로 증가 속도가 매우 빠른 암이며,<sup>(2,3)</sup> 식생활의 서구화, 인구의 노령화, 대장내시경 검진의 활성화 등이 원인으로 생각된다. 2011년 암 발생을 예측에 따르면, 대장암은 약 3만 명이 새롭게 진단 받을 것으로 예상되며, 남자에서 1.5배정도(남자 18,063명, 여자 11,703명) 많이 발생할 것으로 전망되며, 대장암으로 인한 사망은 7,765명(남자 4,375명, 여자 3,390명)으로 예상된다.<sup>(4)</sup>

### Ⅲ. 대장의 해부학적 분류 및 대장암 병기

대장암진료권고안의 기술된 내용은 대장암 중에서 샘암종(adenocarcinoma)에 대한 내용만을 기술하였다. 대장암은 해부학적 발생 위치에 따라 항문연에서 약 12~15cm 이내의 직장에서 발생하는 직장암과 그보다 근위부에 발생하는 결장암으로 분류되며 이를 통칭해서 대장암 혹은 직결장암이라고 한다. 직장(rectum)의 범위에 대한 정의에 있어 각 나라와 기관마다 기준이 달라 치료의 기준이 달라질 수 있다. 현재의 진료권고안에서는 직장을 4~5cm를 단위로 하여 상부, 중부, 하부 직장으로 구분하였으며, 항문연에서 12~15cm 이내를 직장으로 정의하였다.

대장암의 병기 결정은 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7판<sup>(5)</sup>을 기준으로 한 Tumor-Node-Metastasis (TNM) 분류법을 사용하였다(Table 1, 2). TNM 분류법은 수술전 임상소견을 기준으로 하여 치료법을 결정하는 기초가 되는 임상적 병기(cTNM)과 수술후 병리 진단에 근거하여 향후 환자의 치료 방침과 예후를 예측하는데 이용되는 병리학적 최종 병기(pTNM)로 구분되며, 수술전 방사선치료 또는 항암화학요법 등 수술전 선행의 치료가 이루어진 후 절제 수술을 하였을 때에는 'ypTNM'으로 표기하여 구분한다.<sup>(5)</sup>

Table 1. 대장암 AJCC의 Tumor-Node-Metastasis 분류법<sup>(5)</sup>

Primary tumor (T)	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria
T1	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the pericolorectal tissues
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
N1a	Metastasis in one regional lymph node
N1b	Metastasis in 2-3 regional lymph nodes
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes
N2a	Metastasis in 4-6 regional lymph nodes
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes
Distant metastases (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Metastasis confined to one organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional node)
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

Table 2. 대장암의 TNM 분류법에 따른 병기<sup>(5)</sup>

Stage	T	N	M	Dukes	Modified Astler-Coller classification
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

## IV. 대장암의 수술전 진단과 임상적 병기

대장암은 발병 초기 또는 말기에도 자각적 증상이 없을 수 있으며, 증상이 있어도 복부 불편감, 빈혈, 복통, 체중 감소 및 진신 쇠약감 등 비특이적인 증상만을 호소하는 경우가 흔하다.<sup>(6)</sup>

정기 검진의 대장내시경검사는 대장암의 조기 진단을 위한 필수 검사이다. 비특이적 증상 또는 항문 출혈, 배변의 굵기 감소, 배변 습관의 변화 등 대장암의 자각 증상이 있을 때에는 대장암 진단을 위해 대장내시경검사를 하여야 한다. 일반적으로 대장내시경검사와 조직 생검으로 병리진단으로 대장암을 확진한다.

대장암이 진단된 환자에서는 환자 개인의 병력뿐만 아니라 대장암(유전성 비용종성 대장암, 가족성중폴립증 등) 및 대장폴립 가족력, 기타 암 가족력을 확인하여야 하며, 문진, 신체검사 그리고 여러 검사들(Table 3.) 등으로 평가하여 대장암 임상 병기를 결정하고, 그 치료 방침을 정한다.

Table 3. 대장암의 진단, 임상 병기 결정 및 치료를 위한 검사

문진 (가족력)
신체검사, 직장수지검사 (Digital Rectal Examination)
혈액검사: CBC with platelet, Chemistry, CEA
내시경검사
대장내시경 (Colonoscopy)
에스결장경 (Flexible/ Rigid Sigmoidoscopy)
직장경 (Rigid Proctoscopy)
영상의학검사
흉부 단순 촬영술(Chest Radiography)
복부 단순촬영술(Abdomen Radiography)
조영증강 흉부 전산화단층촬영 (IV contrast-enhanced Chest CT)
조영증강 복부 및 골반 전산화단층촬영 (IV contrast-enhanced Abdomen and Pelvis CT)
간 자기공명영상검사 (Liver MRI)
직장 자기공명영상검사 (Rectal MRI)
직장내 초음파 (Transrectal Sonography)
CT 대장조영술 (CT Colonography)
이중조영바륨관장술 (Double contrast Barium Enema)
핵의학검사
양전자방출단층촬영술 (PET-CT)
뼈 스캔 (Bone Scan)
병리진단
육안검사
통상적인 조직병리검사
동결절편검사
조직구축학적검사
특수염색검사
면역조직화학염색검사
분자병리검사

## V. 대장암 진단의 권고 사항

대장암의 진단 및 조기 진단을 위한 필수 검사는 대장내시경검사 및 생검 조직에 대한 병리진단이다. 하지만, 여러 가지 요인에 의해 조직 생검에서 대장암으로 병리진단이 되지 않을 수 있으며, 반복 검사를 하여도 진단이 되지 않거나, 생검 자체가 불가능하기도 하여, 절제 수술후 병리진단으로 확진이 될 수 있다.

대장암의 수술전 국소병기 결정과 전이의 진단으로 조영증강 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영영상을 권고한다. [Level 1C: KQ 1-1 (7-47)] 또한 간에 국한된 전이가 의심되거나 간 절제술을 계획한다면, 조영증강 간 자기공명영상을 권고한다. [Level 1C: KQ 2 (13, 48-93)]

폐 전이의 진단에 대한 흉부 컴퓨터단층촬영영상과 흉부 단순촬영에 대한 연구 결과는 매우 제한적이지만,<sup>(94-96)</sup> 통상적으로 흉부 컴퓨터단층촬영영상에서 흉부 결절의 발견의 민감도와 특이도가 단순 촬영보다 우위에 있음을 고려해 본다면,<sup>(97-99)</sup> 폐 전이의 진단을 위해서 흉부 컴퓨터단층촬영영상을 권고한다. [Level 1C: KQ 3 (94-99)]

대장암 환자에서 동시성 대장암이 발견될 빈도는 1.5~9%로, 수술 전에 전체 대장에 대한 평가가 필요하다.<sup>(100-101)</sup> 그러나 폐쇄부위를 통과하지 못하는 폐쇄성 대장암의 경우, 근위부의 대장을 평가하기 위하여 CT 대장조영술, 이중조영바륨관장술, 양전자방출단층촬영영상 등의 검사를 권장하며, 이러한 방법 중 CT 대장조영술이 높은 정확도를 나타내고 있다. 따라서, 폐쇄성 대장암에서 대장내시경검사가 충분히 이루어지지 못한 경우, 폐쇄된 근위부의 대장을 평가하기 위하여 CT 대장조영술을 권고한다. [Level 2C: KQ 4 (102-113)] 하지만 임상적 또는 기술적으로 CT 대장조영술이 어려운 상황에서는 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영영상 혹은 양전자방출단층촬영영상으로 대장의 동시성 악성 병변에 대한 대체 평가하거나,<sup>(110)</sup> 또는 절제 수술 중 대장내시경검사를 하거나, 절제 수술후 6개월~1년 이내에 대장내시경검사를 추천한다.

직장암의 경우, 직장암에 대한 수술, 항암화학요법, 또는 항암화학방사선치료 등의 일차 치료방법의 선택을 위해서 직장수지검사, 대장내시경검사, 혈청 CEA검사를 포함한 임상적 검사를 하며, 수술전 직장경으로 항문연에서 직장암까지의 거리를 재는 것이 필요하다. 또한 직장벽과 직장 장간막(mesorectal fascia)이나 인접 조직으로의 침범 여부와 직장 주변의 림프절 전이 등과 같은 국소병기 결정의 정확도를 높이기 위해서는 대장암의 기본 검사인 조영증강 복부 및 골반 전산화단층촬영영상과 함께 직장내 초음파 또는 직장 자기공명영상검사(Rectal MRI)를 권고한다. [Level 1C: KQ 1-2 (7-47)]

대장암에서 양전자방출단층촬영영상(PET-CT)은 의심되는 병변을 감별 진단하는데 도움이 될 뿐만 아니라, 다른 영상검사방법에서 발견되지 못한 전이 병소를 발견하는데 유용하다.<sup>(93, 114)</sup> 그러므로 전이가 의심되는 경우 근치적 치료의 결정을 위해 양전자방출단층촬영영상을 권고한다. [Level 1C: KQ 2 (13, 48-93), KQ 5 (115-128)]

대장암의 병기 결정의 진단 과정 중 임상적인 대장암의 치료 방침(수술 또는 항암화학요법/± 방사선치료 등)을 결정하기 위해 전이가 의심되는 병변의 감별 진단이 필요하다면, 수술전 또는 치료 전에 의심되는 전이 병변의 조직 생검으로 병리진단을 할 수 있다.

혈청 항태아항원(carcinoembryonic antigen: CEA)은 병기가 낮은 대장암에서는 민감도가 낮아 선별검사로는 유용하지 않지만, 예후 판정 및 추적검사로는 의미가 크기 때문에 대장암이 의심되면 진단 또는 치료 전에 검사한다.<sup>(129, 130)</sup>

병기 결정을 위한 치료전 검사 결과 외에도 환자의 상태와 수행기능(performance status)이 수술, 항암화학요법, 방사선 치료 등의 치료 방침의 결정에 영향을 미치며, 대장암의 치료 결과에도 중요한 예후의 예측인자가 된다.

<b>[KQ 1-1]</b>	대장암의 병기 결정을 위해 경정맥 조영증강 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영술 (IV contrast-enhanced abdomen and pelvis computed tomography)을 권고한다. <b>[Level 1C]</b> (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)
<b>[KQ 1-2]</b>	직장암의 국소 병기 결정의 정확도를 높이기 위해 직장내 초음파 혹은 직장 자기공명영상을 권고한다. <b>[Level 1C]</b> (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)
<b>[KQ 2]</b>	간에 국한된 전이가 의심되거나 간 절제술을 고려한다면, 조영증강 간 자기공명영상(liver MRI) 검사를 권고한다. <b>[Level 1C]</b> (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)
<b>[KQ 3]</b>	폐 전이의 진단을 위하여, 흉부 컴퓨터단층촬영술을 권고한다. <b>[Level 1C]</b> (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)
<b>[KQ 4]</b>	폐쇄성 대장암 환자에서 대장내시경검사에서 전체 대장이 평가되지 못하였을 경우, 수술전 폐쇄 근위부의 대장 평가를 위해 CT 대장조영술(CT colonography)을 권고한다. <b>[Level 2C]</b> (권고등급 2=weak; 근거수준 C=low)
<b>[KQ 2, KQ 5]</b>	대장암에서 양전자방출단층촬영술(PET-CT)은 의심되는 병변을 감별 진단하는데 도움이 될 뿐만 아니라, 다른 영상검사방법에서 발견되지 못한 전이 병소를 발견하는데 유용하다. 전이가 의심되는 경우 근치적 치료의 결정을 위해 양전자방출단층촬영을 권고한다. <b>[Level 1C]</b> (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

## VI. 대장암의 치료

대장암(결장암, 직장암, 전이성 대장암)의 진단, 수술 및 처치, 항암화학요법, 방사선치료 등은 임상 소견과 대장암 병기에 따라 그 치료 방침을 정한다. 치료 방침은 환자의 전신 활동 능력과 경제적 사정, 나이, 병의 특징 및 병기 등을 고려하여 대장암의 수술, 항암화학요법, 방사선 치료 등, 진단과 치료의 장점과 단점을 환자와 보호자에게 설명하고, 치료에 대한 충분한 이해와 동의를 구한다. 그리고 환자의 병기에 따른 개인 맞춤 치료를 대장암 치료의 원칙으로 한다.

### 제 1장 결장암 (임상 병기 I~III기)

#### 1. 결장암의 치료 원칙

치료 원칙은 근치적 절제 수술을 하여 조직학적으로 질병이 없는 상태(R0 Resection)를 이루는 것이다. 근치적 절제술 후 최종 병기 I, II, III기의 결장암에 따른 보조 항암화학요법으로 보조 치료를 한다.

##### 1.1. 수술전 임상 병기에 따른 수술 치료

###### 1.1.1. 임상 병기 I기. (cT1N0M0 ~cT2N0M0)

###### 1.1.1.1. cT1N0M0

치료의 원칙은 근치적 절제술이다.

하지만 점막하암의 일부에서는 선택적으로 내시경적 절제술 등의 대체 치료를 할 수 있으며, 내시경적 절제술의 방법과 병리진단의 결과에 따라 추가의 치료 방침을 정한다.

###### 1.1.1.2. cT2N0M0

근치적 절제술을 한다.

###### 1.1.2. 임상 병기 II, III기. (cT3N0M0~cT4N0M0, cTany N+M0)

근치적 절제술을 한다.

#### 1.2. 결장암의 병리진단지 및 최종 병기 결정

모든 절제된 조직은 환자명과 조직의 부위를 정확히 표기하여 병리과로 검체를 보내야 한다. 병리진단지(제 3장 병리진단지)는 대장암 최종 병기 결정의 기초가 되며, 절제된 조직 이외의 수술전 영상 검사와 수술 소견을 종합 평가하여 수술명, 절제(Dissection)의 범위, 잔존암의 유무 등 근치 수술(R0, R1 resection)/완화 수술(R2 resection)과 함께 병리적 병기를 포함한 최종 병기를 기록한다.

#### 1.3. 결장암의 보조 항암화학요법

결장암의 근치적 절제가 이루어진 환자는 최종 병기에 따라 보조 항암화학요법을 권고한다.

1.3.1. I기 결장암 (pT1,2N0M0)

근치적 수술후 보조 항암화학요법을 권장하지 않는다.

1.3.2. II기 결장암 (pT3N0M0~pT4N0M0)

근치적 수술후 병리진단을 평가하여 고위험군과 고위험군이 아닌 II기 결장암으로 구분하여 보조 항암 화학요법을 권고한다.

1.3.3. III기 결장암 (pTany N+M0)

근치적 수술후 보조 항암화학요법을 권고한다.

1.4. 결장암의 수술의 원칙

임상병기 I, II, III기 결장암의 수술의 원칙은 근치적 절제술이며, 근치적 수술로 질병이 없는 상태(R0 resection)를 이루는 것이다. 조직검사로 결장암을 진단받은 후 임상 소견과 혈액검사, 그리고 영상검사에 근거하여 원격전이가 없는 결장암(임상 병기 I ~ III)은 결장암의 근치적 절제술을 하고, 병리진단에 따라 최종 병기를 확정하여 다음 치료 계획을 정한다.

1.4.1. 근치적 절제술의 원칙

결장암의 근치적 수술의 원칙은 결장암이 발생한 부위에 따라 주영양 혈관(major feeding vessels)을 근위 절찰하며, 주영양 혈관을 따라 분포하는 림프절과 결장을 모두 포함한 일괄 절제술(en bloc resection)을 하는 것으로, 주영양 혈관의 경계 부위에 위치하는 결장암에서는 양측의 림프절을 모두 절제하는 것을 원칙으로 한다. 결장암의 위치에 따른 주영양 혈관은 회결장동맥, 우결장동맥, 중결장동맥, 좌결장동맥, 하장간막동맥을 말한다.

주영양 혈관 주변과 주영양 혈관 근처의 전이 림프절을 남기는 경우는 육안적으로 암세포가 남게 되는 수술(R2 절제술)로 간주한다. 수술 중 절제 범위 이외의 부위에서 전이가 의심되면 절제하여 조직검사를 한다.

결장의 양측의 절제 범위는 주영양 혈관의 절제 범위에 따라 양측으로 암세포의 침윤이 없도록 충분한 절제연으로 절제하며, 장관 문합의 긴장이 생기지 않도록 주의한다.

수술 중 근접 장기에 침윤이 의심되면 결장암의 침윤과 단순 염증성 유착을 구별하는 것은 불가능하며, 근접 장기의 침윤이 의심된다면 적어도 염증성 유착 조직의 40%에서 암세포가 발견되므로 종양의 완전 절제를 위해 일괄 절제술을 추천한다.<sup>(131-136)</sup>

대장의 장폐색 환자에서 완전한 병기를 검사하기 전에 응급 수술이 필요한 경우가 있다. 장 폐색증을 동반한 직결장암의 수술 방법으로는 폐쇄 부위 해부학적 위치와 수술전 영상 검사에서 폐쇄 근위부의 병변 유무에 따라 치료 방침이 다양하다.<sup>(6)</sup>

임상적으로 장폐색이 의심되는 환자에서 대장내시경검사와 수술전 장정결을 위한 장정결제 복용은 가능한 피한다. 폐쇄성 상행 결장의 종양에 대해서는 우반 결장절제술 가능하며, 하행 결장이나 에스결장의 폐쇄성 병변의 경우에도 수술전 장정결 없이 근치적 수술(아전 결장절제술 또는 전 결장절제술)이 가능하며, 이는 폐쇄 근위부의 의심되거나, 존재할 수 있는 동시성 병변도 함께 절제하며, 대변 우회로(장루)의 필요가 없는 장점이 있다.

환자 상태에 따라 일시적 장루 우회술 또는 스텐트 삽입술(stent)도 한 방법이다. 다단계의 수술은 먼저 폐쇄의 근위부에 일시적 결장루를 만들어 환자의 상태를 호전 시키고, 결장암의 임상 병기를 결정하여 폐쇄 병변의 위치에 따라 종양의 근치적 절제술을 하는 장점이 있다.

1.4.1.1. 근치적 절제술의 림프절 절제

림프절 절제의 원칙은 종양이 있는 장의 분절에 혈액을 주요 공급에 관계되는 주영양 혈관과 함께 림프절을 일괄 절제술이다. 최종 병기 II, III기 결장암에서 수술후 절제된 림프절의 수와 생존율과는 연관성을 가진다. 적절한 림프절병기 평가를 위해서는 적어도 12개 이상의 림프절 절제 수술과 함께 림프절의 전이의 병리 진단을 권고한다. [Level 2C: KQ 6 (137-146)] (☞ 병리진단지 3.4.7.)

**[KQ 6]** 최종병기 II기와 III기의 결장암의 적절한 림프절 병기를 위해서는 적어도 12개 이상의 림프절 절제와 병리 진단을 권고한다.  
**[Level 2C]** (권고등급 2=weak; 근거수준 C=low)

1.4.2. 복강경 수술

결장암의 복강경 수술은 복강경 수술의 장점인 수술후 통증 감소, 빠른 회복, 진통제 사용량 감소, 재원 기간 단축, 빠른 사회로의 복귀 및 미용적 우수성을 모두 만족하며, 결장암의 복강경 근치적 수술은 종양학적 치료 결과의 차이가 없었다. 임상 병기 I, II, III기 결장암의 근치적 수술방법으로 결장암의 복강경 수술이 권고된다. [Level 2A: KQ 7 (147-153)]

**[KQ 7]** 최종병기 I, II, III기 결장암의 근치적 수술 방법에서 전통적 개복 수술과 복강경 수술간의 종양학적 치료 결과의 차이는 없었다. 임상 병기 I, II, III기 결장암의 근치적 수술방법으로 결장암의 복강경 수술이 권고된다.  
**[Level 2A]** (권고등급 2=weak; 근거수준 A=high)

1.5. 결장암의 내시경적 절제술의 원칙

결장의 점막하암(cT1N0M0) 환자에서 선택적으로 내시경적 절제술로 대체 치료를 할 수 있으며, 내시경적 절제술의 방법과 병리진단의 결과에 따라 추가 치료 방침을 정한다.

암세포가 혈관 및 림프관이 비교적 풍부한 점막하층을 침범하는 점막하암은 림프절전이를 보고하고 있어<sup>(154-160)</sup> 치료 방침을 결정하는데 어려움이 있고, 현재 점막하암의 내시경적 절제술의 치료 결과에 대한 근거<sup>(161-164)</sup>는 매우 제한적으로 외과적 수술로 절제된 대장(결장/직장)의 점막하암의 수술후 병리 진단에 근거하여 점막하암의 림프절 전이 위험 인자를 제시하였다. [☞ KQ 8 (157-160, 165-179)]

내시경적 절제술은 광범위한 주변 림프절 절제가 가능한 근치적 절제술과 달리 절제 범위의 측면에서 제한이 있으므로 점막하암의 내시경적 절제를 시도하기 위해서는 다음과 같은 전제 조건이 필요하다. 대장내시경검사<sup>(154, 161-170, 174-179)</sup> 깊은 점막하층을 침범하는 점막하암을 시사하는 소견이 없으며, 기술적으로 병변의 완전 절제 가능성이 높아야 한다. 그리고 내시경적 절제 시술 전의 영상검사<sup>(154, 161-170, 174-179)</sup>에서 국소 림프절 전이와 원격 전이가 없는 점막하암(cT1N0M0)이어야 한다. [☞ KQ 8 (157-160, 165-179)]

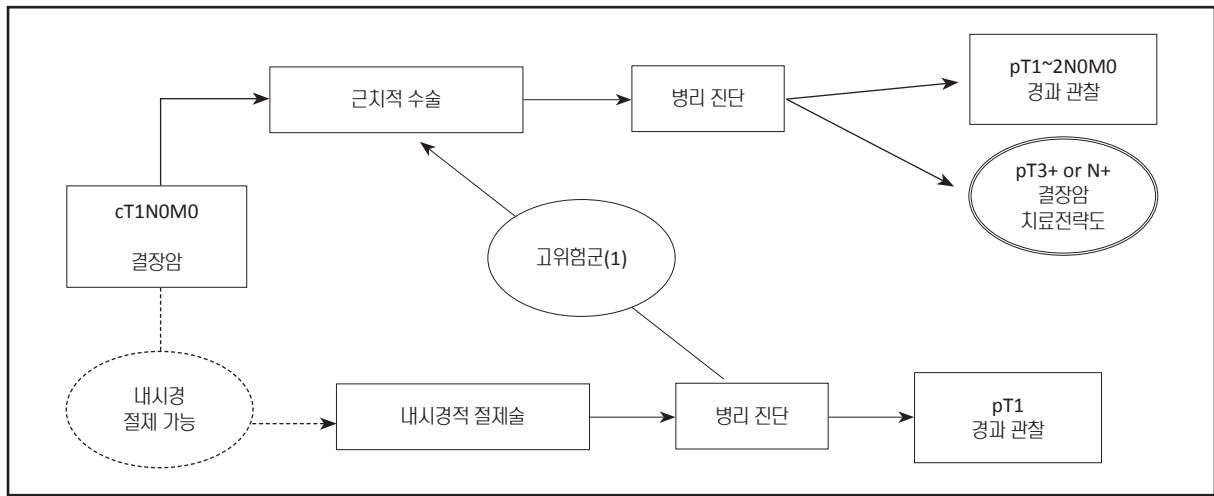
대장의 점막하암을 내시경을 이용하여 절제한 후 절제 조직의 병리 진단으로 평가하여 병변이 병리진단적 절제연 음성의 완전 절제가 되었고, 림프절 전이 위험요소가 없는 경우에는 추적 검사를 하여 경과 관찰할 수 있다. 그러나 병변 자체가 일괄(en bloc) 완전 절제가 되었더라도 절제된 조직의 병리진단에서 림프절 전이의 가능성이 높은 소견(림프관/정맥 혈관 침범이 있거나, 저분화/ 미분화 암인 경우, 혹은 침범 깊이가 깊을 경우 등)이 있을 때에는 추가적인 근치적 수술을 권고한다. [Level 1C: KQ 8-1 (157-160, 165-179)] (☞ 병리진단지 3.2./3.2.2)

한편, 대장내시경검사<sup>(154, 161-170, 174-179)</sup>에서 단순 폴립의 육안적 진단으로 내시경적 폴립절제술을 먼저 시술하였으나, 절제 후 점막하암으로 진단되는 경우에도 결장암 병기를 위한 검사와 함께 절제된 조직의 병리 진단에 따른 향후 치료

방침은 위와 동일하다.

**[KQ 8-1]** 내시경적 완전 절제가 이루어진 결장 점막하암의 병리진단에서 연미경적 절제연이 음성이어도 림프관/ 정맥 혈관 침범이 있거나, 저분화/ 미분화 암인 경우, 혹은 침범 깊이가 깊은 경우 등 림프절 전이의 위험 요소가 있는 환자에서는 추가적인 근치적 수술을 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

Figure. 1. cT1N0M0 결장암의 치료전략도



(1) 고위험군 [Level 1C]: 절제연 음성의 내시경적 일괄 완전절제에서의 고위험군: 림프관/ 정맥혈관 침범, 저분화/ 미분화 암, 침범 깊이가 깊은 경우 등 (※1.5. 결장암의 내시경적 절제술의 원칙, ※ 병리진단지 3.2 및 3.2.2)

### 1.6. 결장암의 수술후 보조 항암화학요법의 원칙

근치적 절제가 이루어진 결장암환자에서의 수술후 보조 항암화학요법은 최종 병기에 따라 결정하게 된다. 보조 항암화학요법은 환자의 전신활동능력, 나이, 병의 특징 및 병기 등을 고려하여 환자와 상담을 통해서 치료의 장점과 단점을 설명, 이해와 동의를 구한다.

#### 1.6.1. I기 결장암 (pT1, 2N0M0)

근치적 절제가 이루어진 I기 결장암은 수술후 보조 항암화학요법은 권장하지 않는다.

#### 1.6.2. II기 결장암 (pT3N0M0~pT4N0M0)

근치적 절제가 이루어진 최종 병기 II기 결장암은 경과 관찰 또는 환자의 상태나 선호도에 따라 Fluoropyrimidine 계열 약제의 보조 항암화학요법을 추천할 수 있다. (180-184)

##### 1.6.2.1. 고위험 II기 결장암

근치적 절제가 이루어진 최종 병기 II기 결장암 중 pT4 종양(병기 IIB/IIC), 저/미분화형 분화도(3도 또는 4도), 림프관/정맥혈관 침범, 신경주위 침범, 장폐색, 장 천공, 절제연 근접, 부적 절한 절제 또는 12개 미만의 림프절 절제 등의 고위험군 II기 결장암의 보조 항암화학요법으로 5FU+LV/Oxaliplatin (FOLFOX) (185)의 복합 항암화학요법을 권고한다. (180, 185-191) [Level 1B: KQ

9-1 (190, 192-193)] 하지만 환자의 상태나 선호도에 따라 5-FU/Oxaliplatin<sup>(193)</sup>, Capecitabine/Oxaliplatin<sup>(194)</sup>, Capecitabine 단독요법<sup>(188)</sup>, 5FU+LV, 또는 경구용 fluoropyrimidine<sup>(183, 184)</sup>을 고려할 수 있다.

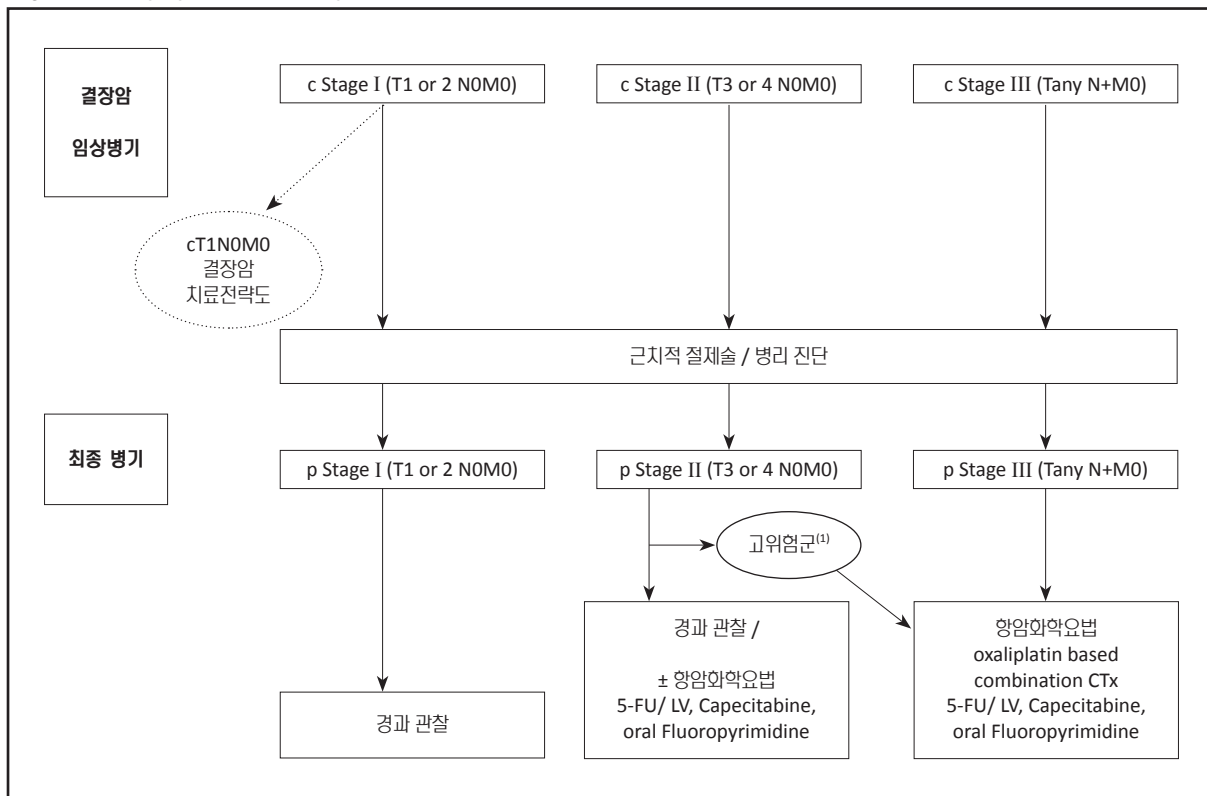
**[KQ 9-1]** 근치적 수술후 고위험군 II기 결장암의 보조 항암화학요법으로 Oxaliplatin을 포함한 복합 항암화학요법을 권고한다.  
**[Level 1B]** (권고등급 1=strong; 근거수준 B=moderate)

1.6.3. III기 결장암 (pTany N+M0)

근치적 수술후 최종 병기 III기 결장암은 수술후 6개월간의 보조 항암화학요법을 권고한다. 약제의 선택으로 5FU+LV/Oxaliplatin (FOLFOX)<sup>(185)</sup>의 복합 항암화학요법을 권고한다.<sup>(185, 187-191)</sup> **[Level 1A: KQ 9-2 (188, 190-193)]** 하지만 환자의 상태나 선호도에 따라 5-FU/Oxaliplatin<sup>(193)</sup>, Capecitabine/Oxaliplatin<sup>(194)</sup>, Capecitabine 단독요법<sup>(188)</sup> 또는 5FU+LV, 또는 경구용 fluoropyrimidine<sup>(183, 184)</sup>을 고려할 수 있다.<sup>(187-191)</sup>

**[KQ 9-2]** 근치적 수술후 최종 병기 III기 결장암의 보조 항암화학요법으로 Oxaliplatin을 포함한 복합 항암화학요법을 권고한다.  
**[Level 1A]** (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high)

Figure. 2. 임상 병기 I, II, III기 결장암의 치료전략도



(1) 결장암 II기 고위험군 [Level 1B]: pT3-4, N0, M0 중 T4 중앙(병기 IIb/IIc), 저/미분화형 분화도 (3도 또는 4도), 림프관/정맥혈관 침범, 신경주위 침범, 장폐색, 장 천공, 절제연 근접, 부적절한 절제 또는 12개 미만의 림프절 절제 등 (☞1.6.2.2. 고위험 II기 결장암)

## 제 2장 직장암 (임상 병기 I~III기)

### 2.1. 직장암의 치료

#### 2.1.1. 직장암의 치료 원칙

직장암은 골반강이라는 제한된 구조 안에 비노생식기관 및 혈관과 신경 등에 인접해 있기 때문에 이곳에 종양이 발생할 경우 적절한 외과적 절제연을 얻기가 어려울 뿐 아니라 주위장기의 손상을 일으키기 쉬워 높은 재발률과 합병증을 야기한다.<sup>(195)</sup> 특히 중하부 직장은 장막으로 둘러싸여 있지 않아서 근처 절제술 이후 국소재발이 발생하는 중요한 이유가 될 수 있으며, 국소재발은 생존율뿐만 아니라 삶의 질에 영향을 미치게 된다.

전직장간막절제술(total mesorectal excision: TME)로 대표되는 수술법이 직장암 치료의 근간이며, 국소 진행된 병기 II, III기의 직장암에서는 골반내 재발의 감소를 위한 보조치료로 수술전 또는 수술후 항암화학방사선치료\*(“항암화학요법 및 방사선 동시치료법”)를 권고한다.

하지만 수술전 또는 수술후 항암화학방사선치료의 보조요법은 전직장간막절제술(TME) 및 광범위 림프절 절제술과 비교하여 직장암 환자의 생존율에는 서로 차이가 없는 것으로 보고하고 있다.<sup>(196-201)</sup>

\* 항암화학요법 및 방사선동시치료법(concurrent chemoradiation therapy: CCRT)을 ‘항암화학방사선치료’로 수술 전 항암화학방사선치료는 ‘수술전 항암화학방사선치료’로, 수술 후는 ‘수술후’로 통일하여 표기하기로 한다.

### 2.2. 직장암의 치료 및 다학제적 복합 요법

직장암의 치료 원칙은 근치적 절제술(R0 Resection)이며, 전직장간막절제술 및 광범위 림프절 절제술이 직장암의 치료 근간이다.

임상 병기 II, III기(cT3+ 또는 cN+)의 국소 진행된 직장암에서는 수술전 종양의 크기 감소, 골반내 재발의 감소 등 삶의 질을 향상시키기 위한 목적의 보조요법으로 수술전 (또는 수술후) 항암화학방사선치료를 권고한다.

#### 2.2.1. 임상 병기 I기 cT1~2N0M0

근치적 절제술(전직장간막절제술 및 림프절 절제술)을 한다.

근치적 절제술의 병리진단에서 림프절 전이가 없는 pT1,2N0M0의 최종 병기 I기 환자는 경과 관찰하지만, 림프절 전이가 있는 경우(pT1-3N+M0) 추가의 보조 치료가 필요하다.(☞2.3.2.)

##### 2.2.1.1. cT1N0M0

치료의 원칙은 근치적 절제술이다.

하지만 임상 병기(cT1N0M0)의 일부에서는 선택적으로 내시경적 절제술 혹은 경항문 국소절제술 등 대체 치료를 할 수 있다. 그리고 내시경적 절제술 혹은 경항문 국소절제술의 방법과 병리진단의 결과에 따라 추가의 치료 방침을 정한다.

##### 2.2.1.1.1. 고위험군의 pT1NxM0, pT2+NxM0

경항문 국소절제술의 병리진단에서 고위험군의 pT1NxM0 /혹은 pT2+NxM0인 직장암은 추가적인 근치적 절제술을 권고한다. (☞2.4.3., ☞병리진단지 3.3/ 3.3.1/ 3.3.2.)

내시경적 절제술의 병리진단에서 고위험군의 pT1NxM0 이상의 직장암은 추가적인 근치적 절제술을 권고한다. (☞2.5., ☞1.5., ☞병리진단지 3.2/ 3.2.2)

2.2.2. 임상 병기 II, III기: cT3N0M0 또는 cTany N+M0

2.2.2.1. 근치적 절제술

근치적 절제술 후 병리 진단에 따른 최종 병기에 따라 추가의 치료 방침을 정한다.

2.2.2.1.1. pT1-2N0M0

수술전 방사선치료를 받지 않은 직장암의 근치적 수술후 pT1-2N0M0는 경과 관찰한다.

2.2.2.1.2. pT3N0M0 or pT1-3N+M0,

수술후 보조 항암화학방사선치료(postoperative adjuvant CCRT)를 한다.

하지만, 수술후 항암화학방사선치료를 권고하기 어려운 상황에는 보조 항암화학요법의 필요성에 대해 제한적으로 보조 항암화학요법을 고려한다. <sup>(182, 202, 203)</sup> (☞ 2.7.)

■ 수술후 보조 항암화학방사선치료 (postoperative adjuvant CCRT):
1단계: 5-FU±LV (또는 FOLFOX 또는 Capecitabine/±Oxaliplatin),
2단계: concurrent 5-FU/RT(continuous/bolus 5-FU+LV) (또는 Capecitabine/RT),
3단계: 5-FU ± LV (또는 FOLFOX 또는 Capecitabine/ ±Oxaliplatin), 또는 1단계를 제외하고, 2단계 후 3단계의 치료를 한다.

2.2.2.2. 수술전 항암화학방사선치료(preoperative CCRT)

fluoropyrimidine 계열의 항암제 (5-FU/±LV, 또는 capecitabine)와 병합하는 수술전 항암화학방사선치료를 한 후, 직장암에 대한 신체 검사와 영상검사 등으로 재평가한 후에 치료 결과에 따라 근치적 수술을 한다.

수술전 항암화학방사선치료 후 근치 목적으로 절제된 직장암에서 치료 효과는 조직병리 진단을 통해 완전 관해 여부를 판정하고 퇴행 정도에 대한 기술을 참조할 수 있다. (☞ 병리진단지 3.4.5.) 수술전 항암화학방사선치료를 받은 환자는 근치적 수술후 항암화학요법으로 5-FU±LV (또는 FOLFOX 또는 Capecitabine/±Oxaliplatin 또는 경구용 fluoropyrimidine)을 권장한다.

2.2.3. 임상 II, III기 중에서 cT4 혹은 절제 불가능한 국소 진행성 병변

Fluoropyrimidine 계열의 항암제 (5-FU/±LV, 또는 capecitabine)와 병합하는 수술전 항암화학방사선치료를 한 후, 직장암에 대한 신체 검사와 영상검사 등으로 재평가한 후에 치료 결과에 따라 근치적 수술을 한다.

수술전 항암화학방사선치료와 근치적 절제술이 이루어진 전이가 없는 직장암은 병리진단과 관계없이 6개월 기간의 5-FU±LV(또는 FOLFOX 또는 Capecitabine/±Oxaliplatin 또는 경구용 fluoropyrimidine)의 항암화학요법을 추천한다.

수술후 잔존암이 있는 직장암은 전이성 대장암의 치료 내용을 참조한다. (☞ 제 4장 전이성 대장암)

2.3. 직장암의 병리진단지 및 최종 병기 결정.

모든 절제된 조직은 환자명과 조직의 부위를 정확히 표기하여 병리과로 검체를 보내야 한다. 병리진단(☞ 제 3장 병리진단지)에 따라 최종 병기 결정의 기초가 되며, 만약 절제된 조직 이외의 수술전 영상검사, 방사선 치료 유무와 수술의 소견을 종합 평가하여 수술명, 절제의 범위와 잔존암의 유무 등을 포함한 최종 병기를 기록한다.

수술전 항암화학방사선치료에 의해 병기가 변경된 종양은 수술전 임상 병기와 수술후 최종 병기를 기록하여 향후 치료 방침을 정한다.

#### 2.4. 직장암의 수술 원칙

직장암의 수술 원칙은 근치적 절제 수술을 하여 조직학적으로 질병이 없는 상태(R0 resection)를 이루는 것이다. 조직검사를 통해 직장암으로 진단받은 후 임상 소견, 신체검사와 영상검사에 근거하여 원격 전이가 없는 직장암(임상 병기 I ~ III)은 근치적 절제술을 하고, 병리진단에 따라 최종 병기를 확정하여 다음의 치료 계획을 정한다. 치료 선택의 하나인 직장암의 수술전 항암화학방사선치료 후의 절제술도 동일한 원칙하에 근치적 수술을 한다. (☞ 2.6. 직장암의 방사선치료)

근치적 수술에는 전방 절제술, 저위 전방 절제술, 복회음절제술, 하트만씨 술식 등이 있으며 복강경 수술 방법도 가능하다.

##### 2.4.1. 근치적 수술의 원칙

직장암의 근치적 절제술은 앞서 기술한 결장암의 근치적 수술 방법과 동일하며, 직장암의 주영양 혈관인 하장간막동맥 등을 근위 결찰하는 림프절 절제술뿐만 아니라 직장의 전직장간막절제술이 직장암 수술의 원칙이다. [Level 1C: KQ 10 (204-209)]

전직장간막절제술(TME)이란 종양을 포함하여 주위 혈관 및 림프절 조직, 지방조직, 직장간막을 모두 절제함을 의미하며, 주위의 자율신경을 가능한 보존하여 수술한다.<sup>(204, 206)</sup> 직장의 전직장간막절제술이 대 원칙이지만, 직장암의 위치에 따라 상부 직장암의 경우에는 종양 하연 4~5cm 하방까지의 부분 직장간막절제(tumor specific mesorectal excision; TSME)하여 충분한 절제연을 확보할 수 있다. 일부의 중부 직장암과 하부 직장암의 경우에는 전직장간막절제술을 한다. 직장의 전직장간막절제술의 하부절제연은 1~2cm 이상이 권장되며, 암 침윤이 의심되는 경우는 동결절편검사에서 음성임을 확인할 수 있다. 하지만 방사선 치료 후의 하부 절제연에 대해서는 아직 정립된 의견이 없다. 종양이 항문 괄약근이나 항문 거근을 침범한 경우에는 복회음절제술을 한다.<sup>(204-205, 207-209)</sup> 수술후 전직장간막절제술에 대한 완성도와 측방 절제연에 대한 수술 소견을 기록하여 병리진단을 의뢰한다. (☞ 병리진단지 3.4.8.) 직장암의 수술 검체에서 측부 절제연의 음성 판정을 위한 안전 절제연 길이의 적용기준은 1mm로 권고한다. (☞ 병리진단지 3.4.4.)

**[KQ 10]** 직장암의 근치적 수술의 원칙으로 직장의 전직장간막절제술(Total Mesorectal Excision)을 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

대장의 장폐색 환자에서 완전한 병기를 검사하기 전에 응급 수술이 필요한 경우가 있다.<sup>(6)</sup> 장 폐색증을 동반한 직장암의 수술 방법으로는 폐쇄된 직장암 병변을 1차로 근치적 절제한 후 결장루 수술(하트만씨 술식)하고, 2차로 복원 수술을 하거나, 1차로 응급 장루 우회술(결장 또는 회장루) 등으로 감압시킨 후 정규 수술로 전환하는 다단계의 수술법이 있다. 그 외에 스텐트 삽입술 등으로 감압시킨 후 정규 수술하는 방법이 있다.

폐쇄성 직장암의 환자에서는 환자의 상태, 임상 병기에 따른 수술 또는 항암화학방사선치료 등을 모두 고려한 폐쇄성 직장암의 치료 전략이 선택되어야 한다.

##### 2.4.2. 직장암의 복강경 수술

직장암의 복강경 수술은 통증감소, 빠른 회복, 재원기간의 단축 등 결장암과 동일한 복강경 수술의 장점을 가지며, 직장암의 복강경 수술 또한 직장암 수술원칙에 따른 수술은 개복수술과 동일한 수술적 안전

성이 보고되고 있다. 하지만 장기 종양학적 성적에 대한 근거 중심의 자료는 진행 중이며, 대부분 후향적 연구 자료들과 1개의 전향적 연구의 분석에 의존한다.<sup>(148, 150, 210-211)</sup>

2.4.3. 경향문 국소절제술 및 외과적 기타 국소절제술

점막하암(cT1N0M0)의 환자에서 선택적으로 국소절제술로 대체 치료를 할 수 있으며, 수술 방법으로는 경향문 절제술, 경향문 내시경 미세수술, 경천골 국소절제술 등이 있다. 그러나 국소절제술의 수술 방법과 병리진단의 결과에 따라 추가 치료 방침을 정한다.

직장 점막하암(cT1N0M0)의 경향문 국소절제술을 선택할 수 있는 수술 조건은 다음과 같다. 절제전 신체 검사와 영상검사에서 국소 림프절 전이 및 원격 전이가 없어야 하며, 신체 검사와 대장내시경검사에서 크기가 3cm 미만이고, 직장 내경 총 둘레의 30%를 넘지 않는 가동성이며, 고정되지 않은 종양이 항문연에서 8cm 미만에 위치하는 경우, 조직의 분화도가 좋으며, 림프관/정맥혈관 침범이 없으며, 또한 수술전 영상검사에서 종양이 직장벽 점막하층(cT1, uT1) 이내의 국한된 침범으로 충분한 수술 절제연의 확보가 가능한 경우에 권고된다. [Level 2C: KQ 11-1 (156, 212-221)]

경향문 국소절제술은 직장 전층(full layer)으로 일괄(en bloc) 완전 절제하며, 암종이 조각나는 것은 가능한 피하여야 한다. 점막하층에 국한된 점막하암(cT1N0M0)에 대한 경향문 국소절제술은 근치적 절제술에 비해 상대적으로 높은 국소 재발률과 낮은 생존율을 보이므로 직장암의 국소절제술의 선택에 주의하여야 한다.<sup>(213, 216-218, 222)</sup>

한편, 경향문 내시경 미세수술(transanal endoscopic microsurgery)을 이용하면 항문연에서 8cm 이상에 위치한 근위부 직장암에 대한 접근이 가능하다는 장점이 있다.<sup>(223-224)</sup>

**[KQ 11-1]** 경향문 국소절제술의 적응증은 종양의 크기가 3cm 미만이고, 직장 내경의 총 둘레의 30%를 넘지 않는 가동성 종양이 항문연에서 적어도 8cm 이내에 위치하여야 하며, 병리진단에서 분화도(G1, G2)가 좋으며, 림프관/정맥혈관 침범이 없으며, 영상검사에서 종양이 직장벽 점막하층 이내로 침범하여 충분한 절제연의 확보가 예상되며, 수술전 림프절 전이가 없다고(cN0) 진단되는 환자에서 권고한다.  
**[Level 2C]** (권고등급 2=weak; 근거수준 C=low)

점막하직장암에 대한 외과적 국소절제술의 병리 진단에서 절제연 침범(절제연과 암세포사이의 거리가 1mm 이하 포함), 점막하층으로 침범이 깊거나 정확하게 판단하기 어려운 경우, 저분화/미분화암인 경우, 림프관/정맥 혈관 침범 등의 소견을 보이는 고위험군의 점막하암은 10%에서 25% 이상의 림프절 전이를 보고하고 있다. 따라서 추가의 근치적 수술 없이 경과 관찰하는 경우 림프절과 전신의 전이, 그리고 수술 부위의 재발의 가능성이 높아서, 근치적 수술만으로 완치될 수 있는 기회를 놓치는 결과가 될 수 있다. 그러므로 림프절제술을 포함한 근치적 수술을 권고한다. [Level 1C: KQ 11-2 (156, 212-221)] (☞ 병리진단지 3.3./3.3.1./3.3.2.)

**[KQ 11-2]** 점막하직장암(cT1N0M0)에 대한 경향문 국소절제술 검체의 병리진단에서 연미경적 절제연의 침범이 보이거나 정확한 판정이 어려운 경우, 점막하층 침범이 깊거나 정확한 판정이 어려운 경우, 저분화/미분화암인 경우, 림프관/정맥혈관 침범이 관찰되는 경우에는 추가의 근치적 수술을 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

2.5. 내시경적 절제술의 원칙

직장의 점막하암(cT1N0M0) 환자에서 선택적으로 내시경적 절제술로 대체 치료를 할 수 있다. 그러나 내시경적 절제술의 방법과 병리진단의 결과에 따라 추가 치료 방침을 정한다.

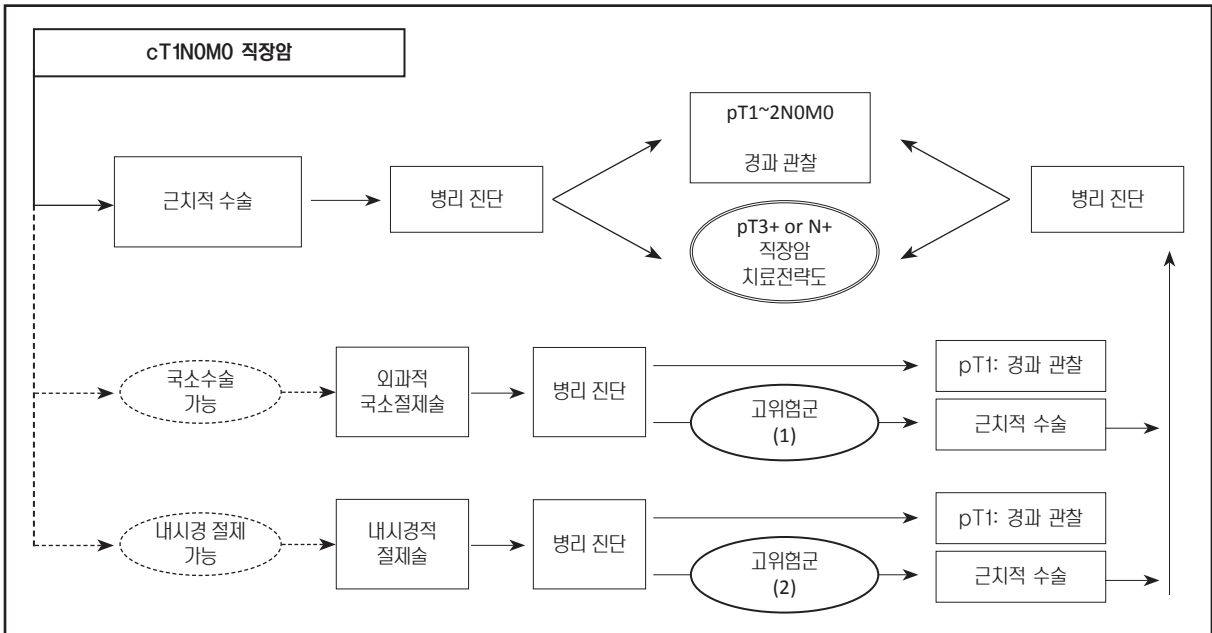
암세포가 혈관 및 림프관이 비교적 풍부한 점막하층을 침범하는 점막하암은 림프절전이를 보고하고 있어<sup>(154-160)</sup>

그 치료 방침을 결정하는데 어려움이 있고, 현재 점막하암의 내시경적 절제술의 치료 결과에 대한 근거<sup>(161-164)</sup>는 매우 제한적으로 외과적 수술로 절제된 결장 및 직장의 점막하암 수술후 병리 진단에 근거하여 점막하암의 림프절 전이 위험 인자를 제시하였다. [☞KQ 8]

점막하암에서 병리 진단에 따른 림프절 전이 위험에 대한 연구는 대부분 결장암과 직장암을 함께 다루고 있는 연구이며, 위치에 따른 추가적인 분석 결과를 제시한 문헌은 없어서 앞서 기술한 결장의 점막하암의 내시경적 치료에서의 기술 내용으로 대신한다. [Level 1C: KQ 8-2 (157-160, 165-179)] (☞1.5. 결장암의 내시경적 절제술의 원칙, ☞병리진단지 3.2./3.2.2)

**[KQ 8-2]** 내시경적 완전 절제가 이루어진 직장 점막하암의 병리소견에서 현미경적 절제연이 음성이어도 림프관/정맥 혈관 침범이 있거나, 저분화/ 미분화 암인 경우, 침범 깊이가 깊을 경우 등의 림프절 전이의 위험 요소가 있는 경우에는 추가적인 근치적 절제를 권고한다.  
**[Level 1 C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

Figure. 3. 임상 병기 cT1NOMO 직장암의 치료전략도



(1) 고위험군 [Level 1C]: 외과적 국소절제술의 병리 진단에서 병리진단적 고위험군; 절제연 침범(1mm 이하 포함), 점막하층으로 침범이 깊거나 정확하게 판단하기 어려운 경우, 저분화/ 미분화암인 경우, 림프관/ 정맥 혈관 등 (☞2.5.3. 경양문 국소절제술, ☞병리진단지 3.3./3.3.1./ 3.3.2.)

(2) 고위험군 [Level 1C]: 절제연 음성의 내시경적 일괄 완전절제에서의 병리진단적 고위험군; 림프관/ 정맥혈관 침범, 저분화/미분화암, 침범 깊이가 깊을 경우 등 (☞2.5. 직장암/1.5. 결장암의 내시경적 절제술의 원칙, ☞병리진단지 3.2./ 3.2.2)

2.6. 직장암의 방사선치료 및 항암화학방사선치료

전직장간막절제술(total mesorectal excision)로 대표되는 수술법이 직장암 치료의 근간이며,<sup>(204, 206)</sup> 국소 진행된 병기 II, III기의 직장암에서는 골반 내의 재발 감소를 위한 보조요법으로 수술전<sup>(225-231)</sup> 또는 수술후<sup>(202, 232-236)</sup> 항암화학방사선치료를\*를 권고한다.

## 2.6.1. 방사선치료의 원칙

방사선치료 영역은 원발종양부위, 천골앞 림프절, 그리고 내장골 림프절 등이 포함된다. 방사선치료는 대개 3면(후방 및 양측방) 조사를 권장하며, 경우에 따라 4면(전후방 및 양측방) 조사할 수 있다. 방사선 조사면의 1) 상연은 제 5요추 하단이나 상단 또는 천장골관절 상단, 2) 하연은 저위전방절제술에서 문합부로부터 일정거리 (2~3cm) 하방, 하연은 수술전 항암화학방사선치료 시 거시적 종양으로부터 일정거리(2~3cm) 하방 또는 obturator foramen의 하단 중 낮은 것, 저위전방절제술에서 문합부로부터 일정거리(2~3cm) 하방 또는 obturator foramen의 하단 중 낮은 것, 복회음절제술에서 회음부 봉합부로부터 일정거리(2~3 cm) 하방, 3) 전후방 치료에서 측연은 골반강내 벽면으로부터 일정거리(1.5~2cm) 외측, 4) 측면 치료에서 전연은 치골 결합부 후단, 그리고 후연은 천골 전면(0.5~1cm) 또는 후연(2cm)으로부터 일정거리 후방으로 정하여 천골전면부의 공간을 충분히 포함시킨다. 일반적으로 선량은 일회 1.8~2.0 Gy씩 조사하여 총 45~50.4 Gy 조사한다.<sup>(237)</sup>

## 2.6.2. 수술후 항암화학방사선치료

직장암의 근치적 절제술 후에 볼 수 있는 높은 국소 재발률은 보조적인 치료를 필요로 하며 수술전 방사선치료에 비해 수술후 방사선치료의 장점은 절제된 조직으로부터 정확한 병기를 판정하여 보조 항암화학방사선치료가 필요한 대상환자를 선별할 수 있어 불필요한 치료를 피할 수 있다.

방사선치료는 항암제와 동시에 치료할 경우 방사선 치료의 효과를 향상시킬 수 있으며, fluoropyrimidine 계열의 항암제가 추천된다.<sup>(202, 232-236, 238-242)</sup> 1990년 미국국립보건원은 수술후 병기 II, III기 직장암 환자의 표준 보조요법으로 보조 항암화학방사선치료를 추천하였다.<sup>(243)</sup>

근치적 수술후 최종 병기 II, III 직장암은 수술후 보조 치료로 fluoropyrimidine 계열의 항암제와 병합하여 항암화학방사선치료를 권고한다.<sup>(202, 232-236)</sup> [Level 1A: KQ 12-1 (202, 225-227, 229-236, 244-248)]

**[KQ 12-1]** 근치적 수술후 최종 병기 II, III 직장암은 수술후 보조 치료로 fluoropyrimidine 계열의 항암제와 병합하여 항암화학방사선치료를 권고한다.  
**[Level 1A]** (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high)

## 2.6.3. 수술전 항암화학방사선치료

수술전과 수술후 항암화학방사선치료를 비교할 경우 부작용과 국소 재발률의 감소 측면에서 수술전 항암화학방사선치료가 권장된다.<sup>(245, 246)</sup> 그러나 수술전 영상검사상 국소진행 여부가 불분명한 경우에는 먼저 수술을 하는 것이 바람직하다. 방사선치료 후 수술 시기는 골수능력회복 및 종양의 관해 등을 고려할 때, 방사선치료 4주 또는 8주 이후에 근치적 수술이 추천된다.<sup>(249-251)</sup>

수술전 방사선치료 또한 fluoropyrimidine 계열의 항암제와 병합하는 항암화학방사선치료가 국소 재발률을 감소하는데 보다 효과적이다.<sup>(228, 252-254)</sup> 수술전 방사선치료의 장점은 수술후 방사선치료에 비하여

1) 혈액공급이 원활하여 방사선 생물학적으로 종양세포의 방사선 감수성이 높은 상태이므로 방사선치료 효과를 높일 수 있고, 2) 소장 유착이 없으므로 움직임이 자유로워 방사선치료로 인한 소장의 합병증을 줄일 수 있으며, 3) 수술 중 발생할 수 있는 종양세포 파종의 가능성을 줄이고, 4) 전신상태가 양호하여 치료 완료율이 높으며, 5) 괄약근 보존율을 향상시킬 수 있다는 점이다. 그 외에도 복회음절제술 후 방사선치료를 하였을 경우 조사범위가 넓어지는 단점을 수술전 방사선치료에서는 피할 수 있다.<sup>(255, 256)</sup>

이러한 수술전 방사선치료의 장점을 최대한 살리기 위해서는 수술전 방사선치료는 병소가 상부 직장보다 주로 중부나 하부직장에 위치한 경우를 선호한다. 그러한 이유는 상부직장암일 경우 상대적으로 많은 소장체적이 방사선조사 범위에 포함되고, 상부 직장암의 임상 예후는 중하부 직장암에 비해 국소재

발이 낮고 원격전이가 빈번하므로 국소치료인 방사선치료의 효과가 상대적으로 낮기 때문이다. 따라서 방사선치료의 적응증에 해당되는 병기 II, III기 상부직장암 환자들은 수술전보다 수술후 방사선치료를 권고한다.<sup>(246-248)</sup> 하지만 최종병기 II, III기의 일부 상부 직장암 환자에서 수술후 항암화학방사선치료에 대하여 아직 논란이 있을 수 있다.<sup>(196, 257)</sup>

임상 병기 II, III기 직장암의 보조요법으로 항암화학방사선치료를 권고한다. [Level 1A: KQ 12-2 (202, 225-227, 229-236, 244-248)] 그리고 임상 병기 II, III기의 직장암은 보조요법으로 수술후 항암화학방사선치료보다는 수술전 항암화학방사선치료를 권고한다.<sup>(245-248)</sup> [Level 2B: KQ 12-3 (202, 225-227, 229-236, 244-248)]

<b>[KQ 12-2]</b>	임상 병기 II, III기 직장암의 보조요법으로 항암화학방사선치료(CCRT)를 권고한다. <b>[Level 1A]</b> (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high),
<b>[KQ 12-3]</b>	임상 병기 II, III기의 직장암은 수술후 항암화학방사선치료보다는 수술전 항암화학방사선치료를 권고한다. <b>[Level 2B]</b> (권고등급 2=weak; 근거수준 B=moderate)

2.7. 수술후 보조 항암화학요법 (임상 병기 II, III기, 혹은 최종 병기 pT3, or pN+)

(☞ 2.2.2.1.2. pT3N0M0 or pT1-3N+M0)

임상병기 II, III기 직장암 환자에서 수술전 항암화학방사선치료와 근치적 절제술 후 전이(M1)가 없다면, 근치적 수술후 병리진단과 관계없이 수술후 보조화학요법을 권고하고 있으며, 직장암의 근치적 수술이 먼저 이루어진 II, III기 직장암 환자에서는 수술후 보조 항암화학방사선치료를 원칙으로 권고하고 있다. [☞ KQ 12]

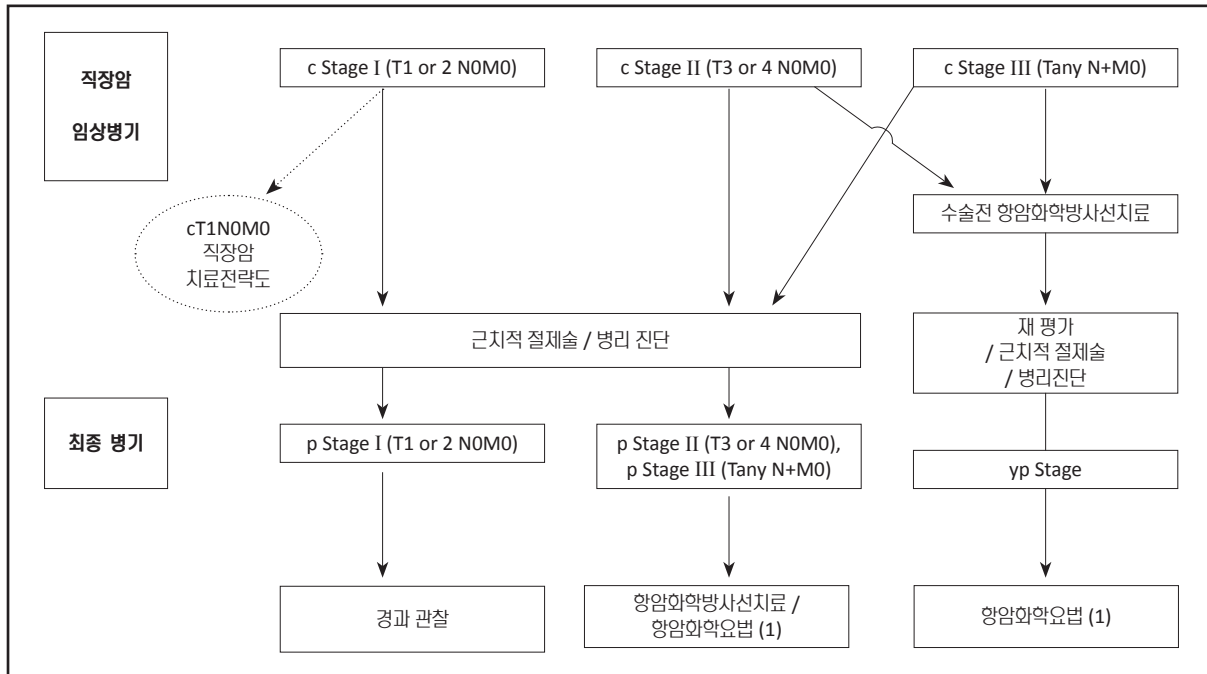
임상병기 II, III기 직장암 환자에서 수술전 항암화학방사선치료와 근치적 절제술을 받았거나 또는 먼저 근치적 절제술을 받고 수술후 항암화학방사선치료를 받은 최종병기 II, III기 직장암 환자에서 수술후 보조 항암화학요법을 권고한다. [Level 2B: KQ 13 (182, 202, 234, 236, 253, 258)]

현재 실제 임상에서 근치적 수술이 먼저 이루어진 일부 최종병기 II, III기 직장암에서 수술후 항암화학방사선치료 대신에 수술후 보조 항암화학요법만으로 대체하는 예가 있으며,<sup>(182, 202, 259, 260)</sup> 근치적 수술한 후에 항암화학방사선치료를 권고하기 어려울 때에는 근치적 수술후 보조 항암화학요법을 추천할 수 있다. 그러나 근치적 절제술이 먼저 이루어진 II, III기 직장암에서 수술후 항암화학방사선치료 대신에 수술후 보조 항암화학요법만으로 대체한 연구의 근거는 매우 제한적이다.<sup>(234, 236, 258)</sup>

현재의 진료권고안 v.1.0은 치료전 임상병기 II기 이상의 직장암에서 수술전 항암화학방사선치료와 근치적 수술을 받은 후에 추가의 항암화학요법을 권고하고 있다. 한편, yp stage 0~I 환자에서 추가의 항암화학요법 없이 경과 관찰하는 것<sup>(261)</sup>에 대한 견해도 있지만, 아직까지는 그 근거 자료가 부족하다는 것이 대장암진료권고안 v.1.0 위원회의 합의된 의견이다.

<b>[KQ 13]</b>	근치적 절제술을 받은 직장암 환자가 수술전 혹은 수술후 항암화학방사선치료를 받았다면, 수술후 보조 항암화학요법을 권고한다. <b>[Level 2B]</b> (권고등급 2=weak; 근거수준 B=moderate)
----------------	--

Figure. 4. 임상 병기 I, II, III기 직장암의 치료전략도



(1) 근치적 절제술을 받은 직장암 환자가 수술전 혹은 수술후 항암화학방사선치료를 받았다면, 수술후 보조 항암화학요법을 권고한다. [Level 2B] (=2.7., KQ 13)

「참고문헌」 1. [대장암의 진단과 치료]

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
2. 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서(2008년 암등록통계). 서울: 보건복지부 2010.
3. Jung KW, Park S, Kong HJ, Won YJ, Lee JY, Park EC, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2008. Cancer Res Treat. 2011 Mar;43(1):1-11.
4. Jung KW, Park S, Won YJ, Kong HJ, Lee JY, Park EC, et al. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2011. Cancer Res Treat. 2011 Mar;43(1):12-8.
5. Edge SB, Byrd D, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2009.
6. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v70-7.
7. Hunerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors - Preliminary results. Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2000 Nov;14(11):1005-9.
8. Chiesura-Corona M, Muzzio PC, Giust G, Zuliani M, Pucciarelli S, Toppan P. Rectal cancer: CT local staging with histopathologic correlation. Abdom Imaging. 2001 Mar-Apr;26(2):134-8.
9. Radcliffe A, Brown G. Will MRI provide maps of lines of excision for rectal cancer? Lancet. 2001 Feb 17;357(9255):495-6.
10. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. Gastroenterol Clin North Am. 2002 Sep;31(3):827-39.
11. Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, Sugiyama M, Takahara T, Hachiya J, et al. Preoperative staging by

- multidetector-row computed tomography in patients with rectal carcinoma. *Am J Surg.* 2002 Aug;184(2):131-5.
12. Hsieh PS, Changchien CR, Chen JS, Tang R, Chiang JM, Yeh CY, et al. Comparing results of preoperative staging of rectal tumor using endorectal ultrasonography and histopathology. *Chang Gung Med J.* 2003 Jul;26(7):474-8.
  13. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003 Nov 10;3:25.
  14. Beets-Tan RG, Vliegen RF, Beets GL. Magnetic resonance imaging of rectal cancer: what radiation oncologists need to know. *Front Radiat Ther Oncol.* 2004;38:1-12.
  15. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology.* 2004 Sep;232(3):773-83.
  16. 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 Apr;48(4):722-8.
  17. Ferri M, Laghi A, Mingazzini P, Iafrate F, Meli L, Ricci F, et al. Pre-operative assessment of extramural invasion and sphincter involvement in rectal cancer by magnetic resonance imaging with phased-array coil. *Colorectal Dis.* 2005 Jul;7(4):387-93.
  18. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJ, van Engelshoven JM, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005 Aug;26(4):259-68.
  19. Arii K, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, Tominaga T, et al. Preoperative evaluation of pelvic lateral lymph node of patients with lower rectal cancer: comparison study of MR imaging and CT in 53 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Sep;391(5):449-54.
  20. Kim CK, Kim SH, Chun HK, Lee WY, Yun SH, Song SY, et al. Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2006 May;16(5):972-80.
  21. Maor Y, Nadler M, Barshack I, Zmora O, Koller M, Kundel Y, et al. Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: diagnostic value before and following chemoradiation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Feb;21(2):454-8.
  22. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology.* 2007 Apr;243(1):132-9.
  23. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol.* 2007 Feb;17(2):379-89.
  24. Maretto I, Pomerri F, Pucciarelli S, Mescoli C, Belluco E, Burzi S, et al. The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):455-61.
  25. Rao SX, Zeng MS, Xu JM, Qin XY, Chen CZ, Li RC, et al. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug 14;13(30):4141-6.
  26. Torkzad MR, Lindholm J, Martling A, Cedermark B, Glimelius B, Blomqvist L. MRI after preoperative radiotherapy for rectal cancer; correlation with histopathology and the role of volumetry. *Eur Radiol.* 2007 Jun;17(6):1566-73.
  27. Futterer JJ, Yakar D, Strijk SP, Barentsz JO. Preoperative 3T MR imaging of rectal cancer: local staging accuracy using a two-dimensional and three-dimensional T2-weighted turbo spin echo sequence. *Eur J Radiol.* 2008 Jan;65(1):66-71.
  28. Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 14;14(22):3504-10.
  29. Huh JW, Park YA, Jung EJ, Lee KY, Sohn SK. Accuracy of endorectal ultrasonography and computed

- tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *J Am Coll Surg*. 2008 Jul;207(1):7-12.
30. Kim SH, Lee JM, Lee MW, Kim GH, Han JK, Choi BI. Diagnostic accuracy of 3.0-Tesla rectal magnetic resonance imaging in preoperative local staging of primary rectal cancer. *Invest Radiol*. 2008 Aug;43(8):587-93.
  31. 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 Jun 1;71(2):456-61.
  32. Kulkarni T, Gollins S, Maw A, Hobson P, Byrne R, Widdowson D. Magnetic resonance imaging in rectal cancer downstaged using neoadjuvant chemoradiation: accuracy of prediction of tumour stage and circumferential resection margin status. *Colorectal Dis*. 2008 Jun;10(5):479-89.
  33. Radovanovic Z, Breberina M, Petrovic T, Golubovic A, Radovanovic D. Accuracy of endorectal ultrasonography in staging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Surg Endosc*. 2008 Nov;22(11):2412-5.
  34. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol*. 2008;47(1):20-31.
  35. Akasu T, Iinuma G, Takawa M, Yamamoto S, Muramatsu Y, Moriyama N. Accuracy of high-resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 Oct;16(10):2787-94.
  36. Beer-Gabel M, Assouline Y, Zmora O, Venturero M, Bar-Meir S, Avidan B. A new rectal ultrasonographic method for the staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009 Aug;52(8):1475-80.
  37. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, van der Graaf WT, Oyen WJ. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:43S-54S.
  38. Kim YW, Cha SW, Pyo J, Kim NK, Min BS, Kim MJ, et al. Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study. *World journal of surgery*. 2009 Sep;33(9):1952-60.
  39. Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SM, Kessels AG, de Bruine AP, Kwee HW, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? *Radiology*. 2009 Jul;252(1):81-91.
  40. Pomerri F, Maretto I, Pucciarelli S, Ruge M, Burzi S, Zandona M, et al. Prediction of rectal lymph node metastasis by pelvic computed tomography measurement. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Feb;35(2):168-73.
  41. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, Garimella V, Cast J, Hartley JE, et al. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009 Mar;11(3):249-53.
  42. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, Tekkis PP, Darzi A, A'Hern R, et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2010 Sep;65(9):708-19.
  43. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, Lammering G, Jansen RL, van Dam RM, et al. MRI after chemoradiotherapy of rectal cancer: a useful tool to select patients for local excision. *Dis Colon Rectum*. 2010 Jul;53(7):979-86.
  44. Kim H, Lim JS, Choi JY, Park J, Chung YE, Kim MJ, et al. Rectal cancer: comparison of accuracy of local-regional staging with two- and three-dimensional preoperative 3-T MR imaging. *Radiology*. 2010 Feb;254(2):485-92.
  45. Koh DM, George C, Temple L, Collins DJ, Toomey P, Raja A, et al. Diagnostic accuracy of nodal enhancement pattern of rectal cancer at MRI enhanced with ultrasmall superparamagnetic iron oxide: findings in pathologically matched mesorectal lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Jun;194(6):W505-13.
  46. Li JC, Liu SY, Lo AW, Hon SS, Ng SS, Lee JF, et al. The learning curve for endorectal ultrasonography in rectal cancer staging. *Surg Endosc*. 2010 Dec;24(12):3054-9.
  47. Sani F, Foresti M, Parmiggiani A, D'Andrea V, Manenti A, Amorotti C, et al. 3-T MRI with phased-array surface coil in the local staging of rectal cancer. *Radiol Med*. 2011 Apr;116(3):375-88.
  48. Soyer P, Levesque M, Caudron C, Elias D, Zeitoun G, Roche A. MRI of liver metastases from colorectal cancer vs. CT during arterial portography. *J Comput Assist Tomogr*. 1993 Jan-Feb;17(1):67-74.

49. Strotzer M, Gmeinwieser J, Schmidt J, Fellner C, Seitz J, Albrich H, et al. Diagnosis of liver metastases from colorectal adenocarcinoma. Comparison of spiral-CTAP combined with intravenous contrast-enhanced spiral-CT and SPIO-enhanced MR combined with plain MR imaging. *Acta Radiol.* 1997 Nov;38(6):986-92.
50. Lencioni R, Donati F, Cioni D, Paolicchi A, Cicorelli A, Bartolozzi C. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-phase spiral CT, and spiral CT during arterial portography. *MAGMA.* 1998 Dec;7(2):76-87.
51. Valls C, Lopez E, Guma A, Gil M, Sanchez A, Andia E, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 May;170(5):1341-7.
52. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW, et al. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg.* 1999 May;134(5):503-11; discussion 11-3.
53. Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology.* 1999 Feb;210(2):459-66.
54. Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriportography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World journal of surgery.* 2000 Jan;24(1):43-7; discussion 8.
55. Staib L, Schirrmester H, Reske SN, Beger HG. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Am J Surg.* 2000 Jul;180(1):1-5.
56. Ward J, Chen F, Guthrie JA, Wilson D, Lodge JP, Wyatt JI, et al. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology.* 2000 Jan;214(1):159-66.
57. Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grunwald F, Biersack HJ. FDG PET and immunoscintigraphy with 99mTc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. *J Nucl Med.* 2000 Oct;41(10):1657-63.
58. Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, Boulos P, Taylor I, Ell P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med.* 2001 Dec;28(12):1758-65.
59. Baulieu F, Bourlier P, Scotto B, Mor C, Eder V, Picon L, et al. The value of immunoscintigraphy in the detection of recurrent colorectal cancer. *Nucl Med Commun.* 2001 Dec;22(12):1295-304.
60. Valls C, Andia E, Sanchez A, Guma A, Figueras J, Torras J, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology.* 2001 Jan;218(1):55-60.
61. Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC, O'Malley ME, Hanbidge AE, Redston M, et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiology.* 2002 Oct;225(1):137-42.
62. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbles T, et al. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):388-95.
63. Ward J, Guthrie JA, Wilson D, Arnold P, Lodge JP, Toogood GJ, et al. Colorectal hepatic metastases: detection with SPIO-enhanced breath-hold MR imaging--comparison of optimized sequences. *Radiology.* 2003 Sep;228(3):709-18.
64. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D, Procacci C, Morana G, Chiesa A, et al. Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. *Eur Radiol.* 2004 Jan;14(1):14-20.
65. Bhattacharjya S, Bhattacharjya T, Baber S, Tibballs JM, Watkinson AF, Davidson BR. Prospective study of contrast-enhanced computed tomography, computed tomography during arteriportography, and magnetic resonance imaging for staging colorectal liver metastases for liver resection. *Br J Surg.* 2004 Oct;91(10):1361-9.
66. Bohm B, Voth M, Geoghegan J, Hellfritsch H, Petrovich A, Scheele J, et al. Impact of positron emission

- tomography on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 May;130(5):266-72.
67. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg*. 2004 Dec;240(6):1027-34;discussion 35-6.
  68. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology*. 2005 Oct;237(1):123-31.
  69. Truant S, Huglo D, Hebbbar M, Ernst O, Steinling M, Pruvot FR. Prospective evaluation of the impact of [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2005 Mar;92(3):362-9.
  70. Kim HJ, Kim KW, Byun JH, Won HJ, Shin YM, Kim PN, et al. Comparison of mangafodipir trisodium- and ferucarbotran-enhanced MRI for detection and characterization of hepatic metastases in colorectal cancer patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Apr;186(4):1059-66.
  71. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006 Aug;244(2):254-9.
  72. Regge D, Campanella D, Anselmetti GC, Cirillo S, Gallo TM, Muratore A, et al. Diagnostic accuracy of portal-phase CT and MRI with mangafodipir trisodium in detecting liver metastases from colorectal carcinoma. *Clin Radiol*. 2006 Apr;61(4):338-47.
  73. Schwartz L, Brody L, Brown K, Covey A, Tuorto S, Mazumdar M, et al. Prospective, blinded comparison of helical CT and CT arterial portography in the assessment of hepatic metastasis from colorectal carcinoma. *World journal of surgery*. 2006 Oct;30(10):1892-9;discussion 900-1.
  74. Titu LV, Breen DJ, Nicholson AA, Hartley J, Monson JR. Is routine magnetic resonance imaging justified for the early detection of resectable liver metastases from colorectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2006 Jun;49(6):810-5.
  75. Hugué EL, Old S, Praseedom RK, Balan KK, Gibbs P, Jamieson NV. F18-FDG-PET evaluation of patients for resection of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2007 Sep;54(78):1667-71.
  76. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T, et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol*. 2007 May;62(2):302-7.
  77. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg*. 2007 Apr;11(4):472-8.
  78. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol*. 2007 May;48(4):369-78.
  79. Coenegrachts K, Orlent H, ter Beek L, Haspeslagh M, Bipat S, Stoker J, et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot spin-echo echo-planar and superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Jan;27(1):117-24.
  80. Fioole B, de Haas RJ, Wicherts DA, Elias SG, Scheffers JM, van Hillegersberg R, et al. Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *Eur J Radiol*. 2008 Jul;67(1):169-76.
  81. Koh DM, Brown G, Riddell AM, Scurr E, Collins DJ, Allen SD, et al. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur Radiol*. 2008 May;18(5):903-10.
  82. Mazzoni G, Napoli A, Mandetta S, Miccini M, Cassini D, Gregori M, et al. Intra-operative ultrasound for detection of liver metastases from colorectal cancer. *Liver Int*. 2008 Jan;28(1):88-94.
  83. Meijerink MR, van Waesberghe JH, van der Weide L, van den Tol P, Meijer S, van Kuijk C. Total-liver-volume perfusion CT using 3-D image fusion to improve detection and characterization of liver metastases. *Eur Radiol*.

- 2008 Oct;18(10):2345-54.
84. Nahas CS, Akhurst T, Yeung H, Leibold T, Riedel E, Markowitz AJ, et al. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar;15(3):704-11.
  85. Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J, et al. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. *Eur Radiol*. 2009 Feb;19(2):370-9.
  86. Coenegrachts K, ter Beek L, Haspeslagh M, Bipat S, Stoker J, Rigauts H. Comparison of respiratory-triggered T2-weighted turbo spin-echo imaging versus breath-hold T2-weighted turbo spin-echo imaging: distinguishing benign from malignant liver lesions in patients with colorectal cancer. *JBR-BTR*. 2009 Jul-Aug;92(4):195-201.
  87. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T, et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the detection of liver metastases from colorectal cancer? *Eur J Radiol*. 2009 Feb;69(2):308-13.
  88. Motosugi U, Ichikawa T, Nakajima H, Sou H, Sano M, Sano K, et al. Imaging of small hepatic metastases of colorectal carcinoma: how to use superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in the multidetector-row computed tomography age? *J Comput Assist Tomogr*. 2009 Mar-Apr;33(2):266-72.
  89. Orlacchio A, Schillaci O, Fusco N, Broccoli P, Maurici M, Yamgoue M, et al. Role of PET/CT in the detection of liver metastases from colorectal cancer. *Radiol Med*. 2009 Jun;114(4):571-85.
  90. Choi JY, Choi JS, Kim MJ, Lim JS, Park MS, Kim JH, et al. Detection of hepatic hypovascular metastases: 3D gradient echo MRI using a hepatobiliary contrast agent. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Mar;31(3):571-8.
  91. Kim YK, Lee YH, Kwak HS, Kim CS, Han YM. Detection of liver metastases: Gadoteric acid-enhanced three-dimensional MR imaging versus ferucarbotran-enhanced MR imaging. *Eur J Radiol*. 2010 Jan;73(1):131-6.
  92. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging*. 2010 Oct;35(5):511-21.
  93. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010 Dec;257(3):674-84.
  94. Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, Fata F, Fong Y. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):229-35.
  95. Gielen C, Sanli I, Stroeken L, Botterweck A, Hulsewe K, Hoofwijk A. Staging chest radiography is not useful in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Nov;35(11):1174-8.
  96. Grossmann I, Avenarius JK, Mastboom WJ, Klaase JM. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2045-50.
  97. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999 Jul 10;354(9173):99-105.
  98. Ketaj L, Malby M, Jordan K, Meholic A, Locken J. Small nodules detected on chest radiography: does size predict calcification? *Chest*. 2000 Sep;118(3):610-4.
  99. Girvin F, Ko JP. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Oct;191(4):1057-69.
  100. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg*. 1984 Mar;147(3):330-3.
  101. Dasmahapatra KS, Lopyan K. Rationale for aggressive colonoscopy in patients with colorectal neoplasia. *Arch Surg*. 1989 Jan;124(1):63-6.
  102. Fenlon HM, McAneny DB, Nunes DP, Clarke PD, Ferrucci JT. Occlusive colon carcinoma: virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. *Radiology*. 1999 Feb;210(2):423-8.

103. Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Sep;173(3):561-4.
104. Galia M, Midiri M, Carcione A, Cusma S, Bartolotta TV, Angileri T, et al. [Usefulness of CT colonography in the preoperative evaluation of patients with distal occlusive colorectal carcinoma]. *Radiol Med.* 2001 Apr;101(4):235-42.
105. Luo M, Shan H, Zhou K. CT virtual colonoscopy in patients with incomplete conventional colonoscopy. *Chin Med J (Engl).* 2002 Jul;115(7):1023-6.
106. Mainenti PP, Romano M, Imbriaco M, Camera L, Pace L, D'Antonio D, et al. Added value of CT colonography after a positive conventional colonoscopy: impact on treatment strategy. *Abdom Imaging.* 2005 Jan-Feb;30(1):42-7.
107. Kim JH, Kim WH, Kim TI, Kim NK, Lee KY, Kim MJ, et al. Incomplete colonoscopy in patients with occlusive colorectal cancer: usefulness of CT colonography according to tumor location. *Yonsei Med J.* 2007 Dec 31;48(6):934-41.
108. Mainenti PP, Salvatore B, D'Antonio D, De Falco T, De Palma GD, D'Armiento FP, et al. PET/CT colonography in patients with colorectal polyps: a feasibility study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2007;34(10):1594-603.
109. Cirocchi R, Coccetta M, Giuliani D, Morelli U, Spizzirri A, Cattorini L, et al. [Virtual colonoscopy in stenosing colorectal cancer]. *Chir Ital.* 2008 Mar-Apr;60(2):233-6.
110. Nagata K, Ota Y, Okawa T, Endo S, Kudo SE. PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008 Jun;51(6):882-90.
111. Luboldt W, Volker T, Wiedemann B, Zophel K, Wehrmann U, Koch A, et al. Detection of relevant colonic neoplasms with PET/CT: promising accuracy with minimal CT dose and a standardised PET cut-off. *European radiology.* 2010;20(9):2274-85.
112. Ravizza D, Bartolomei M, Santoro L, Tamayo D, Fiori G, Trovato C, et al. Positron emission tomography for the detection of colorectal adenomas. *Digestive and liver disease.* 2010;42(3):185-90.
113. Taylor SA, Bomanji JB, Manpanzure L, Robinson C, Groves AM, Dickson J, et al. Nonlaxative PET/CT colonography: feasibility, acceptability, and pilot performance in patients at higher risk of colonic neoplasia. *Journal of Nuclear Medicine.* 2010;51(6):854.
114. Yang YYL, Fleshman JW, Strasberg SM. Detection and management of extrahepatic colorectal cancer in patients with resectable liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2007;11(7):929-44.
115. Lai D, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF, et al. The role of whole-body positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Archives of Surgery.* 1996;131(7):703.
116. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases\* 1. *The American journal of surgery.* 1999;178(4):282-7.
117. Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte P, Yamamoto A, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. *Nuclear medicine communications.* 2000;21(9):793.
118. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Annals of surgery.* 2001;233(3):293.
119. Ruers T, Langenhoff B, Neeleman N, Jager G, Strijk S, Wobbes T, et al. Value of positron emission tomography with [F-18] fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Journal of clinical oncology.* 2002;20(2):388.
120. Arulampalam T, Francis D, Visvikis D, Taylor I, Ell P. FDG-PET for the pre-operative evaluation of colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2004;30(3):286-91.

121. Schussler-Fiorenza CM, Mahvi DM, Niederhuber J, Rikkers LF, Weber SM. Clinical risk score correlates with yield of PET scan in patients with colorectal hepatic metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004;8(2):150-8.
122. Truant S, Huglo D, Hebbar M, Ernst O, Steinling M, Pruvot FR. Prospective evaluation of the impact of [18F] fluoro 2 deoxy D glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *British journal of surgery*. 2005;92(3):362-9.
123. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, Schulick RD, Gearhart SL, Choti MA. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Archives of Surgery*. 2006;141(12):1220.
124. Rappeport E, Loft A, Berthelsen A, Von der Recke P, Noergaard Larsen P, Mellon Mogensen A, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiologica*. 2007;48(4):369-78.
125. Wiering B, Ruers TJM, Krabbe PFM, Dekker H, Oyen WJG. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(2):818-26.
126. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, Kuroyanagi H, Ueno M, Yamaguchi T, et al. Comparison of preoperative whole body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2009;11(5):464-9.
127. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HWM, van der Graaf WTA, Oyen WJG. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(Suppl 1):43S.
128. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug;38(8):1560-71.
129. Desch CE. Colorectal Cancer Surveillance: 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8512-9.
130. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(33):5313-27.
131. Sugarbaker PH, Corlew S. Influence of surgical techniques on survival in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1982 Sep;25(6):545-57.
132. Hunter JA, Ryan JA, Jr., Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg*. 1987 Jul;154(1):67-71.
133. Gall FP, Tonak J, Altendorf A. Multivisceral resections in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1987 May;30(5):337-41.
134. Lopez MJ, Monafo WW. Role of extended resection in the initial treatment of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery*. 1993 Apr;113(4):365-72.
135. Nogueras JJ, Jagelman DG. Principles of surgical resection. Influence of surgical technique on treatment outcome. *Surg Clin North Am*. 1993 Feb;73(1):103-16.
136. Abdelrazeq AS, Scott N, Thorn C, Verbeke CS, Ambrose NS, Botterill ID, et al. The impact of spontaneous tumour perforation on outcome following colon cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2008 Oct;10(8):775-80.
137. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg*. 2002 Apr;235(4):458-63.
138. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2912-9.
139. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the

- number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jan-Feb;10(1):65-71.
140. Jestin P, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2071-8.
  141. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study. *J Surg Oncol*. 2006 May 1;93(6):439-45.
  142. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1;24(22):3570-5.
  143. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, Bentrem DJ, Freel AC, Sigurdson ER, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008 Feb;51(2):154-61.
  144. Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly AB, Hill AG. Lymph node evaluation and long-term survival in Stage II and Stage III colon cancer: a national study. *Ann Surg Oncol*. 2009 Mar;16(3):585-93.
  145. Wang J, Kulaylat M, Rockette H, Hassett J, Rajput A, Dunn KB, et al. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Ann Surg*. 2009 Apr;249(4):559-63.
  146. Moore J, Hyman N, Callas P, Littenberg B. Staging error does not explain the relationship between the number of lymph nodes in a colon cancer specimen and survival. *Surgery*. 2010 Mar;147(3):358-65.
  147. Liang JT, Huang KC, Lai HS, Lee PH, Sun CT. Oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy for male sigmoid and upper rectal cancer with clinically positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jul;14(7):1980-90.
  148. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet*. 2004 Apr 10;363(9416):1187-92.
  149. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg*. 2008 Jul;248(1):1-7.
  150. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010 Nov;97(11):1638-45.
  151. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, Jr., et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg*. 2007 Oct;246(4):655-62; discussion 62-4.
  152. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglund E, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):44-52.
  153. Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Civelli V, Di Carlo V. Laparoscopic vs. open colectomy in cancer patients: long-term complications, quality of life, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2005 Dec;48(12):2217-23.
  154. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985 Aug;89(2):328-36.
  155. Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer*. 1989 Nov 1;64(9):1937-47.
  156. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002 Feb;45(2):200-6.
  157. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, Hamamoto N, Akutagawa H, Takeshita A, et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Mod Pathol*. 2004 May;17(5):503-11.
  158. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol*. 2004 Jun;39(6):534-43.
  159. Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg*. 2004 Dec;8(8):1032-9; discussion 9-40.

160. Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jan;48(1):92-100.
161. Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y, Fleischer D, Saito Y, Sano Y, et al. Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy*. 2001 Dec;33(12):1036-41.
162. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, Nakajima T, Uraoka T, Kobayashi N, et al. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2700-6.
163. Saito Y, Matsuda T, Fujii T. Endoscopic submucosal dissection of non-polypoid colorectal neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010 Jul;20(3):515-24.
164. Kaltenbach T, Soetikno R. Endoscopic mucosal resection of non-polypoid colorectal neoplasm. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010 Jul;20(3):503-14.
165. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996 Jul;44(1):8-14.
166. Saitoh Y, Obara T, Watari J, Nomura M, Taruishi M, Orii Y, et al. Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1998 Oct;48(4):362-70.
167. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*. 2001 Apr;33(4):367-73.
168. Matsumoto T, Hizawa K, Esaki M, Kurahara K, Mizuno M, Hirakawa K, et al. Comparison of EUS and magnifying colonoscopy for assessment of small colorectal cancers. *Gastrointest Endosc*. 2002 Sep;56(3):354-60.
169. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jul-Aug;51(58):998-1000.
170. Hurlstone DP, Brown S, Cross SS, Shorthouse AJ, Sanders DS. High magnification chromoscopic colonoscopy or high frequency 20 MHz mini probe endoscopic ultrasound staging for early colorectal neoplasia: a comparative prospective analysis. *Gut*. 2005 Nov;54(11):1585-9.
171. Kobayashi N, Saito Y, Sano Y, Uragami N, Michita T, Nasu J, et al. Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? *Endoscopy*. 2007 Aug;39(8):701-5.
172. Yasuda K, Inomata M, Shiromizu A, Shiraishi N, Higashi H, Kitano S. Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum*. 2007 Sep;50(9):1370-6.
173. Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Yokoo T, Ishii T. Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Cancer*. 2008 Feb 15;112(4):924-33.
174. Kanao H, Tanaka S, Oka S, Hirata M, Yoshida S, Chayama K. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2009 Mar;69(3 Pt 2):631-6.
175. Ikematsu H, Matsuda T, Emura F, Saito Y, Uraoka T, Fu KI, et al. Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:33.
176. Oba S, Tanaka S, Oka S, Kanao H, Yoshida S, Shimamoto F, et al. Characterization of colorectal tumors using narrow-band imaging magnification: combined diagnosis with both pit pattern and microvessel features. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Sep;45(9):1084-92.
177. Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol*. 2010 Aug;23(8):1068-72.
178. Tanaka S, Sano Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. *Dig Endosc*. 2011 May;23 Suppl 1:131-9.

179. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Sano Y. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. *Dig Endosc*. 2011 May;23 Suppl 1:112-5.
180. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3408-19.
181. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1797-806.
182. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007 Dec 15;370(9604):2020-9.
183. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol*. 2004 Feb 1;22(3):484-92.
184. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2059-64.
185. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
186. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jul;124(7):1016-25.
187. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995 Apr 15;345(8955):939-44.
188. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
189. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2198-204.
190. Andre T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
191. Haller DG, Taberero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465-71.
192. Raderer M, Scheithauer W. Treatment of advanced colorectal cancer with 5-fluorouracil and interferon-alpha: an overview of clinical trials. *Eur J Cancer*. 1995 Jun;31A(6):1002-8.
193. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2198-204.
194. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, Nowacki MP, Figuer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1;25(1):102-9.
195. Wiggers T, de Vries MR, Veeze-Kuypers B. Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1996 Mar;39(3):323-8.
196. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):638-46.
197. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a

- randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006 Oct;93(10):1215-23.
198. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007 Nov;246(5):693-701.
  199. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009 Mar 7;373(9666):811-20.
  200. Siegel R, Burock S, Wernecke KD, Kretzschmar A, Dietel M, Loy V, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer.* 2009;9:50.
  201. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, Steele R, Grieve R, Couture J, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4233-9.
  202. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988 Mar 2;80(1):21-9.
  203. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22(10):1785-96.
  204. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg.* 1998 Aug;133(8):894-9.
  205. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg.* 2002 Sep;89(9):1142-9.
  206. Kapiteijn E, van de Velde CJ. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Surg Clin North Am.* 2002 Oct;82(5):995-1007.
  207. Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer--implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum.* 2002 Jul;45(7):857-66.
  208. Peeters KC, Kapiteijn E, van de Velde CJ. Managing rectal cancer: the Dutch experience. *Colorectal Dis.* 2003 Sep;5(5):423-6.
  209. Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, et al. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg.* 2005 Feb;92(2):225-9.
  210. Ng KH, Ng DC, Cheung HY, Wong JC, Yau KK, Chung CC, et al. Laparoscopic resection for rectal cancers: lessons learned from 579 cases. *Ann Surg.* 2009 Jan;249(1):82-6.
  211. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jul;11(7):637-45.
  212. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology.* 1995 Jun;108(6):1657-65.
  213. Nascimbeni R, Nivatvongs S, Larson DR, Burgart LJ. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum.* 2004 Nov;47(11):1773-9.
  214. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Braiutigam T, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2004 Nov;47(11):1789-96; discussion 96-7.
  215. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome

- in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):385-94.
216. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg*. 2005 Oct;242(4):472-7; discussion 7-9.
  217. Endreth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1380-8.
  218. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):726-33.
  219. Kim JH, Cheon JH, Kim TI, Baik SH, Kim NK, Kim H, et al. Effectiveness of radical surgery after incomplete endoscopic mucosal resection for early colorectal cancers: a clinical study investigating risk factors of residual cancer. *Dig Dis Sci*. 2008 Nov;53(11):2941-6.
  220. Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2009 Mar;52(3):438-45.
  221. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2010 Jul;14(7):1074-80.
  222. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, Buie D, Madoff RD, Rothenberger DA. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg*. 2000 Mar;231(3):345-51.
  223. Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg Endosc*. 2003 Aug;17(8):1283-7.
  224. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, Mellgren AF, Madoff RD, Finne CO. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg*. 2009 May;249(5):776-82.
  225. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet*. 1996 Dec 14;348(9042):1605-10.
  226. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1995 May 1;75(9):2269-75.
  227. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5644-50.
  228. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4620-5.
  229. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 1994 Dec;37(12):1205-14.
  230. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer*. 2001 Aug 15;92(4):896-902.
  231. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):575-82.
  232. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med*. 1985 Jun 6;312(23):1465-72.
  233. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet*. 1996 Dec 14;348(9042):1610-4.
  234. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant

- therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991 Mar 14;324(11):709-15.
235. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg.* 1997 Aug;84(8):1130-5.
  236. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Mar 1;92(5):388-96.
  237. Kim JH, Park JH, Kim DY, Kim WC, Seong WC, Ahn JS, et al. Suggestion of Optimal Radiation Fields in Rectal Cancer Patients after Surgical Resection for the Development of the Patterns of Care Study. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol.* 2003;21(3):183-91.
  238. Heidelberger C, Griesbach L, Montag BJ, Mooren D, Cruz O, Schnitzer RJ, et al. Studies on fluorinated pyrimidines. II. Effects on transplanted tumors. *Cancer Res.* 1958 Apr;18(3):305-17.
  239. Vietti T, Eggerding F, Valeriote F. Combined effect of x radiation and 5-fluorouracil on survival of transplanted leukemic cells. *J Natl Cancer Inst.* 1971 Oct;47(4):865-70.
  240. Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, Kulhanian F. Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-Fluorouracil or fltorafur and X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982 Nov;8(11):1923-33.
  241. Moertel CG, Childs DS, Jr., Reitemeier RJ, Colby MY, Jr., Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet.* 1969 Oct 25;2(7626):865-7.
  242. Douglass HO, Jr., Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med.* 1986 Nov 13;315(20):1294-5.
  243. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990 Sep 19;264(11):1444-50.
  244. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, 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 Nov;208(5):606-14.
  245. 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 Jun;36(6):564-72.
  246. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
  247. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 1;27(31):5124-30.
  248. Park JH, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer.* 2011 Aug 15;117(16):3703-12.
  249. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2396.
  250. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong YS, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):243-51.
  251. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR, Rose DG, Isenberg GA, Goldstein SD, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2003 Apr;46(4):448-53.
  252. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect

- of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5620-7.
253. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114-23.
  254. Casado E, Pfeiffer P, Feliu J, Gonzalez-Baron M, Vestermark L, Jensen HA. UFT (tegafur-uracil) in rectal cancer. *Ann Oncol*. 2008 Aug;19(8):1371-8.
  255. Kim DY, Jung KH. [Radiation therapy for rectal cancer]. *Korean J Gastroenterol*. 2006 Apr;47(4):285-90.
  256. Willett CG, Czito BG, Bendell JC. Radiation therapy in stage II and III rectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15;13(22 Pt 2):6903s-8s.
  257. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 18;93(8):583-96.
  258. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4379-86.
  259. Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, Koike A, Saji S, Suzuki H, et al. Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2002 Mar;386(8):575-81.
  260. Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, Kodaira S, Yasutomi M, Kato T, et al. An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. *Br J Cancer*. 2007 Apr 23;96(8):1170-7.
  261. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol*. 2010 Sep;21(9):1743-50.

## 제 3장 병리진단지

대장암 진료의 중요한 축인 정확한 진단과 맞춤치료의 시작으로서 병리진단지에 기재되어야 하는 기본 항목을 중앙 절제 방법에 따라 구분하여 기술하였다. 기술한 항목을 포함한 정확한 병리 진단을 위해서 조직구축학적 검사가 필수인 경우가 있으며 면역조직화학염색 등의 추가적인 병리검사는 병리의사의 판단에 의해 결정한다.

또한 치료와 관련하여 논의가 필요한 중요한 병리검사 중 1) 직장암에서 측부절제연의 검사, 2) 수술전 항암화학방사선치료의 효과 판정 방법, 3) 상피세포성장인자수용체(EGFR)의 표적치료를 위한 KRAS 유전자의 돌연변이 검사를 핵심질문으로 선정하고 이에 대한 문헌을 검토, 분석하여 근거수준과 권고등급을 결정하였다.

현 대장암 진료권고안 v.1.0에서 권장하는 것은 환자 진료의 질적 향상을 지향하고자 세계적 기준에서 권장되고 있는 병리진단의 기재사항을 제시하였고, 현재 여건에서 대장암 진료권고안 v.1.0에서 권장하는 모든 내용을 기술하기에는 많은 어려움이 있어 의무적으로 모두 기술하도록 한 것은 아니며 향후 발전적 논의를 통해 여건이 성숙되기를 바라면서 제시함을 밝힌다.

### 병리진단지 기재사항 (결장-직장암)

#### 3.1. 결장-직장암의 조직학적 유형 및 조직학적 등급

3.1.1. 조직학적 유형은 기본적으로 WHO의 분류 (2010)를 따른다.<sup>(1)</sup>

##### 샘암종

- 점액 샘암종 (50% 이상 점액성)
- 인환세포암종 (Signet ring cell carcinoma) (50% 이상 인환세포)
- 수질암종 (Medullary carcinoma)
- 체모양 면포형 샘암종 (Cribriform comedo-type adenocarcinoma)
- 톱니 샘암종 (Serrated adenocarcinoma)
- 미세유두암종 (Micropapillary carcinoma)

##### 샘편평세포암종

##### 방추세포암종

##### 편평세포암종

##### 미분화암종

- ※ 새로이 분류한 체모양 면포형 샘암종, 미세유두암종, 톱니 샘암종은 진단기준이 확실치 않으므로 적절한 기준이 확립 될 때까지 샘암종을 대표진단으로 한 후 형태학적인 기술로 추가할 수 있다.
- ※ 소세포암종 (Small cell carcinoma)은 신경내분비종양으로 분류한다.

3.1.2. 조직학적 등급은 4등급 체계 또는 2등급 체계를 따른다.<sup>(2,3)</sup>

등급 1: 고분화형 (선구조를 만드는 면적이 95% 초과)  
 등급 2: 중분화형 (50~95% 선구조)  
 등급 3: 저분화형 (5~49% 선구조)  
 등급 4: 미분화형 (5% 미만 선구조)

저등급: 고-중분화형 (선구조 50% 이상)  
 고등급: 저-미분화형 (선구조 49% 미만)

3.2. 내시경적으로 절제한 악성 폴립

3.2.1. 악성 폴립은 암이 점막근층을 뚫고 점막하층 아래로 침윤한 경우(pT1 이상)로 정의한다.<sup>(4)</sup> 이 원칙은 폴립 안에 샘종의 존재 유무 및 샘종과 암의 비율과는 관계없이 적용한다. 제자리암(pTis)인 상피내암과 점막내암(고유층 또는 점막근층까지만 침윤한 암)은 악성 폴립으로 정의하지 않는다.<sup>(5)</sup>

3.2.2. 폴립절제술의 병리진단은 단순 절편 검사로 시행되므로 아래 진단 항목 중 조직학적 유형(WHO 분류, 2010)<sup>(1)</sup>과 조직학적 등급만을 기술한다. 내시경적 절제술(점막절제술 또는 점막하박리절제술)의 경우 절제조직의 수축을 막기 위하여, 절제 직후 고정관에 펼쳐, 핀으로 고정하여 포르말린에 담근다. 이러한 과정을 거쳐 병리과에 의뢰된 경우에 한하여 조직구축학적 검사를 시행할 수 있다. 림프절 전이 또는 국소재발 등 불리한 결과의 발생 가능성과 관련 있는 조직학적 소견을 평가하는 것을 권장한다.<sup>(4,9)</sup>

불리한 예후와 관련된 조직학적 소견:

- 1) 저분화/ 미분화 (고등급 또는 등급 3, 4),
- 2) 절제연 양성
- 3) 림프관/ 정맥 혈관 침범

※ 안전절제연의 길이에 대한 기준은 1mm, 2mm 및 0mm의 3가지가 제시되어 있고 합의된 기준은 없다.

3.2.3. 점막하층 침윤 깊이는 종양의 육안 형태에 따라 달리 기재할 수 있다. 무경성 폴립은 점막하층 내에 침윤한 깊이를 기재하는 것을 권장하며 점막근층이 소실된 경우는 침윤 부위의 표층부로부터 침윤 깊이를 기재할 수 있다.<sup>(10,11)</sup> 유경성 폴립은 줄기의 길이가 다양하기 때문에 점막하층 침윤 깊이 외에 Haggitt 등<sup>(12)</sup>의 기준 (침윤단계를 폴립의 머리, 목, 줄기, 장벽 점막하층으로 각 1단계에서 4단계로 구분)을 기재할 수 있다.

3.2.4. 조직구축학적 검사에 의한 병리진단에 한하여 병리진단지에 아래의 항목을 기술하는 것을 권장한다.

종양의 위치 절제술명 폴립/종양의 크기 조직학적 유형 (WHO 분류, 2010) <sup>(1)</sup> 조직학적 등급 연미경적 수직 침윤 단계 (고유층, 점막근층, 점막하층, 결정불가) 절제연 침범 유무 림프관/정맥혈관 침범 유무
---

※ 연미경적 수직 침윤 단계의 고유층, 점막근층 침윤은 악성 폴립 여부 판별을 위해 기재하는 것을 권장한다.

3.3. 경향문국소절제술로 절제한 직장암

3.3.1. 경향문국소절제술로 절제한 직장암에 대해 조직구축학적 검사를 할 수 있다. 크기가 3cm 이상, 저분화/ 미분화(고등급), 점막하층으로 침범이 깊은 경우, 림프관/ 정맥혈관 침범, 조각 절제한 경우 및 절제연 양성의 경우 국소 재발의 위험도가 높아진다.<sup>(13-15)</sup>

3.3.2. 병리진단지에 아래의 항목을 기술하는 것을 권장한다.

3.2.5.의 각 항목과 동일하며 추가사항은 아래와 같다.

종양의 육안형<sup>(11)</sup>

현미경적 수직 침윤 단계(고유층, 점막근층, 점막하층, 고유근층, 직장주위조직, 결정불가)

### 3.4 근치적 절제한 결장-직장암

#### 3.4.1. 원발성 결장-직장암에 대한 조직학적 확인

#### 3.4.2. 병리학적 병기 결정 지표

암의 등급

침윤 단계

검색한 림프절의 개수와 전이양성인 림프절의 개수

근위, 원위 및 측부 절제연<sup>(3, 16-19)</sup>

수술전 항암, 방사선 치료 효과 (직장암)<sup>(20-22)</sup>

림프절/ 정맥혈관 침범 유무<sup>(5, 23)</sup>

신경주위 침범 유무<sup>(24)</sup>

림프절 이외 종양 축적<sup>(25-28)</sup>

#### 3.4.3. 침윤 단계 (T 병기)<sup>(5)</sup>

제자리암(pTis)에 상피내암과 점막내암(고유층에 국한한 침윤 또는 점막근층까지만 침윤한 암)을 포함시키는 것은 내시경적으로 절제한 악성 폴립과 동일하다.

T 병기 1기 (pT1)는 암이 점막하조직에 침윤한 경우이다.

T 병기 2기 (pT2)는 암이 고유근층에 침윤한 경우이다.

T 병기 3기 (pT3)는 암이 고유근층을 뚫고 나와 장막하조직이나 장막으로 덮여 있지 않은 결장-직장 주위조직으로 침윤한 경우이다. 직장의 경우 외부 괄약근으로 침윤한 경우도 이에 해당한다. 궤양에 의해 근육층이 소실된 부위에 종양이 있는 경우를 포함한다.<sup>(11)</sup>

T 병기 4기 (pT4): 4a기 (pT4a)는 암이 장막 표면을 뚫고 노출되거나 직장의 경우 항문올림근(levator ani)에 침윤한 경우이고, 4b기 (pT4b)는 인접 장기나 구조로 직접 침윤한 경우이다.

림프관 또는 정맥혈관 내에 국한된 암세포는 T 병기의 침윤 단계를 결정하지 않는다.<sup>(23)</sup>

#### 3.4.4. 절제연

측부 절제연은 장막으로 덮여 있지 않은 결장-직장의 모든 분절에서 후복막으로부터 외과적으로 떼어낸 위막 연부조직에 대해 평가한다. 장막표면은 외과적 절제연이 아니다. 측부 절제연에 대한 정확한 평가를 위해 외과이가 장막으로 덮여 있지 않은 결장-직장쪽을 표시할 수 있다. 장막으로 완전히 덮여 있는 결장의 분절에서는 결장간막의 절제연이 측부 절제연이 되며 암이 장막 표면을 뚫은 것은 측부절제연 침범으로 간주하지 않는다. 상부 직장의 경우 앞 쪽은 직장장막으로 싸여 있고 뒤 쪽은 장막이 없이 측부 절제연이 존재한다. 하부 직장의 경우는 원통형으로 측부 절제연이 있다.

직장암의 경우 측부 절제연에 종양의 침범 여부가 수술후 국소 재발 및 생존을 예측하는 독립적인 위험 인자로 알려졌다. (☞ KQ 14) 직장암에서 측부 절제연을 평가하고 종양의 심부 변연과 측부 절제연 사이의 길이를 기재하는 것을 권장한다. 측부 절제연에 대한 평가는 안전 절제연이 1mm 이하인 경우 양성으로 판정하며 현미경적으로 측정된 안전 절제연의 길이를 mm 단위로 기재하는 것을 권장한다. 직접 확장한 종양뿐 아니라 림프절, 신경, 혈관내 종양에 대해서도 같이 적용하는 것을 권장한다.<sup>(3)</sup> [Level 1B: KQ 14 (5, 16-17, 29-55)]

**[KQ 14]** 직장암의 외과적 절제 검체에서 측부 절제연 침범여부를 판정하여 기재한다. 음성 판정을 위한 안전 절제연 길이의 적용기준은 1mm이며 현미경적으로 측정된 안전 절제연의 길이를 mm 단위로 기재를 권고한다.  
**[level 1B]** (권고등급 1=strong; 근거수준 B=moderate)

근위 및 원위 절제연은 림프절절제 범위와 깊은 관련을 가지며 결장-직장암의 근-원위 절제연에 대해 조직학적 검색을 통하여 안전 절제연을 기록하는 것을 권장한다. 이때 점막 쪽 뿐 아니라 결장-직장간막 연부조직에 대한 근-원위 절제연도 검사하는 것을 권장한다.<sup>(55)</sup>

3.4.5. 수술전 항암화학방사선치료의 효과 (직장암)

진행된 하부 직장암에서 수술전 항암, 방사선 치료를 하는 경우 종양의 크기 감소 및 병기하강(downstaging)의 효과가 있으며<sup>(20)</sup> 병리학적 검색을 통해 종양이 완전히 또는 거의 완전히 소실된 경우 환자의 예후가 의미 있게 좋아지는 것으로 보고<sup>(22)</sup>되었으므로 수술전 항암화학방사선치료 후 절제한 직장암에 대한 병리학적 검사를 통해 병리학적 완전 관해 여부를 판정하는 것을 권고한다. [Level 1C: KQ 15- 1, 2 (11, 21-22, 36, 47, 56-65)]

수술전 방사선치료 효과에 대한 등급 분류는 Dworak 등<sup>(57)</sup>과 Mandard 등<sup>(56)</sup>이 제안한 방법이 있는데 두 가지 모두 치료 후 남아 있는 암세포의 양과 치료에 의한 변화(섬유화)의 정도에 따라 5단계 (퇴행 없음, 최소 퇴행, 중등도 퇴행, 완전 근접 퇴행 및 완전 퇴행)로 나눈다. 그러나 Dworak의 분류는 퇴행 없음을 0등급, 완전 퇴행을 4등급으로 하는 반면 Mandard의 분류는 퇴행 없음을 5등급, 완전 퇴행을 1등급으로 하고 있어 등급을 숫자만으로 표기하거나 기관 내의 병리의사 간에 또는 여러 기관 간에 다른 분류를 사용하는 경우 혼란을 줄 수 있다. 각 등급이 예후와 독립적인 관련성을 갖는다는 근거가 확고하지는 않지만 치료 효과를 등급 기준에 따라 기술할 수 있으며<sup>(11)</sup> 숫자로 기술하지 않고 퇴행 정도를 서술하는 것을 권고한다. [Level 2C: KQ 15- 1, 2 (11, 21-22, 36, 47, 56-65)]

암세포가 없는 점액 풀은 잔류 암으로 평가하지 않으며 T 병기 결정 및 림프절 전이 평가에 영향을 끼치지 않는다.

**[KQ 15-1]** 수술전 항암화학방사선치료 후 외과적으로 절제한 직장암에서 치료 효과를 다섯 가지 등급 기준에 따라 숫자가 아닌 퇴행 정도로 서술하는 것으로 권고한다.  
**[Level 2C]** (권고등급 2=weak; 근거수준 C=low)

**[KQ 15-2]** 병리학적 완전 관해 여부를 판정하는 것을 권고한다.  
**[level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

3.4.6. 림프절 이외 종양 축적

종양의 가장자리로부터 따로 떨어져 결장-직장 주위 지방조직에 종양이 축적된 것으로 림프절은 아니지만 원발 암의 림프관 흐름을 따라 존재하므로 종양 주위 축적 또는 위성 결절로 간주한다. 대부분이 림프관/혈관 침범에 의해 발생하고 드물게 신경주위 침범에 의해 발생한다. AJCC 병기결정 편람 7판에서는 림프절 이외 종양 축적을 pN1c의 병기로 표기하며 T1 및 T2의 종양에서는 림프절 이외 종양 축적이 T 병기를 바꾸지 않는다.<sup>(23)</sup>

3.4.7. 림프절 평가

육안적으로 가능한 많은 림프절을 회수하고, 회수한 림프절을 모두 현미경적으로 확인하고, 검사한 림

프절의 총 개수와 전이가 있는 림프절 개수를 모두 기술 하는 것을 권장한다.<sup>(3, 66-68)</sup> 별도로 표시되어 접수된 림프절의 병리진단은 별도로 기재하는 것을 권장한다. 외과적으로 충분히 결장-직장간막을 절제하는 것이 중요하고 병리과의 육안 검사에서 높은 숙련도와 함께 반복적으로 림프절을 회수할 수 있는 시간이 있어야 한다. 환자가 비만하거나 고령인 경우 림프절을 회수하기가 더 힘들고 종양의 등급, 위치 및 수술전 치료 등 다양한 인자에 따라 림프절의 회수 개수에 차이가 있을 수 있으며 전이 없음(pN0)을 판정하기 위해 검색해야 할 림프절의 최소 개수에 대한 기준을 아직 정하기 어렵다.<sup>(69-75)</sup> 회수한 림프절은 해부학적 위치에 따라 국소 림프절과 비국소 림프절로 구분하고 비국소 림프절에 전이한 경우는 원격전이(M1)로 분류한다. 결장-직장 주위 지방조직에 종양으로 완전히 대체되어 림프절의 구조가 남아 있지 않은 절절이 있는 경우 림프절 이외 종양 축적으로 간주하며 다른 림프절의 전이가 없고 주위 지방조직 내 종양 축적만 있는 경우 N 병기는 pN0 가 아닌 pN1c 가 된다.

3.4.8. 병리진단지에 아래의 항목을 기술하는 것을 권장한다.

- 절제한 장기
- 절제술명
- 종양의 위치
- 종양의 크기
- 종양의 육안형<sup>(11)</sup>
- 조직학적 유형 (WHO 분류, 2010)<sup>(1)</sup>
- 조직학적 등급
- 현미경적 수직 침윤 단계 (T 병기)
- 절제연 침범 유무
- 수술전 항암, 방사선 치료 효과
- 림프관/정맥혈관 침범 유무
- 신경주위 침범 유무
- 림프절 이외 종양 축적
- 국소림프절 전이 개수

※ 수술전 항암, 방사선 치료 효과는 직장암에서 수술전 치료를 하고 임상적으로 요청한 경우 또는 필요한 경우 기술할 수 있다.

### 3.5. 병리진단을 위한 검사

#### 3.5.1. 육안검사

생검 및 절제 검체에 대한 육안검사를 한다.

#### 3.5.2. 통상적인 조직병리검사

생검 및 절제 검체에 대한 통상적인 조직병리검사를 한다.

#### 3.5.3. 동결절편검사

절제 검체에 대해 필요한 경우 동결절편검사를 할 수 있다.

#### 3.5.4. 조직구축학적 검사

절제 검체에 대해 필요하다고 판단한 경우 조직구축학적 검사를 할 수 있다.

국소절제술(폴립절제술, 점막절제술, 점막하박리절제술, 경향문국소절제술 등 기타 국소절제술 포함)의 경우 악성폴립 및 침윤성 암중 여부를 판별하기 위해<sup>(4-5)</sup> 필요하다고 판단한 경우 조직구조학적 검사를 할 수 있다.

3.5.5. 특수염색검사

생검 및 절제 검체에 대해 필요하다고 판단한 경우 특수염색검사를 할 수 있다.

3.5.6. 면역조직화학염색검사

생검 및 절제 검체에 대해 필요하다고 판단한 경우 면역조직화학염색검사를 할 수 있다.

3.5.7. 분자병리검사

생검 및 절제 검체에 대해 필요하다고 판단한 경우 분자병리검사를 할 수 있다.

3.5.7.1. KRAS 유전자의 돌연변이 검사

대장암에서 KRAS 유전자 2번 exon의 12번과 13번 코돈의 돌연변이가 자주 동반되는데 돌연변이가 있는 경우 상피세포성장인자수용체(EGFR)에 대한 표적치료에 치료 반응률과 생존율이 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>(76, 77)</sup> [Level 1A: KQ 16 (78-98)] 그러므로 KRAS 유전자의 돌연변이 검사는 상피세포성장인자수용체 표적치료의 효과를 최적화하기 위해 약제 투여 전에 검사하는 것이 필요하다. 유전자 검사는 대한병리학회 또는 한국유전자검사평가원의 정도관리 인증을 받은 검사실에서 검사해야 하며 포르말린에 고정되어 파라핀에 포매한 조직을 이용할 수 있고 원발암 조직과 전이암 조직에서 검사할 수 있으며 세부적인 검사방법에 대한 제한은 두지 않는다.

<p><b>[KQ 16]</b></p>	<p>전이성 결장-직장암에서 상피세포성장인자수용체(EGFR)에 대한 표적치료 결정을 위해 종양 조직에서 KRAS 유전자의 돌연변이 검사를 권고한다.</p> <p><b>[Level 1A]</b> (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high)</p>
-----------------------	--

3.5.7.2. 현미부수체 불안정성 검사와 DNA 불일치 보수단백 발현 검사

산발성 결장-직장암의 약 15%가 DNA 불일치 보수단백의 이상에 의한 현미부수체 불안정형(MSI-H)이며 이들은 예후가 좋은 경향이 있고 5-FU 기반 항암화학요법에 낮은 반응을 보이는 표지자이다.<sup>(99)</sup> 현미부수체 불안정성검사는 미국 NIH 에서 제안한 5개의 표지자 명부에 대해 검사하거나<sup>(100)</sup> 5개의 한 개 뉴클레오티드를 이용한 상업용 키트를 사용할 수 있다. DNA 불일치 보수단백 발현은 MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 에 대해 면역조직화학염색으로 검사할 수 있다. 현미부수체 불안정성 검사와 DNA 불일치 보수단백 발현 검사는 대한병리학회의 해당 분자병리검사 및 면역병리검사에 대한 정도관리 인증을 받은 검사실에 한해서 시행할 수 있다. 검사는 포르말린에 고정되어 파라핀에 포매한 조직에서 검사할 수 있고 원발암 조직과 전이암 조직에서 검사할 수 있다.

「참고문헌」 2. [병리진단지]

1. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2010. p. 132-73.
2. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM, et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology*. 1986 May;10(5):437-59.
3. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jul;124(7):979-94.
4. Cooper H. Pathology of endoscopically removed malignant colorectal polyp. *Curr Diagn Pathol*. 2007;13(6):423-37.
5. Edge SB, Byrd D, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2009.
6. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut*. 1984 May;25(5):437-44.
7. Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer*. 1989 Nov 1;64(9):1937-47.
8. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Carey WD, Fazio VW. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology*. 1995 Dec;109(6):1801-7.
9. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Braiutigam T, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2004 Nov;47(11):1789-96.
10. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol*. 2004 Jun;39(6):534-43.
11. Chang HJ, Park CK, Kim WH, Kim YB, Kim YW, Kim HG, et al. A Standardized Pathology Report for Colorectal Cancer. *Korean J Pathol*. [Original Article]. 2006 Jun;40(3):193-203.
12. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985 Aug;89(2):328-36.
13. Hager T, Gall FP, Hermanek P. Local excision of cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 1983 Mar;26(3):149-51.
14. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002 Feb;45(2):200-6.
15. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):726-33.
16. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):350-7.
17. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002 Mar;89(3):327-34.
18. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004 Nov-Dec;54(6):295-308.
19. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):303-12.
20. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Annals of surgery*. 2002

- Jul;236(1):75-81.
21. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Dec 1;23(34):8688-96.
  22. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Oct;48(10):1851-7.
  23. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Oct;133(10):1539-51.
  24. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Nov 1;27(31):5131-7.
  25. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer*. 2000 May 15;88(10):2228-38.
  26. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Miyoshi M, Kajiwara Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol*. 2007 Feb;127(2):287-94.
  27. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol*. 2007 Aug;20(8):843-55.
  28. Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):50-4.
  29. Kuvshinov B, Maghfoor I, Miedema B, Bryer M, Westgate S, Wilkes J, et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are  $\leq$  1 cm distal margins sufficient? *Annals of surgical oncology*. 2001 Mar;8(2):163-9.
  30. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook JE, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3895-902.
  31. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hase K. Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann Surg*. 2001 Aug;234(2):190-7.
  32. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2002 Apr;235(4):449-57.
  33. Bouzourene H, Bosman FT, Matter M, Coucke P. Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative hyperfractionated and accelerated radiotherapy. *Hum Pathol*. 2003 Jun;34(6):541-8.
  34. Bulow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2003 Aug;90(8):974-80.
  35. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenburg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Apr 1;55(5):1311-20.
  36. Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, Cunningham C, George BD, Jones AC, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum*. 2004 Dec;47(12):2025-31.
  37. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Soreide O. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*.

- 2004 Jan;47(1):48-58.
38. Beresford M, Glynne-Jones R, Richman P, Makris A, Mawdsley S, Stott D, et al. The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005 Sep;17(6):448-55.
  39. Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A, Rodriguez-Ramirez S, Gutierrez de la Barrera M, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. *J Surg Oncol*. 2005 Apr 1;90(1):20-5.
  40. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 1;63(3):745-52.
  41. Chiappa A, Biffi R, Bertani E, Zbar AP, Pace U, Crotti C, et al. Surgical outcomes after total mesorectal excision for rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2006 Sep 1;94(3):182-93; discussion 1.
  42. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Hoff PM, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006 Jun;29(3):219-24.
  43. Laurent C, Nobili S, Rullier A, Vendrely V, Saric J, Rullier E. Efforts to improve local control in rectal cancer compromise survival by the potential morbidity of optimal mesorectal excision. *J Am Coll Surg*. 2006 Nov;203(5):684-91.
  44. Baik SH, Kim NK, Lee YC, Kim H, Lee KY, Sohn SK, et al. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007 Feb;14(2):462-9.
  45. den Dulk M, Marijnen CA, Putter H, Rutten HJ, Beets GL, Wiggers T, et al. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg*. 2007 Jul;246(1):83-90.
  46. Eriksen MT, Wibe A, Haffner J, Wiig JN. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2007 Feb;50(2):156-67.
  47. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJ, Martijn H, van den Brule AJ, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15;13(22 Pt 1):6617-23.
  48. Khani MH, Smedh K, Kraaz W. Is the circumferential resection margin a predictor of local recurrence after preoperative radiotherapy and optimal surgery for rectal carcinoma? *Colorectal Dis*. 2007 Oct;9(8):706-12.
  49. Wu ZY, Wan J, Li JH, Zhao G, Peng L, Yao Y, et al. Study of circumferential resection margin in patients with middle and lower rectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007 Jun 28;13(24):3380-3.
  50. Scott N, Jamali A, Verbeke C, Ambrose NS, Botterill ID, Jayne DG. Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: what does it mean? *Colorectal Dis*. 2008 Mar;10(3):289-93.
  51. Wu ZY, Wan J, Zhao G, Peng L, Du JL, Yao Y, et al. Risk factors for local recurrence of middle and lower rectal carcinoma after curative resection. *World J Gastroenterol*. 2008 Aug 14;14(30):4805-9.
  52. Bernstein TE, Endreth BH, Romundstad P, Wibe A. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg*. 2009 Nov;96(11):1348-57.
  53. Tilney HS, Rasheed S, Northover JM, Tekkis PP. The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2009 Oct;52(10):1723-9.
  54. Wang C, Zhou ZG, Yu YY, Shu Y, Li Y, Yang L, et al. Occurrence and prognostic value of circumferential resection margin involvement for patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Apr;24(4):385-90.
  55. Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. Well-differentiated neuroendocrine neoplasms (carcinoid tumors) are not included. College of American Pathologists. 2011;ColonRectum 3.1.0.0.

56. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680-6.
57. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19-23.
58. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):1121-30.
59. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005 Aug;47(2):141-6.
60. Benzoni E, Intersimone D, Terrosu G, Bresadola V, Cojutti A, Cerato F, et al. Prognostic value of tumour regression grading and depth of neoplastic infiltration within the perirectal fat after combined neoadjuvant chemo-radiotherapy and surgery for rectal cancer. *J Clin Pathol*. 2006 May;59(5):505-12.
61. Losi L, Luppi G, Gavioli M, Iachetta F, Bertolini F, D'Amico R, et al. Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Oct;21(7):645-51.
62. Beddy D, Hyland JM, Winter DC, Lim C, White A, Moriarty M, et al. A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2008 Dec;15(12):3471-7.
63. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy--how should the changes be assessed? *Histopathology*. 2009 May;54(6):713-21.
64. Lindebjerg J, Spindler KL, Ploen J, Jakobsen A. The prognostic value of lymph node metastases and tumour regression grade in rectal cancer patients treated with long-course preoperative chemoradiotherapy. *Colorectal Dis*. 2009 Mar;11(3):264-9.
65. Park YJ, Oh BR, Lim SW, Huh JW, Joo JK, Kim YJ, et al. Clinical significance of tumor regression grade in rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy. *J Korean Soc Coloproctol*. 2010 Aug;26(4):279-86.
66. Choi H, Law W, Poon JTC. The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes. *BMC Cancer*. 2010;10(1):267.
67. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(6):433-41.
68. Kim YS, Kim JH, Yoon SM, Choi EK, Ahn SD, Lee SW, et al. lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1;74(3):796-802.
69. Gorog D, Nagy P, Peter A, Perner F. Influence of obesity on lymph node recovery from rectal resection specimens. *Pathol Oncol Res*. 2003;9(3):180-3.
70. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Mauro DD, Mazzeo A, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(2):272-9.
71. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Stewart AK, Talamonti MS, Winchester DP, Russell TR, et al. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: a national hospital report card. *Journal of the National Cancer Institute*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Sep 17;100(18):1310-7.
72. Wang J, Kulaylat M, Rockette H, Hassett J, Rajput A, Dunn KB, et al. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Annals of surgery*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Apr;249(4):559-63.
73. Moore J, Hyman N, Callas P, Littenberg B. Staging error does not explain the relationship between the number of lymph nodes in a colon cancer specimen and survival. *Surgery*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2010 Mar;147(3):358-65.

74. Stocchi L, Fazio VW, Lavery I, Hammel J. Individual surgeon, pathologist, and other factors affecting lymph node harvest in stage II colon carcinoma. is a minimum of 12 examined lymph nodes sufficient? *Annals of surgical oncology*. 2011 Feb;18(2):405-12.
75. Hsu CW, Lin CH, Wang JH, Wang HT, Ou WC, King TM. Factors that influence 12 or more harvested lymph nodes in early-stage colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2009 Feb;33(2):333-9.
76. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
77. Ibrahim EM, Zekri JM, Bin Sadiq BM. Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Jun;25(6):713-21.
78. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer research*. 2007 Mar 15;67(6):2643-8.
79. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *British journal of cancer*. 2007 Apr 23;96(8):1166-9.
80. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V, Molinari F, Ghisletta M, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *British journal of cancer*. 2007 Oct 22;97(8):1139-45.
81. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3230-7.
82. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008 Mar;19(3):508-15.
83. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1757-65.
84. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):374-9.
85. Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, Thezenas S, Ychou M, Blanchard F, et al. Impact of Fc{gamma}RIIa-Fc{gamma}RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 1;27(7):1122-9.
86. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):663-71.
87. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5924-30.
88. Loupakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, Scartozzi M, Santini D, et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2622-9.
89. Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Nichelatti M, Molinari F, De Dosso S, Saletti P, et al. Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer. *PLoS ONE*. 2009;4(10):e7287.
90. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M, Tzardi M, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2009 Aug 4;101(3):465-72.
91. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and

- cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):563-72.
92. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
  93. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):753-62.
  94. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA.* 2010 Oct 27;304(16):1812-20.
  95. Li FH, Shen L, Li ZH, Luo HY, Qiu MZ, Zhang HZ, et al. Impact of KRAS mutation and PTEN expression on cetuximab-treated colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 14;16(46):5881-8.
  96. Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Beslija S, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol.* 2010 Jul 7;16(25):3133-43.
  97. Paez D, Pare L, Espinosa I, Salazar J, del Rio E, Barnadas A, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and KRAS mutations: are they useful biomarkers of clinical outcome in advanced colorectal cancer treated with anti-EGFR-based therapy? *Cancer science.* 2010 Sep;101(9):2048-53.
  98. Yen LC, Uen YH, Wu DC, Lu CY, Yu FJ, Wu IC, et al. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Ann Surg.* 2010 Feb;251(2):254-60.
  99. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):247-57.
  100. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer research.* 1998 Nov 15;58(22):5248-57.

## 제 4장 전 이 성 대 장 암

대장암 환자의 약 15~25%는 진단 당시에 이미 간 전이가 있으며, 이 중 약 80~90%의 경우는 진단 초기에 절제 불가능한 간 전이가 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>(1,2)</sup> 또한 대장암의 근치적 수술 후 재발되는 가장 흔한 전이 부위는 간이다. 궁극적으로 대장암으로 진단 받은 환자의 약 50~60%는 전이성 암을 갖는다. 대장암으로 사망한 환자의 부검에서 1/2 이상의 간 전이가 있고, 이것이 대장암의 주요 사망 원인으로 추정된다.<sup>(3)</sup> 최근 보고에 따르면 간에 국한된 전이에서 간 절제수술 후 5년 생존율을 50% 이상으로 보고하고 있다.<sup>(4,5)</sup>

전이성 대장암은 다학제적 치료를 원칙으로 하며, 전이성 대장암 환자의 고통과 증상을 완화시키며, 삶의 질을 향상시키고, 그리고 생존기간을 증가하게 하는 목적이며, 궁극적으로 대장암의 완치를 목표로 한다. 이러한 완치를 위해서는 근치적 절제술 및 항암화학치료(방사선치료)가 이루어져야 한다.

대장암의 간 전이 환자에서 절제 가능한 간 전이 병변의 치료는 근치적 간 절제 수술이다. 하지만 4기 대장암 또는 전신 재발 암환자에서는 간, 폐, 원격 림프절 전이, 또는 복막전이 등 첫 진단에서 근치적 수술이 가능한 예가 많지 않다.

근치적 절제가 불가능 대장암 환자는 먼저 항암화학요법의 치료를 고려하여야 한다. 과거 항암화학요법의 목적은 생존기간을 증가시키고, 증상을 감소시키며, 삶의 질을 향상시키는 것이었다. 하지만 2000년대 새로운 항암제의 개발 및 항암화학요법, 수술 기술의 향상, 그리고 중재적 방사선학의 발전 등으로 대장암의 생존율을 높이고 있다.

### 4.1. 전이성 대장암의 절제 가능성 (Resectability)

원발암과의 시기에 따른 전이 대장암은 일반적으로 근치적 절제술 후 6개월~1년을 기준으로 1) 동시성 전이, 2) 이시성 전이로 나눌 수 있으며, 수술이 가능(Resectability) 여부에 대해 1) 절제 가능 전이군, 2) 잠재적 절제 가능 전이군, 3) 절제 불가능 전이군으로 분류할 수 있다.<sup>(6,7)</sup>

동시성 전이 대장암의 환자에서는 원발암의 부위(결장 또는 직장)와 원발암의 진행 정도에 따라 수술과 항암치료요법(방사선 치료)의 선택의 방법이 매우 다양하다.

첫 진단에서는 절제 수술의 대상이 되지 않았으나, 복합 항암화학요법의 치료 후 잠재적 절제 가능 또는 절제 가능 전이군으로 근치적 절제 수술의 대상으로 전환시킬 수 있다.<sup>(8-16)</sup> 이러한 경우를 잠재적 절제 가능한 전이군으로 생각하고 처음부터 표적치료제를 포함한 적극적인 항암화학요법을 추천한다.

### 4.2. 전이성 대장암의 항암화학요법

전이성 대장암의 치료는 근치적 수술의 유무를 떠나서 대부분 완화 항암화학요법(palliative chemotherapy)이 필요하며, 전이성 대장암 치료의 목표인 생존기간의 연장, 증상의 개선, 삶의 질 유지 등을 이루기 위한 완화 항암화학요법은 치료의 근간이다. 그러므로 다발성 전이로 수술 불가능하거나 혹은 잠재적 절제 가능 전이군이 라면 먼저 완화 항암화학요법(복합요법)으로 치료 전략을 세워야 한다. (☞ 4.5. 완화 항암화학요법의 권고사항)

#### 4.2.1. 근치적 절제가 불가능한 전이성 혹은 재발성 대장암의 일차 항암화학요법

1990년대 Fluopyrimidine 단독요법으로 약 12개월 정도이던 중앙생존기간(median survival)을 2000년 이후 Irinotecan, Oxaliplatin과 표적치료제(Targeted agent)의 치료로 전이 대장암의 중앙생존기간이 약 24개월로 증가하였다.<sup>(17-20)</sup>

절제 불가능한 전이성 대장암의 환자는 보존적 치료보다 완화 항암화학요법에서 유의한 생존 기간의 연장을 보였다. 절제 불가능한 전이성 대장암은 완화 항암화학요법을 권고한다. [Level 1A: KQ 17 (21-23)] 표적치료제 Bevacizumab과 Cetuximab/ Panitumumab은 완화 항암화학요법의 추가 선택 사항으로 권고한다. (☞ KQ 18 (8, 24-33))

**[KQ 17]** 절제 불가능한 전이성 대장암은 항암화학요법을 권고한다.  
**[Level 1A]** (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high) (단, 환자의 전신 상태, 동반질환의 유무 및 중증도, 환자의 선호도 등을 고려하여 항암화학치료와 항암화학약제를 선택한다.)

#### 4.2.1.1. 단일 제제의 항암화학요법

환자의 전신 상태, 동반질환의 유무 및 중증도, 환자의 선호도 등을 고려하여 5-FU/Leucovorin (LV)과 경구용 Fluoropyrimidine의 단독 요법으로 항암화학약제를 선택할 수 있다.

#### 4.2.1.2. 복합 항암화학요법

현재 복합 항암화학요법은 5-FU+LV/Irinotecan(FOLFIRI)과 5-FU+LV/Oxaliplatin(FOLFOX)가 있다. FOLFIRI와 FOLFOX는 5-FU/LV단독요법에 비해 높은 반응율과 무진행생존기간의 연장을 보임으로써 생존기간의 연장을 가져왔다.

두 복합 항암화학요법의 선택은 어느 쪽을 먼저 사용하는 것은 중요하지 않지만, 재발의 경우에는 근치적 수술후 보조 항암화학요법의 치료에 사용된 약물은 일부 제한이 있을 수 있다.

FOLFOXIRI는 일차요법으로 추천되지 않으며, 잠재적 절제 가능 전이군에서 효용성의 연구가 좀더 필요하다.

전이성 대장암의 완화 항암화학요법의 적절한 기간은 결정하기 어렵고, 현 의료보험 체제에서 더욱 그러하다. 세포독성 항암제의 누적독성이 나타난다면 항암화학요법을 중단하거나, 용량 감소 등의 방법이 이용되어야 한다.

완화 항암화학요법의 치료기간은 암의 새로운 진행까지 치료를 지속하는 것과 일정기간의 항암화학요법, 세포독성 항암제를 제외한 5-FU/LV 유지요법을 하는 것 등이 모두 가능하다.

#### 4.2.1.3. 표적치료제의 항암화학요법

전이성 대장암에서 표적치료제는 FOLFIRI나 FOLFOX와 함께 병합 치료하여 생존 기간을 향상시킬 수 있다. 대장암의 표적치료로 효과가 입증된 약제는 Bevacizumab, Cetuximab 그리고 Panitumumab이다. Bevacizumab은 혈관내피세포성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)를 표적으로 한다. Cetuximab과 Panitumumab은 상피세포성장인자수용체(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)를 표적으로 하며, 과거 EGFR 면역화학염색의 양성 조건이었던 치료 적응증은 현재 KRAS 야생형(wild-type)에 국한하는 것으로 변경되었다. (☞ 병리진단지 3.5.7.1. KRAS, KQ 16.)

절제 불가능한 전이성 대장암의 표적치료제 Bevacizumab은 표준 항암화학요법과 함께 병용 치료를 권고한다. [Level 2A: KQ 18-1 (8, 24-27)]

절제 불가능한 전이성 대장암의 표적치료제 Anti-EGFR 단클론항체(Cetuximab, Panitumumab)는 KRAS 야생형의 전이성 대장암에 국한하며, 완화 항암화학요법과 함께 병용치료를 권고한다. [Level 2B: KQ 18-2 (28-33)] 그러나 Cetuximab/ Panitumumab과 Bevacizumab의 두 가지 표적치료제의 동시 병용 항암화학요법은 추천하지 않는다.<sup>(34, 35)</sup>

표적치료제를 포함한 병용 항암화학요법의 치료 과정에서 근치적 절제 수술을 계획한다면, 그 적절한 수술 시기는 일반적으로 항암화학요법(+/-Cetuximab)을 중단하고 3~4주 이후에, 그리고 Bevacizumab를 포함한 항암화학요법은 중단 후, 5~8주 이후에 수술하는 것을 추천한다.<sup>(6, 7)</sup>

**[KQ 18-1]** 절제 불가능한 전이성 대장암의 표적치료제 Bevacizumab은 세포독성 항암화학요법과 함께 병용치료를 권고한다.  
**[Level 2A]** (권고등급 2= weak; 근거수준 A= high)

**[KQ 18-2]** 표적치료제 Anti-EGFR 단클론항체(Cetuximab, Panitumumab)는 KRAS 야생형의 전이성 대장암에 국한하며, 세포독성 항암화학요법과 함께 병용치료를 권고한다.  
**[Level 2B]** (권고등급 2=weak; 근거수준 B=moderate)

4.2.2. 이차 항암화학요법

대장암에 치료 효과가 있는 것으로 알려져 있는 모든 약제에 모두 노출되는 것이 가장 생존기간의 향상을 가져온다. 일차 요법에 실패한 전이성 대장암 환자는 적절한 장기 기능과 수행능력이 좋은 경우 (ECOG PS ≤ 1) 이차 완화 항암화학요법을 권고한다. [Level 1A: KQ 19 (23, 36-40)]

**[KQ 19]** 일차 완화 항암화학요법에 실패한 전이성 대장암은 이차 완화 항암화학요법을 권고한다.  
**[Level 1A]** (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high) (단, 1차 화학요법의 종류, 환자의 전신 상태, 동반질환의 유무 및 중증도, 환자의 선호도 등을 고려하여 항암화학치료와 항암화학약제를 선택한다.)

4.3. 전이성 대장암의 수술적 치료

대장암의 간 전이에서 절제 가능한 간 전이 병변의 치료의 중심은 간 절제 수술이다. 최근 수술이 가능한 간전이 대장암에서 수술전 항암화학요법(preoperative chemotherapy)의 효용성에 대한 결과로 일부 외국의 연구에서는 절제 가능한 간 전이의 환자에서도 권고하고 있으며,<sup>(7)</sup> 간 전이에서 먼저 근치적 절제 후에 향후 치료를 진행하는 down staging의 치료법<sup>(41, 42)</sup> 등 대장암 전이 치료의 새로운 패러다임들이 등장하고 있어, 이러한 다양한 약제와 수술 방법이 대장암과 대장암 전이 환자의 고통의 완화와 삶의 질 향상뿐만 아니라 생존율을 증가시키고, 완치의 가능성을 열고 있다.

대장암의 간 전이 환자의 간 절제수술에 따른 생존율의 향상은 1) 새로운 화학요법 약제에 의한 수술전 항암화학요법/수술후 보조 항암화학요법, 2) 수술 기법의 발전(단계적 간 절제, 간외전이 병변의 절제, 간의 반복 절제), 3) 고주파 소작술(RFA)과 간 절제 수술전 문맥색전술(PVE) 등의 중재적 방사선학의 발전 등 여러 분야의 주요한 발전에 의한다.<sup>(43-45)</sup>

4.3.1. 근치적 절제술 (Curative Resection)

간 전이에서의 근치적 절제술은 30~35%의 5년 생존율을 보고하였고, 일부에서는 약 50~60%의 보고가 있다.<sup>(4, 5, 46-48)</sup> 절제 가능한 전이 병변의 근치적 절제술은 절제 가능한 동시성 간전이 치료의 전통적인 치료 방법은 원발 종양의 절제와 함께 또는 순차적으로 간 절제를 하는 것이다. 모든 병변의 절제가 가능하다면, 원발암 수술과 동시에 전이 병소를 제거하거나, 또는 원발암 수술하고, 전이 병소는 항암화학요법(+/- 방사선치료) 등의 전신 치료 후에 전이 병소의 제거를 고려한다. 한편, 이시성 병변이라면 치료 방법의 선택이 오히려 단순화될 수 있다.

절제 가능한 간 전이에서 수술전 항암화학요법 후에 간 전이 절제 수술은 미세 전이의 치료와 함께 항암화학치료의 반응을 평가할 수 있는 장점이 있는 반면에 약물에 의한 간 독성이 있고, 전이 병소가 완전 관해(complete remission)되어 병소를 찾기 어려운 단점이 있다. 하지만 적절한 반응 평가와 단기간의 수술전 항암화학요법으로 극복할 수 있다.<sup>(6, 7, 16, 45, 49)</sup>

## 4.3.2. 간 전이의 RFA 치료

몇몇 후향적 연구에서 간 전이의 치료에 고주파 소작술(RFA; radiofrequency ablation)과 수술을 비교하였고, 대부분의 연구들은 고주파 소작술이 수술적 치료에 비해 재발율이나 5년 생존율의 측면에서 다소 효과가 적어<sup>(50-54)</sup> 수술적 완치가 가능할 것으로 생각되는 간 절제 수술을 대체하기는 어려우나, 고주파 소작술은 환자의 상태와 간기능에 따라 단독으로 혹은 간 절제술과 병행하여 간 전이의 치료에 사용할 수 있다.<sup>(50-53)</sup>

## 4.3.3. 완화 수술 치료 (Palliative Resection and Procedures)

전이성/재발성 대장암에서 절제가 불가능하여도, 장 폐색이나 출혈 등 증상이 있는 원발 대장암에서는 증상 완화를 위한 완화 수술을 항암화학요법(+/- 방사선치료) 이전에 먼저 고려하여야 한다.<sup>(7)</sup>

## 4.4. 전이성 대장암의 방사선 치료

전이가 있는 국소진행형의 직장암에서는 항암요법과 병합 치료를 원칙으로 원발암(대장암)의 수술적 치료, 항암화학요법, 또는 항암화학방사선치료가 있다. 수술 시기와 관련하여 다양한 복합치료방법(combination)이 있다. (= 2.6. 직장암의 방사선 치료) 한편, 대장암의 간 또는 폐 전이 병소에 대한 절제 수술이 불가능하거나 수술이 어려운 경우, 전이 병소의 국소치료법으로 정위방사선치료 등의 방사선치료를 추천할 수 있다.<sup>(55, 56)</sup>

## 4.5. 완화 항암화학요법 (Palliative Chemotherapy)의 권고 사항

## 4.5.1. 절제 수술이 불가능한 전이성 대장암의 치료

전이성 대장암 환자의 적절한 치료를 결정하기 위해서는 다학제적 진료팀에 의한 논의가 중요하다. 전이성 질환을 가진 대부분의 환자는 진단 당시 수술이 적합하지 않은 경우가 많다. 하지만, 절제가 가능한 전이성 병변과 원발 대장암을 모두 절제한 일부 환자에서는 완치 가능성이 있으므로, 수술 또는 항암화학요법의 대상을 선정하는 일이 무엇보다 중요하다.

과거 수술이 불가능한 대장암의 치료의 목표가 생존기간의 연장 및 삶의 질 개선이었다면, 최근 표적치료제의 개발과 예측인자의 발굴로 인하여 항암화학요법으로 수술이 가능한 전이성 병변으로 전환되는 경우가 많아졌다. 이러한 대장암의 치료전략에는 치료의 목표(생존기간의 연장, 완치, 암 관련 증상의 개선, 삶의 질 유지)의 결정이 더욱 중요해 졌다. 따라서, 처음 진단 당시에는 수술의 대상이 되지 않았으나 복합 항암화학요법을 하면서 수술이 가능해 질 수 있는 경우는 잠재적 절제 가능 전이군으로 분류해야 한다.<sup>(13-14, 15-16)</sup> 그리고 다발성 전이로 절제 가능 전이군 혹은 잠재적 절제 가능 전이군이 아니라면 완화 항암화학요법을 근간으로 치료전략을 먼저 세워야 한다.

## 4.5.2. 절제 수술이 불가능한 전이성 (혹은 재발성) 대장암의 완화 항암화학요법

전이성 대장암 환자의 완화 항암화학요법의 목적은 생존기간을 증가시키고, 증상을 감소시키며, 삶의 질을 향상시키는 것이며, 치료 중 근치적 절제의 가능성을 확인하는 것이다.

파종성 전이 대장암에서 복합요법이나 단독요법으로 효과가 증명된 약제는 5-FU/LV,<sup>(17)</sup> Capecitabine,<sup>(18, 19)</sup> Irinotecan,<sup>(57-59)</sup> Oxaliplatin,<sup>(60-63)</sup> Bevacizumab,<sup>(8, 27, 64-66)</sup> Cetuximab,<sup>(30, 31)</sup> Panitumumab<sup>(32, 33, 67)</sup>이다.

1차 완화 항암화학요법은 중심축인 fluoropyrimidine(주사용 5-fluorouracil 혹은 경구용 fluoropyrimidines)에 다양한 약제를 복합하거나 주사용법을 바꾸는 것이다.

## 4.5.2.1. 단일제제 - 5-FU/ Leucovorin(LV)과 경구용 Fluoropyrimidine

5-FU/ LV요법은 1990년대까지 표준요법이었다. 주사용법은 다양한 용량과 용법으로 임상시

험이 진행되었으나 일반적으로 5-FU/LV의 지속정주법(continuous IV infusion)이 일시정주법(bolus IV infusion)에 비해 5-FU의 부작용이 적은 편이다.<sup>(68-71)</sup> 5-FU/LV의 용법은 고용량의 Leucovorin(LV)과 5-FU를 2일간 지속 정주하는 방법(LV 400mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours followed by 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> IV bolus injection and then 1200 mg/m<sup>2</sup>/day x 2days)<sup>(57)</sup>을 2주 간격으로 반복 하는 경우와 고용량의 LV과 5-FU를 24시간 동안 지속 정주하는 방법(LV 500mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours followed by 5-FU 2600mg/m<sup>2</sup> IV by 24 h infusion)<sup>(58)</sup>을 매주 반복하는 것이 흔히 사용된다.

Fluoropyrimidine 계열의 경구용 제제에는 Capecitabine과 Tegafur-uracil/ LV가 있다. 5-FU의 지속 정주법이 5-FU 일시 정주법에 비해 전체 생존기간의 증가는 보이지 않았지만, 골수 억제와 같은 중요한 부작용은 적고, 반응율의 증가를 기대 할 수 있는 장점이 있다. 하지만, 장기간의 혈관확보가 필요하다는 단점이 있어서 광범위하게 사용되지 못하는 측면이 있었다.<sup>(72, 73)</sup> 전이성 대장암의 1차 치료로 대부분에서 복합 항암화학요법이 사용되고 있지만, 일부 환자에서는 Fluoropyrimidine 단독요법이 고려된다.<sup>(74, 75)</sup>

#### 4.5.2.2. 복합화학제제 - Irinotecan(CPT-11, 이리노테칸)과 Oxaliplatin (옥살리플라틴)

복합화학요법은 5-FU/LV/Irinotecan(FOLFIRI)과 5-FU+LV/Oxaliplatin(FOLFOX)가 있다. FOLFIRI와 FOLFOX는 5-FU/LV단독요법에 비해 높은 반응율과 무진행생존기간을 보여서 생존기간의 연장이 확인 된 약제이다.<sup>(58, 61)</sup> 두 복합화학요법의 효과는 비슷해서, 어느 쪽을 먼저 사용하는 것은 중요하지 않지만, 부작용은 다른 편이다.<sup>(62, 63)</sup> Irinotecan이 탈모와 설사가 더 흔한 편이고, Oxaliplatin은 말초신경장애가 더 흔하다. 치료의 목적이 완치가 아니라면, 환자의 동반질환이나 전신상태에 따라 부작용을 고려해서 약제를 선택한다.

FOLFOX는 단일 요법과 마찬가지로 Capecitabine/Oxaliplatin으로 바꿀 경우, 효과는 동등하다.<sup>(19, 76)</sup> FOLFOX의 용법, 용량은 FOLFOX-4 [de Gramont 2000],<sup>(61)</sup> FOLFOX-6 [Tournigand 2004],<sup>(62)</sup> modified FOLFOX-6 [Allegra 2009],<sup>(77)</sup> FOLFOX-7 [Chibaudel 2009],<sup>(78)</sup> FUFOX<sup>(79)</sup> 등 다양한 용법이 존재한다. FOLFOX-4, FOLFOX-6, modified FOLFOX-6, 그리고 FOLFOX-7은 모두 2주 요법이고, FUFOX는 매주 투여하는 방법이다.

일반적으로 2주 요법이 더 많이 사용되고 있으며, Oxaliplatin과 5-FU의 용량에 따른 효과의 차이에 대한 보고가 없는 상태이고, mFOLFOX-6 (Oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> over 2 hours; LV 400mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours followed by 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> IV bolus injection and then 2,400mg/m<sup>2</sup>/day over 46~48 hours)가 주로 사용되고 있다.

FOLFIRI 역시 1차 완화화학요법으로 선택할 수 있다. FOLFIRI도 다양한 용법과 용량으로 연구가 되었다. 2주 FOLFIRI요법 [Andre 1999<sup>(57)</sup>/ Douillard 2000<sup>(58)</sup>]은 매주 요법의 FUFIRI [Douillard 2000<sup>(58)</sup>] 또는 mIFL [Saltz 2000<sup>(59)</sup>]과 3주 요법의 Capecitabine/Irinotecan에 비해 효과나 독성 면에서 더 우월하다는 보고가 있다. BICC-C 연구의 결과에 따르면 3가지 용법의 Irinotecan을 포함한 복합요법에서 FOLFIRI가 Bevacizumab의 추가 병합과는 관계없이 mIFL에 비해 통계적으로 유의하게 생존기간의 연장을 보였고, Capecitabine/ Irinotecan에 비해서는 생존기간의 차이는 보이지 않았지만, 독성 면에서 수족 중후군뿐만 아니라 설사나 오심, 구토 등의 독성도 더 많았다.<sup>(10)</sup> 따라서, 현재까지 Irinotecan을 포함한 약제의 용법은 FOLFIRI [Andre 1999<sup>(57)</sup>]가 가장 많이 사용되고 있다.

FOLFOXIRI 역시 수술이 불가능한 전이성 대장암의 1차 요법으로 추천할 수 있다.<sup>(80, 81)</sup>

전이성 대장암의 항암화학요법의 적절한 기간은 여전히 결정하기 어렵다. 실제 임상에서는 병

이 진행이나 독성에 의해 중단하거나 3~6개월 정도의 일정기간을 정해 놓고 항암치료를 하는 경우가 많다. 세포독성 항암제의 누적 독성이 나타난다면 항암화학요법을 중단하거나, 용량 감소 등의 방법이 고려되어야 한다. 특히, Oxaliplatin의 말초신경독성은 대표적인 누적독성으로 평균적으로 800mg/m<sup>2</sup>의 투여 후에 3단계(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0, CTCAE) 이상의 감각이상(약 10~15%에서 나타난다.<sup>(61, 82-84)</sup> OPTIMOX1 연구에서 FOLFOX-7을 6회 투여하고 5-FU/LV으로 유지요법을 하는 것이 FOLFOX-4를 암의 진행이나 독성에 의해 중단 할 때까지 사용하는 것에 비해 비슷한 효과를 보이면서도 Oxaliplatin에 의한 신경부작용이 감소함을 보여주었다.<sup>(85)</sup> OPTIMOX2 연구에서는 5-FU/LV을 유지요법으로 사용한 군이 휴약 기간을 가진 군보다 질환 조절기간(duration of disease control)과 무진행 생존기간이 더 길었지만, 전체 생존기간에는 차이가 없었다.<sup>(78)</sup> 따라서, 치료기간에 대해서는 암의 진행까지 치료를 지속하는 것과 3~6개월의 일정기간 항암화학요법 후 유지요법을 하는 것이 모두 선택 가능한 방법이다.

#### 4.5.2.3. 표적치료제 - Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab

대장암의 표적치료로 효과가 입증된 약제는 3가지이다. 모두 단클론 항체로 Bevacizumab, Cetuximab과 Panitumumab이다. 전이성 대장암에서 FOLFIRI나 FOLFOX와 함께 병용 항암화학요법(Combination chemotherapy)으로 생존율을 향상시킬 수 있다.

Bevacizumab은 혈관내피세포성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)를 표적으로 단클론 항체로 수술이 불가능한 전이성 대장암의 1차 치료제로뿐만 아니라, 2차 치료제 및 수술전 항암화학요법 등 다양한 방법으로 사용이 가능하다. 부작용은 고혈압, 단백뇨, 위장관 출혈, 상처 치유 지연, 혈전색전증 등과 드물게 치명적인 장천공이 보고되었다. 특히 65세 이상의 노인에서 동맥혈전증의 과거력이 있는 환자는 Bevacizumab을 병합요법제로 사용할 경우, 동맥혈전증의 위험성이 의미 있게 증가하였다.<sup>(86)</sup>

Bevacizumab과 병합할 수 있는 항암화학요법은 5-FU/LV, FOLFOX, Capecitabine/Oxaliplatin, FOLFIRI, FOLFOXIRI 등이 있다.<sup>(8, 19, 64, 66, 87)</sup> 위의 병합요법 중에서 Bevacizumab과 병합 사용할 경우 가장 결과가 좋은 요법에 대한 임상연구는 현재 없는 상태이며, 각 병합요법의 독성과 환자상태, 치료 목적에 따라서 화학요법 약제를 선택할 수 있을 것이다. FOLFOXIRI의 경우 독성이 심하지만, 반응율이 상대적으로 높다는 장점이 있고, 5-FU/LV의 반응율이 상대적으로 낮지만, 독성이 적어서 치료의 목적과 환자의 전신 수행능력, 동반질환 등을 근거로 하여 약제 선택에 도움을 받을 수 있다고 본다.

Bevacizumab을 포함한 병합 항암화학요법에서 암이 진행할 경우 세포독성 화학요법 약제를 바꿀 때 Bevacizumab을 유지할 것인지에 대한 문제는 Bevacizumab을 유지하지 않을 경우 혈관내피세포성장인자(VEGF)의 반동 현상(Rebound phenomenon)이 발생할 가능성이 있어 계속 사용을 추천한다.<sup>(27)</sup> BRiTE연구에서 Bevacizumab을 그대로 유지하는 것이 더 좋다는 결과를 보였다.<sup>(88)</sup> 그리고, 유지요법으로써 Bevacizumab의 효용성에 관한 연구는 아직 진행 중이다. Bevacizumab의 반응을 예상하기 위한 예측지표개발에 관한 연구도 많이 진행 중이지만, 아직까지 Bevacizumab의 반응을 예측할 수 있는 분자 표지자는 아직 없다.

Cetuximab과 Panitumumab은 상피세포성장인자수용체(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)에 대한 단클론항체이다. 이 생물학적 제제(biologic agent)의 효과는 KRAS 야생형(wild-type)에 국한된다.<sup>(67, 89)</sup> 전이성 대장암 환자의 약 40%가 KRAS-돌연변이 유전형을 보이고, 5~10%는 BRAF-돌연변이 유전형이다. KRAS-돌연변이와 BRAF-돌연변이가 동시에 존재하

는 경우는 거의 없는 것으로 보이며, 두 가지 돌연변이 모두 Cetuximab과 Panitumumab의 반응을 예측할 수 있는 예측지표(predictive marker)이다. KRAS 야생형의 전이성 대장암 환자에서 BRAF 유전형에 대한 검사도 고려할 수 있지만, 아직까지는 항-EGFR 제제의 사용을 고려할 때 필요한 필수검사 항목은 아니다.<sup>(90-93)</sup> Cetuximab과 Panitumumab은 화학요법에 저항성이 있는 전이성 대장암에서 단독 요법으로 지지요법에 비해 생존기간을 증가시켰고, Irinotecan과 Cetuximab의 병합요법으로 Irinotecan의 내성을 극복할 수 있음을 보였다.<sup>(28, 94-95)</sup> 일차요법으로 Cetuximab이나 Panitumumab을 선택할 경우 병합할 수 있는 약제는 FOLFIRI와 FOLFOX가 있다.<sup>(30-33)</sup>

CRYSTAL 연구에서 Cetuximab과 FOLFIRI의 병합요법 군이 FOLFIRI단독요법 군에 비해 KRAS 야생형에 국한해서 반응율과 무진행생존기간의 미미한 향상을 보고하였으나, 이후 후향적으로 하위 집단의 분석으로 KRAS 야생형 대장암 환자에서 간 단독 전이를 가진 경우 간병변의 완전 절제율의 차이를 보였고, 무진행생존기간과 장기생존율의 차이를 보고 하였다. FOLFOX와 Cetuximab의 병용 항암화학요법은 일부에서 반응율과 무진행생존기간의 증가를 보고하였지만, COIN 임상연구에서 일치된 결과를 보이고 있지 않다.<sup>(96)</sup> 따라서 Cetuximab과의 병용 항암 화학요법으로 FOLFIRI가 선호된다. Panitumumab은 PRIME 연구에서 FOLFOX와 병합요법으로 FOLFOX 단독요법에 비해 우수한 결과를 보였으며, 2차 치료로 FOLFIRI와 병합할 때 FOLFIRI 단독요법에 비해 무진행 생존기간의 연장을 보고하였다.<sup>(32, 33)</sup> 항-EGFR 제제의 투여에서는 대다수에서 여드름양 발진이 발생하였다. 그 외 저마그네슘혈증이 있을 수 있으며, 드물지만 치명적인 부정맥과 심근경색의 발생을 보고하였다.

#### 4.5.3. 이차 완화 항암화학요법

일차 요법에 실패한 전이성 대장암 환자는 적절한 장기 기능과 수행능력이 좋은 경우 (ECOG PS ≤ 1) 이차 완화 항암화학요법이 권고한다.<sup>(23, 36-40)</sup> (☞ 4.2.2, Level 1A: KQ 19)

Fluoropyrimidine 단독 요법 후 암의 진행하였다면, Irinotecan과 Oxaliplatin이 고려되어야 하고, FOLFOX나 Capecitabine/Oxaliplatin에 저항성이 생겼다면, Irinotecan 단독요법(350mg/m<sup>2</sup>, 3주 반복) 혹은 FOLFIRI가 고려되어야 한다. 위에서 언급한 바 있지만, 일차요법으로 먼저 Bevacizumab이 사용되었다면, 이차요법에는 Bevacizumab의 재사용이나 Cetuximab의 병합을 고려해야 하고, 일차요법으로 먼저 Cetuximab이 사용되었다면, 이차요법에는 Bevacizumab의 사용을 고려할 수 있다.

### 4.6. 전이성 대장암의 수술 치료의 권고 사항

절제 가능한 전이 병소의 근치적 수술을 고려하기 위해서는 먼저 원발 대장암의 근치적 절제가 이루어지는 것이 대장암의 전이 병변에 대한 수술적 치료의 일반적 사항이다.

#### 4.6.1. 간(Liver) 전이

간 절제술은 절제 가능한 대장암의 간 전이의 치료 원칙이다. 그러나 원발암은 근치적 절제 수술(R0)이 되어야 하며, 절제 불가능한 간의 병소(extrahepatic metastasis)가 없어야 한다. 전이성 간암은 해부학적 근거 및 병소의 범위에 근거하여 완전절제가 용이하여야 하며, 적절한 간기능 유지가 가능하여야 한다.<sup>(97-101)</sup>

단순 중앙축소용 절제(debulking resection, R0 미만인 절제)는 권장되지 않는다. 간의 병소는 원발암과 동시에 절제할 수도 있고, 먼저 원발암을 절제한 후 단계적으로 간 절제 수술을 할 수도 있다.

간 전이 병소가 간의 잔여용적에 기초하여 적절하지않은 경우 술전 문맥색전술이나 단계적인 수술을 고려할 수 있다.<sup>(102)</sup>

고주파 소작(RFA; Radio frequency ablation)은 환자의 상태와 간기능에 따라 단독으로 혹은 절제 수술과 병행하여 간 전이의 치료에 사용될 수 있다.<sup>(50-53)</sup>

#### 4.6.1.1. 절제 수술이 가능한 간 전이

절제 가능한 동시성 간 전이 치료의 전통적인 치료 방법은 원발 종양(대장암)의 절제 수술 후 전이 병변(간 전이)을 절제 수술을 하는 것이다.

환자가 수술에 적합하고 전이 병소와 원발암이 절제 가능한 것으로 간주된다면 현재 다음의 치료 전략을 선택 할 수 있다: 1) 대장절제술과 동시 또는 순차적 간절제술 후 보조 항암화학요법, 2) 수술전 항암화학요법 후 동시 또는 단계적 직결장절제술과 간 절제술, 3) 직결장절제술 후 간 전이에 대한 수술전 항암화학요법 후 단계적으로 전이 병소를 절제 수술한다. 이외에 직장암의 치료에서는 방사선 치료의 선택이 추가 될 수 있다.

간 전이 병소를 근치적 절제한 환자들에게는 수술 후 보조 항암화학요법의 개념으로 전체 항암화학치료 기간은 6개월을 적절한 치료 기간으로 본다.<sup>(103-106)</sup>

##### 4.6.1.1.1. 절제 수술이 가능한 간 전이에서 수술전 항암화학요법

최근에 발간된 여러 진료권고안에는 대장암의 간전이 병소에 대해서 2cm 미만의 단독 간 전이를 제외한 절제 가능한 간 전이에서도 근치적 간 절제 전에 일차요법으로 항암화학요법을 우선적으로 치료하는 것을 권고하고 있다.<sup>(6, 7, 16, 45, 49)</sup> 절제 가능한 간전이 중 2cm의 단일 간전이를 제외한 수술전 항암화학요법은 아직 많지 않은 근거이지만 높은 근거를 제시하고 있고, 무진행생존기간의 장점이 있다.<sup>(16, 49, 107)</sup> 그 치료 배경으로는 미세 전이를 먼저 치료하며, 항암제 감수성을 평가하는 기회를 제공하여 수술 후 약제선택에도 도움을 주며,<sup>(108, 109)</sup> 수술 후 보다는 수술전 항암화학요법에 대한 순응도가 높다.<sup>(110)</sup> 그러나 항암치료 약제의 간독성에 의한 간 절제술의 합병증과 간 전이 병소의 완전 관해(complete remission)가 올 경우 수술에 어려움이 있다.<sup>(6, 7, 13)</sup> 절제 가능한 간 전이에서의 수술전 항암화학요법의 근거 자료는 있으나, 아직까지 국내에서는 권고하기 어렵다는 것이 대장암진료권고안 위원회의 합의된 의견이다.

#### 4.6.1.2. 잠재적으로 절제 가능한 간 전이

간 전이 병소가 절제 불가능한 것으로 보이지만 잠재적으로 절제 가능한 상태로 전환될 가능성이 있는 환자의 경우, 전이 병소의 초기 치료에 적절한 수술전 항암화학요법을 시도한다. 선행적 수술전 항암화학요법의 치료 기간 중에 다학제적 평가를 하고 환자와의 긴밀한 의사소통을 유지하여 선행적 요법을 최적화하여, 적절한 수술 시기를 결정한다.

#### ■ 대장암의 간 전이에서 ‘수술전 항암화학요법 (preoperative chemotherapy)’

대장암의 간 전이에서 ‘수술전 항암화학요법’의 목적은 절제 불가능한 간 전이 병변을 절제 가능하게 전환하는 것이다(conversion chemotherapy).<sup>(7, 13)</sup> 종양 크기의 견지에서, 수술전 항암화학요법은 종양의 크기를 감소시켜 수술범위를 줄이게 되고, 근치적 절제를 향상시키며, 절제연 양성의 비율을 줄이고 절제 불가능을 절제 가능한 상태로 전환시킬 수 있다.<sup>(13, 108, 111)</sup>

4.6.1.3. 절제 불가능한 간 전이 치료

절제 불가능한 동시 간 전이 환자에게 폐쇄 또는 상당한 출혈 위험이 있다면, 완화 항암화학요법 전에 일차적 치료로서 증상 완화를 위한 절제술 또는 우회 장루 수술이 먼저 권장되어야 한다.<sup>(112)</sup>

4.6.2. 폐(Lung) 전이

대장암의 간 전이에서 논의된 대부분의 치료 권고사항은 폐 전이가 있는 대장암 치료에도 동일하게 적용이 된다. 간 전이 또는 폐 전이 병소의 절제 후 보조화학요법의 효능에 대한 자료는 제한적이지만, 간 또는 폐가 절제된 대부분 환자에서 잔존하는 미세 병소의 제거 가능성을 높이기 위하여, 적극적인 항암 화학요법을 권장한다.

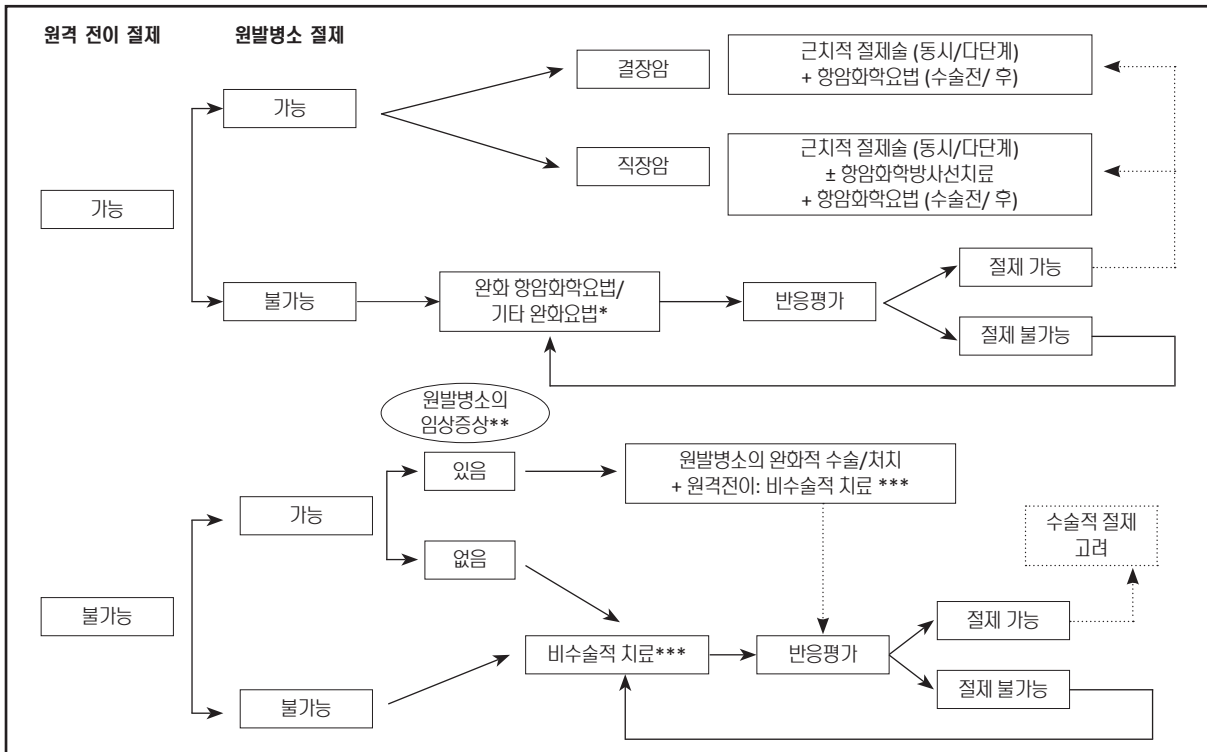
4.6.2.1. 폐 전이의 수술적 치료

근치적 절제에는 해부학적 근거 및 병소의 범위에 근거하여 절제가 용이하여야 하며, 적절한 폐기능 유지가 가능하여야 한다. 폐 전이 이외의 절제불가능한 병소가 있을 경우에도 절제를 배제할 이유는 없으나 반드시 원발종양을 근치목적으로 절제한 후에 이루어지는 것이 원칙이며, 절제 가능한 동시성 폐 전이병변은 동시 혹은 다단계 절제 수술을 할 수 있다.<sup>(112-119)</sup>

4.6.3. 복부/복막 전이/원격 림프절 전이

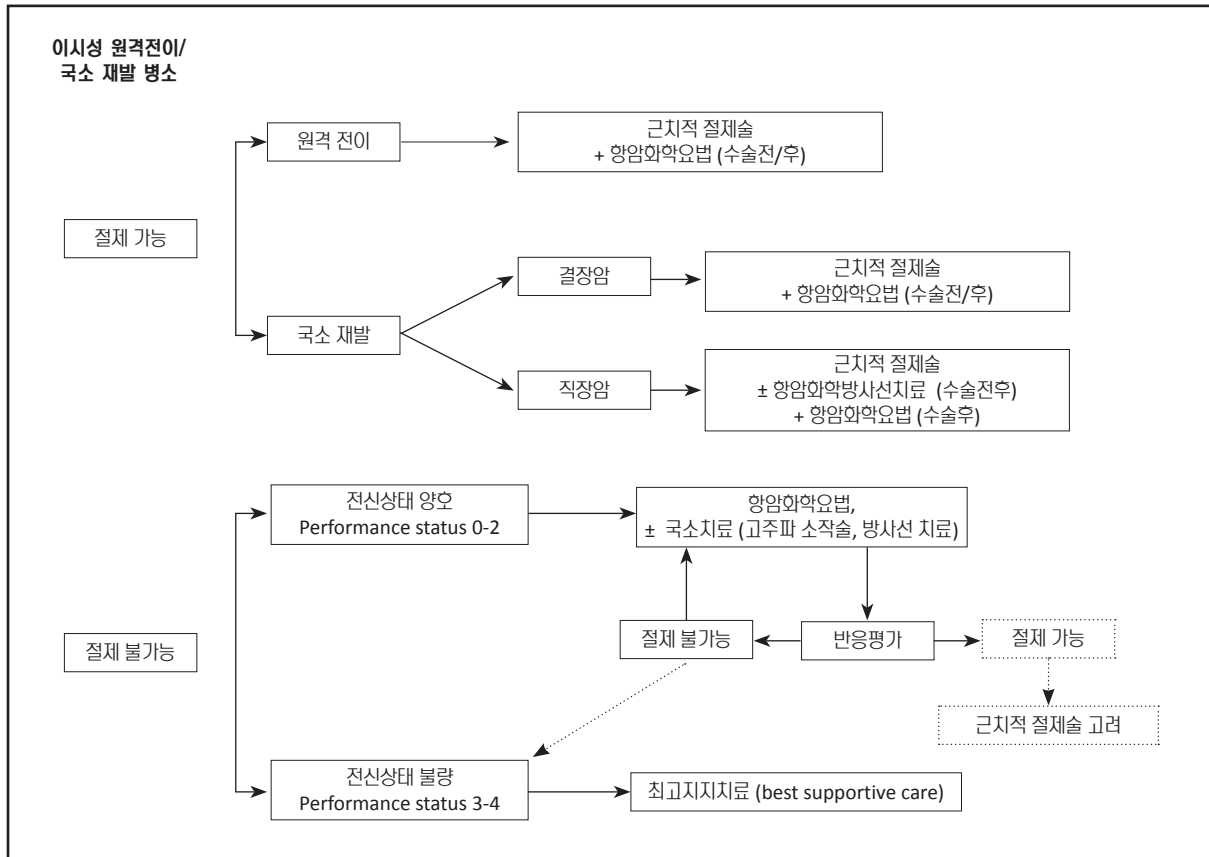
대부분 복부/복막전이의 치료목적은 근치적이기보다는 증상 완화를 위한 것이다. 복막전이가 있어 장 폐쇄가 있거나 임박한 환자에서는 결장절제술, 우회 장루, 우회술 (복강내 장문합술), 스텐트 삽입술 등 장폐색증을 완화시킨 후에 항암화학요법을 한다. 폐쇄가 없는 경우에는 완화 항암화학요법을 추천한다.

Figure. 5. 동시성 전이 대장암의 치료전략도



\* 항암화학요법, 항암화학방사선치료(방사선치료), 고주파 소작술 등  
 \*\* 심한 출혈, 장폐색증, 장천공, 통증 등  
 \*\*\* 비수술적 치료: 완화 항암화학요법 및 기타 완화요법 (방사선치료, 간의 고주파 소작술, 완화 목적의 수술, 최고지지치료(Best supportive care))

Figure. 6. 이시성 원격전이/국소 재발 병소의 치료전략도



- 이시성 전이 대장암에서 '절제 가능'의 정의는 근치적 목적의 수술을 의미한다.

「참고문헌」 3. [전이성 대장암]

1. Silen W. Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma is of dubious value. *Arch Surg.* 1989 Sep;124(9):1021-2.
2. Tandan VR, Harmantas A, Gallinger S. Long-term survival after hepatic cryosurgery versus surgical resection for metastatic colorectal carcinoma: a critical review of the literature. *Can J Surg.* 1997 Jun;40(3):175-81.
3. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis.* 1984 May;4(2):170-9.
4. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002 Jun;235(6):759-66.
5. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Annals of Surgery.* 2005;241(5):715-24.
6. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009 Jun;20(6):985-92.
7. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v93-7.
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
9. Pozzo C. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Annals of Oncology.* 2004;15(6):933-9.
10. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4779-86.
11. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):38-47.
12. Alberts SR. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin for Patients With Unresectable Liver-Only Metastases From Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(36):9243-9.
13. Nordlinger B, Vauthey JN, Poston G, Benoist S, Rougier P, Van Cutsem E. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin Colorectal Cancer.* 2010 Oct;9(4):212-8.
14. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3939-45.
15. Poston G. Downstaging or Downsizing: Time for a New Staging System in Advanced Colorectal Cancer? *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(18):2702-6.
16. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.
17. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, Burke P, Creaven P, Stulc J, et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1987 Oct;5(10):1559-65.
18. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2084-91.
19. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2006-12.

20. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and Patterns of Recurrence Following Curative Intent Surgery for Colorectal Liver Metastasis. *Transactions of the Meeting of the American Surgical Association*. 2009;127:84-92.
21. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1992 Jun;10(6):904-11.
22. Glimelius B, Graf W, Hoffman K, Pahlman L, Sjoden PO, Wennberg A. General condition of asymptomatic patients with advanced colorectal cancer receiving palliative chemotherapy. A longitudinal study. *Acta Oncol*. 1992;31(6):645-51.
23. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1413-8.
24. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):60-5.
25. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3697-705.
26. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
27. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
28. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2040-8.
29. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2311-9.
30. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):663-71.
31. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
32. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.
33. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4706-13.
34. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):563-72.
35. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):672-80.
36. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, et al. Randomised trial of irinotecan

- versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1407-12.
37. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):807-14.
  38. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2059-69.
  39. Tsavaris N, Ziras N, Kosmas C, Giannakakis T, Gouveris P, Vadiaka M, et al. Two different schedules of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced colorectal carcinoma relapsing after a 5-fluorouracil and leucovorin combination. A randomized study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Dec;52(6):514-9.
  40. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, Rowland KM, Jr., Philip PA, Mitchell E, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 10;27(17):2848-54.
  41. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006 Jul;93(7):872-8.
  42. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2:S76-83.
  43. Adam R, Hoti E, Brecht LC. Evolution of neoadjuvant therapy for extended hepatic metastases--have we reached our (non-resectable) limit? *J Surg Oncol*. 2010 Dec 15;102(8):922-31.
  44. van der Pool AE, Damhuis RA, Ijzermans JN, de Wilt JH, Eggermont AM, Kranse R, et al. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer; a population-based series. *Colorectal Dis*. 2010 Dec 22.
  45. Davies JM, Goldberg RM. Optimum chemotherapy regimens for neoadjuvant therapy of hepatic colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2010 Dec 15;102(8):946-54.
  46. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309-18; discussion 18-21.
  47. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):183-91.
  48. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg*. 2007 Mar;142(3):269-76; discussion 77.
  49. Wieser M, Sauerland S, Arnold D, Schmiegel W, Reinacher-Schick A. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer*. 2010;10:309.
  50. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg*. 2008 Dec;143(12):1204-12.
  51. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2009 Jun;197(6):728-36.
  52. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg*. 2009 Mar;13(3):486-91.
  53. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal

- cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):493-508.
54. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg*. 2009 Jun;197(6):737-9.
  55. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1572-8.
  56. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1579-84.
  57. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1343-7.
  58. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1041-7.
  59. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):905-14.
  60. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1338-42.
  61. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):2938-47.
  62. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229-37.
  63. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4866-75.
  64. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3502-8.
  65. Garcia-Alfonso P, Munoz-Martin AJ, Alvarez-Suarez S, Jerez-Gilarranz Y, Riesco-Martinez M, Khosravi P, et al. Bevacizumab in combination with biweekly capecitabine and irinotecan, as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2010 Nov 9;103(10):1524-8.
  66. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Sep;11(9):845-52.
  67. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
  68. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002 Feb;38(3):349-58.
  69. Sobrero AF, Aschele C, Bertino JR. Fluorouracil in colorectal cancer--a tale of two drugs: implications for biochemical modulation. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):368-81.
  70. Sobrero AF, Aschele C, Guglielmi AP, Mori AM, Tixi LM, Bolli EA, et al. Schedule-selective biochemical modulation of 5-fluorouracil: a phase II study in advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 1995 Sep;1(9):955-60.
  71. Hoff PM, Pazdur R. UFT Plus Oral Leucovorin: A New Oral Treatment for Colorectal Cancer. *Oncologist*. 1998;3(3):155-64.

72. Twelves C, Boyer M, Findlay M, Cassidy J, Weitzel C, Barker C, et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2001 Mar;37(5):597-604.
73. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 1;19(21):4097-106.
74. Power DG, Lichtman SM. Chemotherapy for the elderly patient with colorectal cancer. *Cancer J*. 2010 May-Jun;16(3):241-52.
75. Sanoff HK, Bleiberg H, Goldberg RM. Managing older patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1891-7.
76. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4217-23.
77. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3385-90.
78. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5727-33.
79. Grothey A, Deschler B, Kroening H, Ridwelski K, Reichardt P, Kretzschmar A, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA+oxaliplatin (OXA) in advanced colorectal cancer. (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 21129aabstract 512.
80. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670-6.
81. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):798-805.
82. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, Marsili S, Sciandivasci A, Tassi R, et al. Neurotoxicity of FOLFOX-4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Jan;61(1):105-11.
83. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
84. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol*. 1998 Oct;9(10):1053-71.
85. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):394-400.
86. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial Thromboembolic Events in Patients with Metastatic Carcinoma Treated with Chemotherapy and Bevacizumab. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(16):1232-9.
87. Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD005392.
88. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab Beyond First Progression Is Associated With Prolonged Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Results From a

- Large Observational Cohort Study (BRiTE). *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5326-34.
89. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Balfour J, Bardelli A. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Oct 7;101(19):1308-24.
  90. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1757-65.
  91. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):98-9.
  92. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, Gambi V, Sarnataro CS, Gambacorta M, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 1;26(25):4217-9.
  93. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5705-12.
  94. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):337-45.
  95. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64.
  96. Maughan T, Cassidy J, Tabernero J. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer: a randomised superiority trial (MRC COIN). *Eur J Cancer*. 2009;7 (suppl):6LBA (abstr).
  97. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006 Oct;13(10):1271-80.
  98. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jan;12(1):165-92, xi.
  99. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2004 Jun;15(6):933-9.
  100. Vauthey JN, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol*. 2005 Dec;32(6 Suppl 9):S118-22.
  101. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases. *The Oncologist*. 2008;13(1):51-64.
  102. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*. 2001 Feb;88(2):165-75.
  103. Van Cutsem E, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May;20 Suppl 4:61-3.
  104. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg*. 2007 May;204(5):753-61; discussion 61-3.
  105. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant Chemotherapy After Potentially Curative Resection of Metastases From Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(30):4906-11.
  106. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009 Dec;20(12):1964-70.
  107. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant

- fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 1;24(31):4976-82.
108. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004 Dec;240(6):1052-61; discussion 61-4.
  109. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):2065-72.
  110. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, Strasberg S, Saltz L, Adam R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9073-8.
  111. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004 Oct;240(4):644-57; discussion 57-8.
  112. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3379-84.
  113. Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Nov;106(5):875-9.
  114. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kato A, et al. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer.* 1998 Jan 15;82(2):274-8.
  115. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jul;66(1):214-8; discussion 8-9.
  116. Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2000 Aug;70(2):380-3.
  117. Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg.* 2001 Jun;44(3):217-21.
  118. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest.* 2001 Apr;119(4):1069-72.
  119. Rena O, Casadio C, Viano F, Cristofori R, Ruffini E, Filosso PL, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 May;21(5):906-12.

## VII. 대장암진료권고안의 핵심질문 및 PICO\*

\*PICO: Population (P), Intervention /or indicator (I), Comparator (C), Outcome (O)

<b>[KQ 1-1, 2]</b>	<b>대장암의 병기 결정을 위해 어떤 영상 검사가 시행되어야 하는가?</b>
<b>[KQ 1-1]</b>	<p><b>P</b> : 대장암으로 수술 예정인 환자</p> <p><b>I</b> : 수술전 병기 결정을 위한 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영술의 영상 검사</p> <p><b>C</b> : 수술 소견 또는 수술후 병리소견</p> <p><b>O</b> : 수술 소견 또는 수술후 병리소견에서 수술전 영상 검사와의 일치도</p>
<b>[KQ 1-2]</b>	<p><b>P</b> : 직장암으로 수술 예정인 환자</p> <p><b>I</b> : 수술전 직장암의 국소병기 결정을 위한 골반 컴퓨터단층촬영/직장 자기공명영상/직장내 초음파 검사</p> <p><b>C</b> : 수술 소견 또는 수술후 병리소견</p> <p><b>O</b> : 수술 소견 또는 수술후 병리소견에서 수술전 영상 검사와의 일치도</p>
<b>[KQ 2]</b>	<b>대장암 환자에서 간 전이가 의심되는 경우 어떤 영상의학적 검사가 시행되어야 하는가?</b>
	<p><b>P</b> : 간 전이가 의심되는 대장암 환자</p> <p><b>I</b> : 간 전이를 발견하기 위한 여러 영상의학적 검사</p> <p><b>C</b> : 없음</p> <p><b>O</b> : 여러 영상의학적 검사에서의 간 전이의 진단율</p>
<b>[KQ 3]</b>	<b>대장암 환자에서 폐 전이 진단을 위해 어떤 영상의학적 검사가 시행되어야 하는가?</b>
	<p><b>P</b> : 대장암으로 진단된 환자</p> <p><b>I</b> : 흉부 컴퓨터단층촬영</p> <p><b>C</b> : 단순흉부촬영 검사</p> <p><b>O</b> : 폐 전이의 진단율</p>
<b>[KQ 4]</b>	<b>수술전 대장내시경검사에서 평가가 어려운 폐쇄성 대장암 환자의 경우, 근위부 대장 평가를 위해 어떤 영상의학적 검사가 시행되어야 하는가?</b>
	<p><b>P</b> : 수술전 대장내시경검사가 완전히 이루어지지 못한 폐쇄성 대장암 환자</p> <p><b>I</b> : 폐쇄성 대장암에서 근위부 대장의 동시성 또는 기타 병변의 진단을 위한 영상 검사</p> <p><b>C</b> : 없음</p> <p><b>O</b> : CT 대장조영술, 비루관장술, 양전자단층촬영술 등 근위부 병변의 진단율</p>

**[KQ 5]** 대장암 환자에서 간외 전이의 진단을 위해서 어떤 영상의학적 검사가 필요한가?

- P : 대장암으로 진단된 환자
- I : 양전자단층촬영술 검사
- C : 양전자단층촬영술 이외의 영상검사
- O : 영상검사에서 간외 전이의 진단을

**[KQ 6]** 결장암의 수술원칙 (e) 림프절의 평가는?

- P : 대장의 원발성 샘암종으로 외과적 절제를 받은 환자
- I : 림프절 절제 범위 및 개수
- C : 림프 절제 개수
- O : 수술후 무병생존율 및 생존율

**[KQ 7]** 결장암 환자에서 복강경을 이용한 근치적 절제술은 종양학적으로 안전한가?

- P : 결장암으로 수술을 받은 환자
- I : 결장암으로 복강경 수술을 받은 환자
- C : 결장암으로 개복 수술을 받은 환자
- O : 재발률 및 생존율 비교

**[KQ 8-1, 2]** 대장 점막하암 (cT1N0M0)의 내시경적 절제술 후 병리진단에서 완전 절제(절제면 음성)된 점막하암(샘암종)으로 진단된 경우 림프절 전이 가능성으로 추가적인 대장절제술을 고려해야 하는 고위험군은?

- P : 내시경적 절제술 후 병리진단에서 절제면 음성인 점막하암으로 진단된 환자
- I : 절제 후 검체의 병리 소견
- C : 없음
- O : 림프절 전이 위험도 예측

**[KQ 9]** 최종 병기 II, III기 결장암의 수술후 보조 항암화학요법의 역할은?

- P : 근치적 수술후 최종병기 II, III기 결장암 환자
- I : 근치적 수술후 보조 항암화학요법을 받은 환자
- C : 근치적 수술 치료만을 받은 환자
- O : 재발률 및 생존율

**[KQ 10]** 직장암 환자에서 전직장간절제술을 하여야 하는가?

- P : 직장암으로 수술을 받은 환자
- I : 전직장간절제술을 받은 환자
- C : 전직장간절제술을 받지 못한 환자
- O : 재발률 및 생존율

**[KQ 11-1, 2]** 직장암에서 경향문 국소절제술의 적응증 및 수술후 추가의 근치적 절제술의 적응증은?

- P : 직장암 수술을 받은 환자 중 병리학적(p) T1~2 직장암
- I : 국소절제술을 받은 환자
- C : 근치적절제술을 받은 환자
- O : 재발률 및 생존율 비교, 재발률과 생존율에 영향을 주는 인자

**[KQ 12- 1, 2, 3]** 수술후 항암화학방사선치료(postoperative chemoradiotherapy)의 적응증은?  
 수술전 항암화학방사선치료(preoperative chemoradiotherapy)의 적응증은?  
 직장암에서 방사선치료의 시기는?

- [KQ 12- 1]** P : 직장암 수술을 받은 환자  
 I : 직장암 수술후 방사선치료/ ± 항암화학요법을 받은 환자  
 C : 직장암의 수술 치료만 받은 환자  
 O : 국소재발률, 무병생존율 혹은 생존율
- [KQ 12- 2]** P : 직장암 환자  
 I : 직장암 수술전 방사선치료/ ± 항암화학요법의 치료 후 직장암 수술을 받은 환자  
 C : 직장암의 수술 치료만 받은 환자  
 O : 국소재발률, 무병생존율 혹은 생존율
- [KQ 12- 3]** P : 직장암 환자에서 수술과 방사선치료/± 항암화학요법의 치료를 받은 환자  
 I : 직장암 수술전 방사선치료/± 항암화학요법을 받은 환자  
 C : 직장암 수술후 방사선치료/± 항암화학요법을 받은 환자  
 O : 국소재발률, 무병생존율 혹은 생존율

**[KQ 13]** 병기 II기, III기 직장암의 수술후 보조 항암화학요법의 역할은?

- P : 직장암 수술을 받은 환자
- I : 직장암 수술전 또는 수술후 방사선치료/± 항암화학요법을 받은 환자에서 추가의 보조 항암요법의 치료를 받은 환자
- C : 추가의 보조 항암요법의 치료를 받지 않은 환자
- O : 재발률, 무병생존율 혹은 생존율

**[KQ 14]** 절제 대장암에서 측부 절제연 (radial margin) 음성 판정을 위한 안전 절제연 길이의 적용기준과 병리진단지 작성시의 표준 기재 방법은?

- P : 대장의 원발성 샘암종으로 외과적 절제를 시행 받은 환자
- I : 안전 측부 절제연 길이 기재
- C : 없음
- O : 수술후 국소 재발 위험도 예측

**[KQ 15-1, 2]** 수술전 항암화학방사선치료(또는 방사선 단독치료)를 받은 후 외과적 절제를 시행한 직장암 종에서 치료효과의 병리학적 판정 기준은?

- P: 직장의 원발성 샘암종으로 수술전 항암화학방사선치료를 받은 환자
- I: 치료 효과 및 잔존 암종에 대한 판정 등급 기준
- C: 없음
- O: 예후 예측

**[KQ 16]** 전이성 대장암 환자에서 상피세포성장인자수용체(EGFR)에 대한 표적치료 결정을 위하여 KRAS 유전자 검사가 필요한가?

- P: 전이성 대장암 환자 중 K-RAS 유전자 검사를 하고 표적 치료제를 사용한 환자
- I: K-RAS 야생형 유전자 환자
- C: K-RAS 돌연변이형 유전자 환자
- O: 표적 치료제 투여 후 생존기간

**[KQ 17]** 절제 불가능한 전이성 대장암에서의 항암화학요법의 효용성은?

- P: 근치적 절제 수술이 불가능한 전이성 대장암 환자
- I: 항암화학요법을 받은 전이성 대장암 환자
- C: 항암화학요법을 받지 않은 전이성 대장암 환자
- O: 생존기간

**[KQ 18-1, 2]** 전이성 대장암에서의 표적치료제의 병용 항암화학요법은?

- P: 전이성 대장암 환자
- I: 표적치료제 병용 항암화학요법을 받은 환자
- C: 항암화학요법을 받은 환자
- O: 무질병진행기간(progression free survival) / 생존기간

**[KQ 19]** 일차 완화 항암화학요법에 실패한 전이성 대장암에서 이차 완화 항암화학요법의 효용성은?

- P: 일차 완화 항암화학요법에 실패한 전이성 대장암 환자
- I: 이차 완화 항암화학요법을 받은 환자
- C: 이차 완화 항암화학요법을 받지 않은 환자
- O: 생존기간

## VIII. 대장암진료권고안의 핵심질문 및 개별 참고문헌

## [KQ 1] 핵심질문 1

## 1-1. 질문: 대장암의 병기 결정을 위해 어떤 영상 검사가 시행되어야 하는가?

**[KQ 1-1]** 대장암의 병기 결정을 위해 경정맥 조영증강 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영술 (IV contrast-enhanced abdomen and pelvis computed tomography)을 권고한다.

**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

**[KQ 1-2]** 직장암의 국소 병기 결정의 정확도를 높이기 위해 직장내 초음파 혹은 직장 자기공명영상을 권고한다.

**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

## 1-2. 논문 검색식

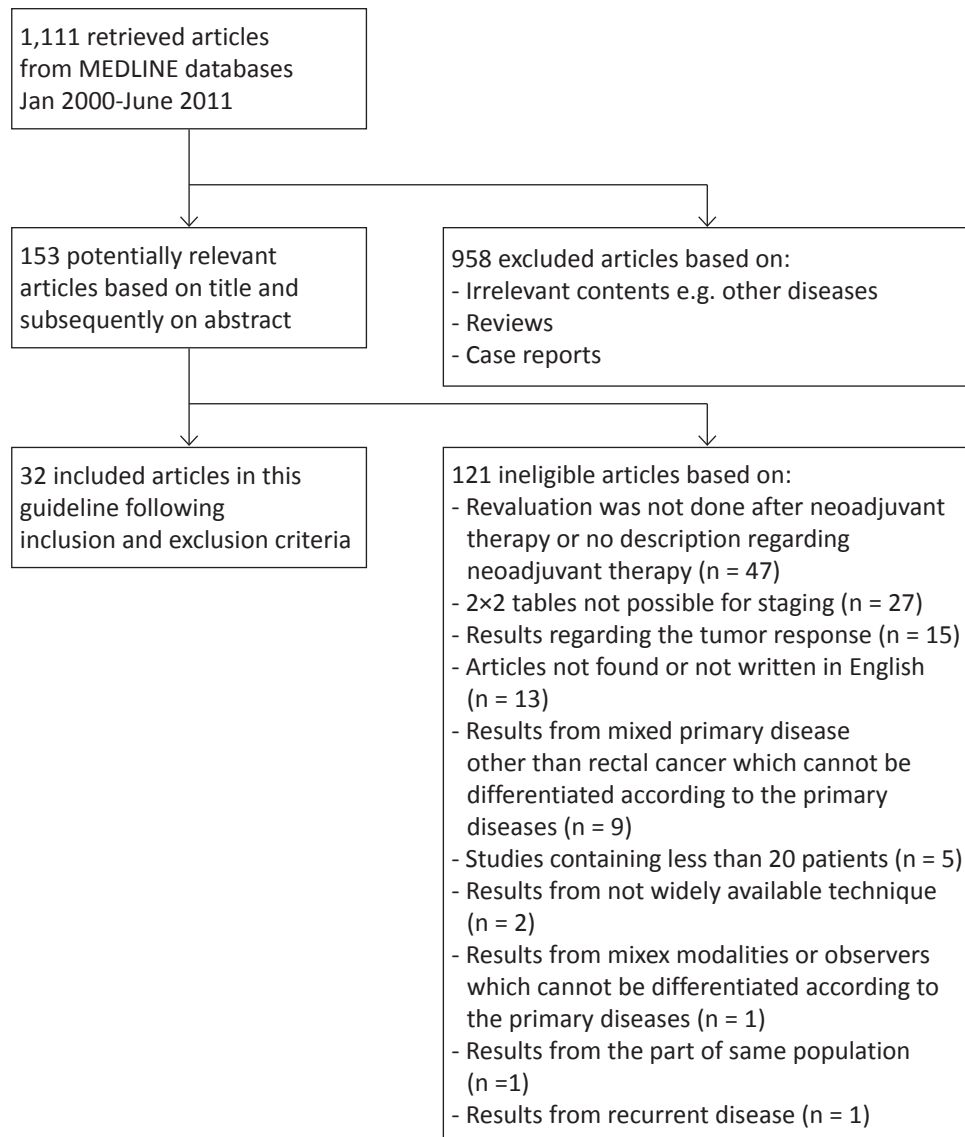
문헌 검색에 이용한 keyword는 아래 Table 1과 같다.

Table 1. Procedure used for MEDLINE to identify eligible clinical trials for answering KQ 1.

	Query No.	Search Terms
Patient	1	“Rectal neoplasms”[MeSH Terms] OR Rectal neoplasm[Text Word] OR (“rectal” [all fields] AND (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab]))
Intervention	2	(((((“Tomography, X-Ray Computed”[tw]) OR “Tomography, Spiral Computed”[tw] OR CT OR MDCT)) OR (“Tomography, X-Ray Computed”[Mesh:noexp]) OR “Tomography, Spiral Computed”[Mesh])) OR (“Magnetic Resonance Imaging”[Mesh:noexp]) OR MRI[tw] OR MR[tw] OR (“Endosonography”[Mesh:noexp] OR Endosonography[TW] OR EUS[TW] OR (endoscopic[TW] AND (US[TW] OR ultrasound[TW] OR ultrasonography[TW]))) OR (“Positron-Emission Tomography”[tw] OR PET[tw] OR PET-CT[tw] OR PET/CT[tw])) OR (“Positron-Emission Tomography”[Mesh]))
	3	(“Neoplasm Staging”[Mesh]) OR (Staging OR Stage)
	4	1 AND 2 AND 3

상기 방법을 이용하고, 고식적 컴퓨터단층촬영술이 주로 사용되었던 2000년 이전의 연구 결과는 제외하였을 때, 총 1,111개의 논문이 검색되었다. 이 논문들을 아래 Figure 1과 같은 inclusion 및 exclusion criteria를 적용하여, 최종적으로 32개의 논문을 선정하였다.

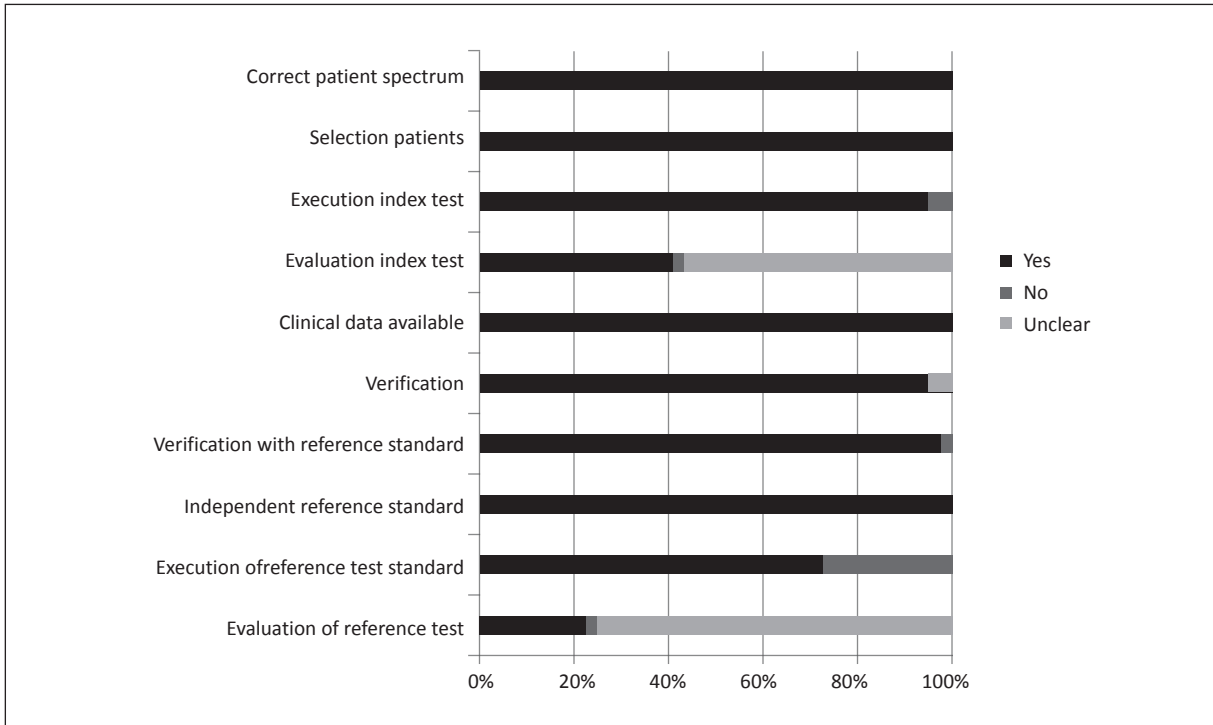
Figure 1. Flow chart of searching strategy for answering KQ 1



### 1-3. 문헌 평가

최종 선정된 32개의 논문의 연구 설계의 적정성을 평가하기 위해 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) 기법을 사용하였다.<sup>(1)</sup>

Figure 2. Chart shows study design characteristics based on the QUADAS tool



#### 1-4. 근거 수준과 권고 등급 결정을 위한 내용 및 근거

##### 1-4.1. 대장암

일반적인 복부 암에서와 같이, 국소 병기와 전이의 전반적인 평가를 위해, 정맥내 조영증강 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영술을 시행하기를 권고한다.<sup>(2)</sup> 최근의 메타분석 연구 결과에 따르면, 중앙 침범을 예측하는 컴퓨터단층촬영술의 민감도는 86% [95% 신뢰구간, 78~92%], 특이도는 78% [95% 신뢰구간, 71~84%]이며, 림프절 전이를 예측하는 컴퓨터단층촬영술의 민감도는 70% [95% 신뢰구간, 63~73%], 특이도는 78% [95% 신뢰구간, 73~82%]로 보고 되었다.<sup>(2)</sup>

##### 1-4.2. 직장암

일반적인 복부 암에서와 같이, 국소 병기 결정과 전이의 전반적인 평가를 위해, 정맥내 조영증강 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영술 IV contrast-enhanced abdomen and pelvis computed tomography를 시행하기를 권고한다.<sup>(2)</sup> 주변 침범여부의 정확한 파악이나, 국소 림프절 병기 결정을 위하여, 직장 자기공명영상 혹은 직장내 초음파를 시행하면 도움을 받을 수 있다.<sup>(3-6)</sup>

국소 침범 범위 T-stage의 평가에 있어, 컴퓨터단층촬영술, 특히 최근 널리 사용되고 있는 다검출기 컴퓨터단층촬영술 multidetector computed tomography을 사용한 연구 결과는 매우 제한적이거나, 한 연구 결과에 따르면, 컴퓨터단층촬영술은 T2 병기를 진단하는데 86%의 민감도와 76%의 특이도를 보였다.<sup>(7)</sup> 전반적으로 직장암의 국소 침범 범위 결정에 있어, 직장내 초음파와 자기공명영상은 컴퓨터단층촬영술보다 정확한 것으로 보고되어 있다.<sup>(5,6)</sup> 직장 내 초음파와 자기공명영상에서 T1 병기를 진단하는 민감도와 특이도는 각각 다음과 같다: 직장 내 초음파(민감도 78% [범위, 50~100%]; 특이도 97% [범위, 90~100%]); 자기공명영상 (민감도 40%, [범위, 18~100%]; 특이도 98% [범위, 96~100%]). 각각의 검사 방법에서 T2 병기를 진단하는 민감도와 특이도는 각각 다음과 같다: 직장 내 초음파(민감도 69% [범위,

22~86%]; 특이도 91 % [범위, 70~100%]); 자기공명영상 (민감도 67% [범위, 15~100%]; 특이도 77% [범위, 43~100%]). T3 병기에서는 각각의 검사 방법의 민감도와 특이도는 각각 다음과 같다: 직장 내 초음파(민감도 89% [범위, 53~97%]; 특이도 83% [범위, 40~94%]); 자기공명영상 (민감도 77% [범위, 44~100%]; 특이도 75% [범위, 45~100%]). T4 병기에서는 민감도와 특이도는 각각 다음과 같다: 직장내 초음파(민감도 88% [범위, 0~100%]; 특이도 99% [범위, 98~100%]); 자기공명영상(민감도 67% [범위, 0~100%]; 특이도 96% [범위, 91~99%]).<sup>(7-25)</sup>

직장 내 초음파는 조기 직장암에서 국소 침범 범위를 보는데 유용하며, 접근이 쉽고, 상대적으로 비용이 저렴하다. 직장 자기공명영상은 직장간막근막 mesorectal fascia와 같은 주변 연부 조직 해상도가 좋기 때문에 절제 범위를 예측하는 데 유용한 정보를 제공할 수 있다.<sup>(6, 26-29)</sup>

림프절 병기 결정에 대한 상기 검사 방법의 민감도와 특이도는 각각 다음과 같았다: 컴퓨터단층촬영술 (민감도 41% [범위, 12~83%]; 특이도 77% [범위, 64~89%]); 직장 내 초음파(민감도 64% [범위, 25~74%]; 특이도 74% [범위, 37~94%]); 자기공명영상(민감도 75% [범위, 46~92%] 특이도 74% [범위, 42~97%]).<sup>(5, 7-12, 16-18, 21, 23, 25, 27, 30)</sup>

### 1-5. 근거표 작성

직장암 환자에서 국소 병기 결정에 대한 연구 결과는, 주로 직장 내 초음파와 직장 자기공명영상이 많이 사용되고 있으며, 컴퓨터단층촬영술에 대한 연구 결과는 제한적이었다.<sup>(7-25)</sup>

림프절 병기 결정에 대한 평가에는 연구마다 다양한 기준을 적용하고 있었으나, 5mm를 기준으로 삼는 연구들이 많았다.<sup>(5, 7-12, 16-18, 21, 23, 25, 27, 30)</sup>

양전자단층촬영술-컴퓨터단층촬영술 PET-CT는 수술전 항암방사선 요법 이후 반응을 평가하는 데 유용한 것으로 알려져 있으나, 국소 병기 결정에 대한 연구 결과 제한적이었다.<sup>(31)</sup> 수술전 항암방사선 요법은 국소 병기 결정의 정확도에 영향을 미칠 수 있다.<sup>(9, 14, 30, 32-40)</sup>

32개 논문에서 제시된 결과의 영상의학 검사의 진단율을 정리한 근거표는 아래와 같다.

#### 1-5.1. 컴퓨터단층촬영술

##### (1) 국소 침범 범위

Kim 등이 31명의 수술전 항암방사선 요법을 받지 않은 환자를 대상으로 한 연구 결과에서 컴퓨터단층촬영술은 T2 병기를 진단하는데 86%(12/14)의 민감도와 76%(13/17)의 특이도를 보였다.<sup>(7)</sup>

##### (2) 림프절 병기 결정

###### A. 환자별 분석

Author	Pt No.	Study design	Criteria	TP	FN	FP	TN	Sensitivity (%)	Specificity(%)
Huh et al. <sup>(30)</sup>	71	Retrospective	3mm	9	7	14	41	56	75
Kim et al. <sup>(7)</sup>	26	Prospective	5mm	10	2	5	9	83	64
Arii et al. <sup>(21)</sup>	53	Prospective	7mm	3	23	3	24	12	89

###### B. 병변별 분석

Pommerri 등은 5mm를 기준으로, 항암 방사선요법을 받기 전 환자 50명을 대상으로 235개의 림프절을 분석하였을 때, 40%(47/117)의 민감도와 69%(81/118)의 특이도를 보였고, 항암 방사선 요법을 받은 후 환자 110명을 대상으로 667개의 림프절을 분석하여, 45%(93/207)의 민감도와 67%(153/460)의 특이도를 보였다.<sup>(41)</sup>

1-5.2. 직장내 초음파

(1) 횡암 방사선 요법 이전

Author	Pt no	Study design	Probe	T1		T2		T3		T4		N stage		
				Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Criteria	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Li et al. <sup>(8)</sup>	50	Retrospective	7.5MHz,	50	98	60	98	97	62	0	100	5mm	74	59
Beer-Gabel et al. <sup>(9)</sup>	35	Retrospective	10MHz	100	90	75	70	53	94	NA	NA	5mm	25	94
Halefoglu et al. <sup>(10)</sup>	34	Retrospective	7 or 10MHz	0	100	44	84	86	77	67	100	5mm	73	37
Maor et al. <sup>(11)</sup>	66	Retrospective	Unclear	55	98	86	91	95	92	100	98	unclear	43	87
Hsieh et al. <sup>(12)</sup>	67	Retrospective	7 or 10MHz	100	100	85	95	93	92	100	100	unclear	70	77
Matsuok et al. <sup>(13)</sup>	40	Retrospective	Unclear	NA	NA	22	100	91	40	NA	NA	Morphology	67	67

(2) 횡암 방사선 요법 이후

Author	Pt no	Study design	Probe	T1		T2		T3		T4		N stage		
				Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Criteria	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Beer-Gabel et al. <sup>(9)</sup>	23	Retrospective	10MHz	33	95	83	65	71	100	NA	NA	5mm	60	100
Radovanovic et al. <sup>(22)</sup>	44	Retrospective	7.5MHz	29	100	73	85	88	68	100	100	5mm	55	70
Huh et al. <sup>(30)</sup>	51	Retrospective	7.5 or 10 MHz	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5mm	50	81

1-5.3. 직장 자기공명영상

(1) 횡암 방사선 요법 이전

Author	Pt no	Study design	Field strength	T1		T2		T3		T4		N stage		Remark
				Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Criteria	Sensitivity (%)	
Sani et al. <sup>(14)</sup>	30	Prospective	1.5T	NA	83	100	71	86	100	85	100	NA	NA	NA
Koh et al. <sup>(15)</sup>	25	Prospective	1.5T	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5mm	70	84
Kim et al. <sup>(16)</sup>	109	Retrospective	3T	31	96	80	76	80	57	93	Morphology	81	74	Per-lesion
Akasu et al. <sup>(17)</sup>	104	Retrospective	1.5T	75	99	96	96	78	100	99	5mm	83	64	Per-patient
Kim et al. <sup>(18)</sup>	66	Prospective	1.5T	13	100	78	95	82	NA	NA	NA	69	93	Per-patient

Author	Pt no	Study design	Field strength	T1		T2		T3		T4		N stage			Remark
				Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Criteria	Sensitivity (%)	Specificity (%)	
Kim et al. <sup>(7)</sup>	42	Retrospective	3T	NA	NA	NA	NA	87	83	NA	NA	81	90	8mm	Per-patient
Halefoglu, et al. <sup>(10)</sup>	34	Retrospective	1.5T	100	100	56	84	86	69	100	94	87	42	5mm	Per-patient
Futterer et al. <sup>(19)</sup>	22	Retrospective	3T	NA	NA	100	67	83	90	NA	NA	NA	NA	NA	
Kim et al. <sup>(7)</sup>	31	Prospective	3T	NA	NA	100	88	94	93	NA	NA	92	86	Morphology	Per-patient
Rao et al. <sup>(20)</sup>	67	Retrospective	1.0T	NA	NA	70	98	90	76	100	91	NA	NA	NA	
Arii et al. <sup>(21)</sup>	53	Prospective	1.5T	100	100	15	88	85	45	100	92	46	81	7mm	Per-patient
Kim et al. <sup>(22)</sup>	35	Retrospective	3T	88	100	100	89	90	100	NA	NA	83	97	Morphology	Per-lesion
Ferri et al. <sup>(23)</sup>	33	Retrospective	1.5T	NA	NA	NA	NA	100	73	NA	NA	90	42	5mm	Per-patient
MERCURY study <sup>(24)</sup>	311	Prospective	1.5T	18	98	54	67	63	65	36	98	NA	NA	NA	
Chiesura-Corona et al. <sup>(25)</sup>	88	Retrospective	1.5T	NA	NA	94	43	44	95	0	97	60	94	5mm	Per-patient

(2) 항암 방사선 요법 이후

Author	Pt no	Study design	Field strength	T1		T2		T3		T4		N stage			Remark
				Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Criteria	Sensitivity (%)	Specificity (%)	
Sani et al. <sup>(14)</sup>	30	Prospective	3T	NA	NA	100	80	100	92	33	100				
Engelen et al. <sup>(33)</sup>	79	Prospective	1.0/1.5T	NA	NA	46	95	95	46			67	84	Not clear	Per-patient
Lahaye et al. <sup>(34)</sup>	67	Prospective	1.0/1.5T	NA	NA	42	98	NA	NA	NA	NA	45	82	LA, 4.8	Per-lesion
Suppiah et al. <sup>(35)</sup>	49	Retrospective	1.5T	17	88	40	77	50	59	100	88	82	68	Not clear	Per-patient
Kulkarni et al. <sup>(36)</sup>	80	Retrospective	1.0T	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	22	95	10mm	Per-patient
Koh et al. <sup>(37)</sup>	25	Retrospective	1.5T	75	88	25	90	83	85	100	100	67	95	Morphology	Per-patient
Torkzad et al. <sup>(38)</sup>	25	Retrospective	1.5T	33	96	43	72	69	75	100	96	NA	NA	NA	
Maretto et al. <sup>(39)</sup>	30	Retrospective	1.5T	NA	NA	45	79	60	73	100	69	NA	NA	NA	
Chen et al. <sup>(40)</sup>	50	Retrospective	1.5T	27	86	62	84	69	59	75	97	67	68	5mm	Per-patient

### 1-6. 메타분석

본 가이드라인에서는 Meta-Disc version 1.4를 이용하여 직장암의 국소 병기 결정에서 컴퓨터단층촬영영상, 직장내 초음파 검사, 직장 자기 공명 영상에 대한 민감도와 특이도를 구하였다. 컴퓨터단층촬영영상에서 국소 침범 범위에 대한 정보는 제한적이어서 메타분석을 할 수 없었다. 나머지 항목에 관한 민감도와 특이도는 다음 표와 같다.

	T1		T2		T3		T4		N stage	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
CT	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41 (28-55)%	77 (67-85)%
EUS	PreCCRT	78 (58-91)% 97 (94-99)%	69 (57-79)% 91 (86-95)%	89 (84-94)% 83 (75-89)%	88 (47-100)% 99 (97-100)%	89 (84-94)% 83 (75-89)%	88 (47-100)% 99 (97-100)%	64 (55-73)% 74 (67-81)%	64 (55-73)% 74 (67-81)%	64 (55-73)% 74 (67-81)%
	PostCCRT	30 (10-65)% 98 (91-100)%	77 (50-93)% 78 (64-89)%	82 (67-93)% 79 (59-92)%	79 (59-92)% 75 (71-79)%	NA NA	NA NA	NA 96 (94-97)%	53 (34-72)% 75 (69-80)%	81 (71-88)% 74 (68-79)%
MR	PreCCRT	40 (29-52)% 98 (97-99)%	67 (60-73)% 77 (74-80)%	77 (74-81)% 86 (81-91)%	67 (60-73)% 77 (74-80)%	77 (74-81)% 63 (55-71)%	67 (60-73)% 79 (49-95)%	67 (60-73)% 92 (88-95)%	75 (69-80)% 57 (43-69)%	74 (68-79)% 83 (77-88)%
	PostCCRT	37 (21-56)% 89 (82-94)%	48 (39-58)% 86 (81-91)%	74 (65-81)% 63 (55-71)%	74 (65-81)% 63 (55-71)%	74 (65-81)% 63 (55-71)%	74 (65-81)% 63 (55-71)%	74 (65-81)% 63 (55-71)%	74 (65-81)% 63 (55-71)%	74 (65-81)% 63 (55-71)%

「참고문헌」 [KQ 1]

1. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003 Nov 10;3:25.
2. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, Tekkis PP, Darzi A, A'Hern R, et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2010 Sep;65(9):708-19.
3. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002 Sep;31(3):827-39.
4. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol*. 2008;47(1):20-31.
5. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. 2004 Sep;232(3):773-83.
6. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol*. 2007 Feb;17(2):379-89.
7. Kim SH, Lee JM, Lee MW, Kim GH, Han JK, Choi BI. Diagnostic accuracy of 3.0-Tesla rectal magnetic resonance imaging in preoperative local staging of primary rectal cancer. *Invest Radiol*. 2008 Aug;43(8):587-93.
8. Li JC, Liu SY, Lo AW, Hon SS, Ng SS, Lee JF, et al. The learning curve for endorectal ultrasonography in rectal cancer staging. *Surg Endosc*. 2010 Dec;24(12):3054-9.
9. Beer-Gabel M, Assouline Y, Zmora O, Venturero M, Bar-Meir S, Avidan B. A new rectal ultrasonographic method for the staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009 Aug;52(8):1475-80.
10. Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 14;14(22):3504-10.
11. Maor Y, Nadler M, Barshack I, Zmora O, Koller M, Kundel Y, et al. Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: diagnostic value before and following chemoradiation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Feb;21(2):454-8.
12. Hsieh PS, Changchien CR, Chen JS, Tang R, Chiang JM, Yeh CY, et al. Comparing results of preoperative staging of rectal tumor using endorectal ultrasonography and histopathology. *Chang Gung Med J*. 2003 Jul;26(7):474-8.
13. Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, Sugiyama M, Takahara T, Hachiya J, et al. Preoperative staging by multidetector-row computed tomography in patients with rectal carcinoma. *Am J Surg*. 2002 Aug;184(2):131-5.
14. Sani F, Foresti M, Parmiggiani A, D'Andrea V, Manenti A, Amorotti C, et al. 3-T MRI with phased-array surface coil in the local staging of rectal cancer. *Radiol Med*. 2011 Apr;116(3):375-88.
15. Koh DM, George C, Temple L, Collins DJ, Toomey P, Raja A, et al. Diagnostic accuracy of nodal enhancement pattern of rectal cancer at MRI enhanced with ultrasmall superparamagnetic iron oxide: findings in pathologically matched mesorectal lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Jun;194(6):W505-13.
16. Kim H, Lim JS, Choi JY, Park J, Chung YE, Kim MJ, et al. Rectal cancer: comparison of accuracy of local-regional staging with two- and three-dimensional preoperative 3-T MR imaging. *Radiology*. 2010 Feb;254(2):485-92.
17. Akasu T, Iinuma G, Takawa M, Yamamoto S, Muramatsu Y, Moriyama N. Accuracy of high-resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 Oct;16(10):2787-94.
18. Kim YW, Cha SW, Pyo J, Kim NK, Min BS, Kim MJ, et al. Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study. *World J Surg*. 2009 Sep;33(9):1952-60.
19. Futterer JJ, Yakar D, Strijk SP, Barentsz JO. Preoperative 3T MR imaging of rectal cancer: local staging accuracy using a two-dimensional and three-dimensional T2-weighted turbo spin echo sequence. *Eur J Radiol*. 2008 Jan;65(1):66-71.

20. Rao SX, Zeng MS, Xu JM, Qin XY, Chen CZ, Li RC, et al. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug 14;13(30):4141-6.
21. Arii K, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, Tominaga T, et al. Preoperative evaluation of pelvic lateral lymph node of patients with lower rectal cancer: comparison study of MR imaging and CT in 53 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Sep;391(5):449-54.
22. Kim CK, Kim SH, Chun HK, Lee WY, Yun SH, Song SY, et al. Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2006 May;16(5):972-80.
23. Ferri M, Laghi A, Mingazzini P, Iafrate F, Meli L, Ricci F, et al. Pre-operative assessment of extramural invasion and sphincter involvement in rectal cancer by magnetic resonance imaging with phased-array coil. *Colorectal Dis.* 2005 Jul;7(4):387-93.
24. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology.* 2007 Apr;243(1):132-9.
25. Chiesura-Corona M, Muzzio PC, Giust G, Zuliani M, Pucciarelli S, Toppan P. Rectal cancer: CT local staging with histopathologic correlation. *Abdom Imaging.* 2001 Mar-Apr;26(2):134-8.
26. Beets-Tan RG, Vliegen RF, Beets GL. Magnetic resonance imaging of rectal cancer: what radiation oncologists need to know. *Front Radiat Ther Oncol.* 2004;38:1-12.
27. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJ, van Engelshoven JM, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR.* 2005 Aug;26(4):259-68.
28. Radcliffe A, Brown G. Will MRI provide maps of lines of excision for rectal cancer? *Lancet.* 2001 Feb 17;357(9255):495-6.
29. Hunerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors - Preliminary results. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.* 2000 Nov;14(11):1005-9.
30. Huh JW, Park YA, Jung EJ, Lee KY, Sohn SK. Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *J Am Coll Surg.* 2008 Jul;207(1):7-12.
31. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, van der Graaf WT, Oyen WJ. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:43S-54S.
32. Radovanovic Z, Breberina M, Petrovic T, Golubovic A, Radovanovic D. Accuracy of endorectal ultrasonography in staging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Surg Endosc.* 2008 Nov;22(11):2412-5.
33. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, Lammering G, Jansen RL, van Dam RM, et al. MRI after chemoradiotherapy of rectal cancer: a useful tool to select patients for local excision. *Dis Colon Rectum.* 2010 Jul;53(7):979-86.
34. Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SM, Kessels AG, de Bruine AP, Kwee HW, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? *Radiology.* 2009 Jul;252(1):81-91.
35. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, Garimella V, Cast J, Hartley JE, et al. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2009 Mar;11(3):249-53.
36. Kulkarni T, Gollins S, Maw A, Hobson P, Byrne R, Widdowson D. Magnetic resonance imaging in rectal cancer downstaged using neoadjuvant chemoradiation: accuracy of prediction of tumour stage and circumferential resection margin status. *Colorectal Dis.* 2008 Jun;10(5):479-89.
37. 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 Jun 1;71(2):456-61.

38. Torkzad MR, Lindholm J, Martling A, Cedermark B, Glimelius B, Blomqvist L. MRI after preoperative radiotherapy for rectal cancer; correlation with histopathology and the role of volumetry. *Eur Radiol.* 2007 Jun;17(6):1566-73.
39. Maretto I, Pomerri F, Pucciarelli S, Mescoli C, Belluco E, Burzi S, et al. The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):455-61.
40. 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 Apr;48(4):722-8.
41. Pomerri F, Maretto I, Pucciarelli S, Rugge M, Burzi S, Zandona M, et al. Prediction of rectal lymph node metastasis by pelvic computed tomography measurement. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Feb;35(2):168-73.

**[KQ 2] 핵심질문 2**

**2-1. 질문: 대장암 환자에서 간 전이가 의심되는 경우 어떤 영상의학적 검사가 시행되어야 하는가?**

**[KQ 2]** 간에 국한된 전이가 의심되거나 간 절제술을 고려한다면, 조영증강 간 자기공명영상(liver MRI) 검사를 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

**[KQ 2]** 대장암 환자에서 전이가 의심되는 경우, 근치적 치료의 결정을 위해 양전자방출단층촬영을 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

**2-2. 논문 검색식**

본 진료권고안에서는 위 핵심질문에 대한 근거표를 작성하기 위해 2010년 Radiology저널에 발표된 meta-analysis를 backbone으로 이용하였으며,<sup>(1)</sup> 2010년의 meta-analysis는 1990년 1월부터 2009년 12월까지 발표된 논문을 대상으로 하였으므로, 그 이후 발표된 논문에 대해 Pubmed를 이용하여 문헌 검색 및 평가를 하여 첨가하는 방식을 이용하였다.

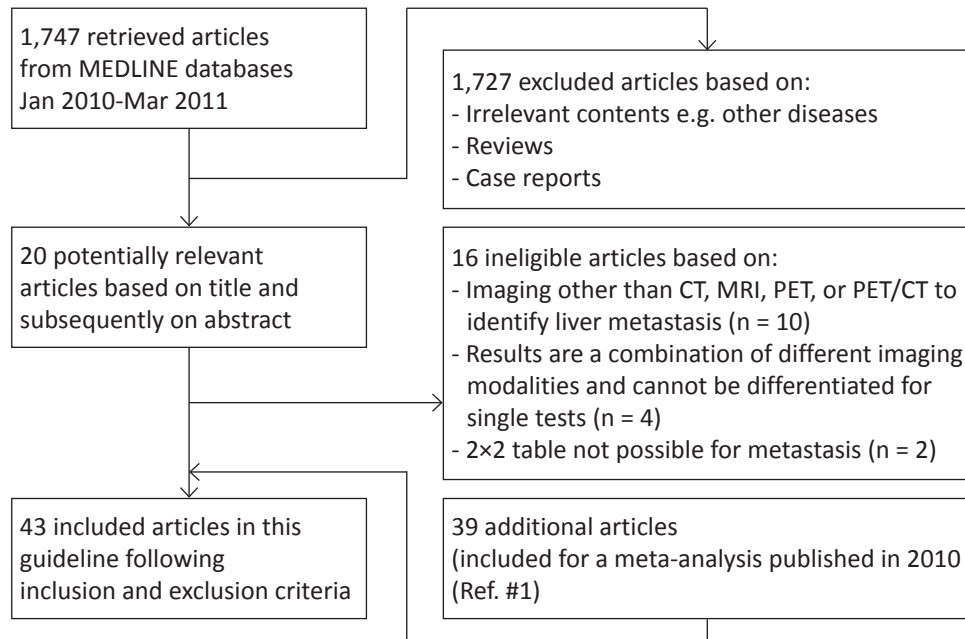
문헌 검색에 이용한 keyword는 아래 Table 1과 같다.

Table 1. Procedure used for MEDLINE to identify eligible clinical trials for answering KQ 2-1

	Query No.	Search Terms
Patient	1	"Colorectal neoplasms"[MeSH terms]) AND ("liver neoplasms" [MeSH terms] OR "neoplasm metastasis"[MeSH terms]) OR ("colon" [all fields] OR "rectal" [all fields] OR "colorectal" [all fields]) AND ("liver" [all fields] OR "hepatic" [all fields]) AND ("neoplasm metastasis"[MeSH terms] OR "neoplasm"[all fields] OR "metastases"[all fields])
Intervention	2	"X-ray" [all fields]) OR ("computed" [all fields]) OR ("tomography" [all fields]) OR ("magnetic" [all fields]) OR ("resonance" [all fields]) OR ("imaging" [all fields]) OR ("emission" [all fields]) OR ("positron" [all fields]) OR ("FDG-PET/CT" [all fields]) OR ("MR imaging" [all fields]) OR ("CT" [all fields]) OR ("PET" [all fields])
	3	1 AND 2
	4	Limits: Publication data from January 2010 to March 2011; humans

상기 방법을 이용하였을 때, 총 1,747개의 논문이 검색되었다. 이 논문들을 아래와 Figure 3과 같은 inclusion 및 exclusion criteria를 적용하여, 최종적으로 43개의 논문을 선정하였다.<sup>(2-44)</sup>

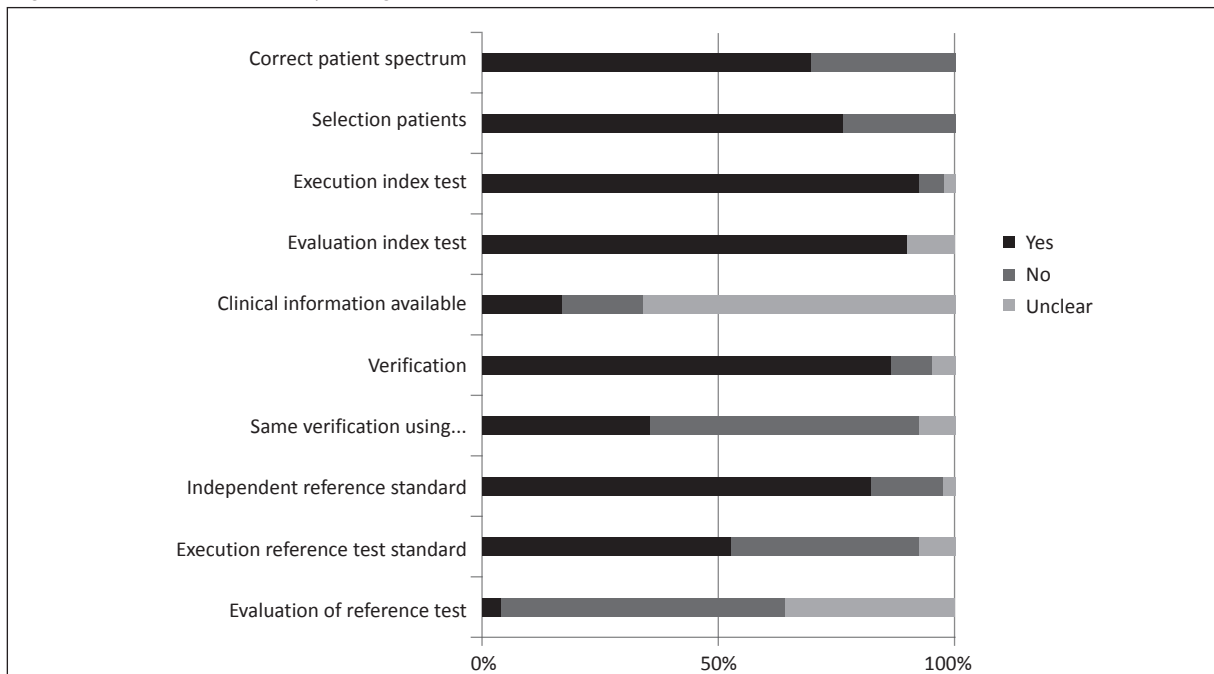
Figure 1. Flow chart of searching strategy for answering KQ 2



### 2-3. 문헌 평가

최종 선정된 43개 논문의 연구 설계의 적정성을 평가하기 위해 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) 기법을 사용하였다.<sup>(45)</sup> 연구들간에 study design에 상당한 변이가 있었는데, 특히 환자 selection criteria 기술, 임상데이터 적용, 및 reference standard에 관한 기술 등에서 불균질한 결과를 보였다. 43개 논문의 QUADAS 결과를 Figure 4에 요약, 제시하였다.

Figure 2. Chart shows study design characteristics based on the QUADAS tool



## 2-4. 근거 수준과 권고 등급 결정을 위한 내용 및 근거

간으로의 전이는 진단 당시 14.5%에서 발견될 정도로 그 빈도가 높다. 따라서 직장결장암 환자에서 간 전이의 정확한 진단은 매우 중요하다.<sup>(46)</sup>

상기 핵심질문에 대한 근거를 제시하기 위해 문헌 검색 및 문헌 평가로 43개의 논문을 선정하고, 메타분석을 시행하였다. 그 결과 전체 병변을 대상으로 할 경우 컴퓨터단층촬영영상의 병변별 민감도 per-lesion sensitivity는 74% [범위, 49~89%]<sup>(3-5, 8-9, 13-16, 18-20, 22, 24, 26-27, 30-32, 34, 37-38)</sup>였고, 비조영증강 자기공명영상은 77% [범위, 50~99%], 가돌리늄 조영증강 자기공명영상은 84% [범위, 43~96%],<sup>(2-4, 8, 10, 17-20, 23-24, 27, 33, 35, 38, 41-44)</sup> 양전자단층촬영영상이나 양전자단층촬영영상-컴퓨터단층촬영영상은 75% [범위, 54~96%]를 보여,<sup>(16, 20, 22, 27-28, 30-31, 38, 43)</sup> 가돌리늄 조영증강 자기공명영상이 가장 높은 병변별 민감도를 보였다.

환자별 분석에서는 컴퓨터단층촬영영상이 환자별 민감도 82% [범위, 45~98%], 특이도 95% [범위, 33~99%]였고,<sup>(3, 7, 12, 18, 21, 24, 27, 29, 36, 38-40)</sup> 비조영증강 자기공명영상은 민감도 72% [범위, 58~98%], 특이도 98% [범위, 50~99%]였고, 가돌리늄 조영증강 자기공명영상은 민감도 84% [범위, 83~84%], 특이도 91% [범위, 90~98%]였으며,<sup>(3, 18, 24-25, 27, 38, 43)</sup> 양전자단층촬영영상이나 양전자단층촬영영상-컴퓨터단층촬영영상은 민감도 95% [범위, 82~99%], 특이도 96% [범위, 50~99%]<sup>(6-7, 11-12, 21, 27, 36, 38, 43)</sup>를 보여, 양전자단층촬영영상이 가장 민감한 검사방법이었음을 알 수 있다.

상기 메타분석 결과를 고려할 때, 간 전이 진단에서 가돌리늄 조영증강 자기공명영상은 작은 전이 병소를 발견하는데 높은 민감도를 보이며, 불확실한 병소의 특성화에도 도움이 된다.<sup>(1, 47)</sup> 해부학적 영상 검사 (컴퓨터단층촬영영상이나 자기공명영상)에서 수술적 절제가 가능한 전이 병소가 있는 경우에는 양전자단층촬영영상이나 양전자단층촬영영상-컴퓨터단층촬영영상을 시행하여, 이전 검사에서 인식하지 못한 전이 병소가 있는지 확인하는 것이 도움이 될 수 있다.

## 2-5. 근거표 작성

직장결장암 환자에서 간 전이의 진단에 초음파, 컴퓨터단층촬영영상, 자기공명영상, 양전자단층촬영영상이나 양전자단층촬영영상-컴퓨터단층촬영영상이 사용되고 있으며, 이 중 어느 것이 진단 정확도가 높은지에 대해서는 많은 연구들이 진행되어 왔지만 대부분이 후향적 관찰연구들이고, 각 연구 대상 및 방법 간의 이질성으로 인해 비교 분석에 많은 어려움이 있다. 43개 논문에서 제시된 결과의 영상의학 검사의 진단율을 정리한 근거표는 아래 Tables 2-10와 같다.

Table 2. Diagnostic Values of CT on a Per-Lesion Basis

Study	CT Scanner	Imaging Phase	TP	FN	FP	Sensitivity (%)	Remarks
Strotzer et al. <sup>(3)</sup>	SDCT	AP/PP	26	27	1	49.1	
Lencioni et al. <sup>(4)</sup>	SDCT	AP/PP	21	15	0	58.3	
Valls et al. <sup>(5)</sup>	SDCT	PP	38	12	4	76.0	
Ward et al. <sup>(8)</sup>	SDCT	AP/PP	60	22		73.5	Observers 1~3 평균
Schmidt et al. <sup>(9)</sup>	SDCT	AP/PP	26	23		53.1	
Baulieu et al. <sup>(13)</sup>	SDCT	Unknown	30	0	1	100.0	
Valls et al. <sup>(14)</sup>	SDCT	PP	247	43	10	85.2	
Haider et al. <sup>(15)*</sup>	MDCT	PP	15	10		61.3	Observers 1~3 평균
Ruers et al. <sup>(16)</sup>	SDCT	PP	53	13		80.3	
Bartolozzi et al. <sup>(18)</sup>	Unknown	Unknown	91	37		71.1	
Bhattacharjya et al. <sup>(19)</sup>	Unknown	AP/PP	176	65		73.0	
Böhm et al. <sup>(20)</sup>	MDCT	Unknown	64	9	1	87.7	
Truant et al. <sup>(22)</sup>	Unknown	AP/PP	78	21	3	78.8	
Regge et al. <sup>(24)</sup>	SDCT	AP/PP/DP	137	54	26	71.7	
Schwartz et al. <sup>(26)</sup>	MDCT	PP	97	30	63	76.4	Score 2-4

Huguet et al. <sup>(31)</sup>	MDCT	AP/PP	47	20		70.1	
Lubezky et al. <sup>(30)</sup>	MDCT	Unknown	28	4	1	87.5	FDG PET/CT is used for CT
Rappeport et al. <sup>(27)</sup>	MDCT	AP/PP	63	8		88.7	FDG PET/CT is used for CT
Fioole et al. <sup>(34)</sup>	MDCT	AP/PP/DP	84	53	15	61.3	Score >3
Meijerink et al. <sup>(32)</sup>	MDCT	AP/PP/DP	29	8	5	78.4	
Motosugi et al. <sup>(37)</sup>	MDCT	AP/PP/DP	46	30	10	61.0	Observers 1~3 평균
Mainenti et al. <sup>(38)</sup>	MDCT	Unknown	11	5	7	68.8	

\* 2.5mm collimation data were used. TP=true-positive, FN=false-negative, FP=false-positive, SDCT=single-detector CT, MDCT=multi-detector CT, AP=arterial phase, PP=portal phase, DP=delayed phase

Table 3. Diagnostic Values of MR Imaging on a Per-Lesion Basis for all lesions

Study	Contrast Agent	Sequence*	TP	FN	FP	Sensitivity (%)	Remarks
Soyer et al. <sup>(2)</sup>	Unenhanced	T2W SE; TE, 50-60 msec	28	9	0	75.7	
	Gadolinium		16	21	0	43.2	
Strotzer et al. <sup>(3)</sup>	Unenhanced	T1W GRE and T2*W GRE	34	19	1	64.2	
	SPIO		38	15	3	71.7	
Lencioni et al. <sup>(4)</sup>	Unenhanced		19	17	0	52.8	
	SPIO		30	6	0	83.3	
Ward et al. <sup>(8)</sup>	SPIO		65	16		80.2	Observers 1~4 평균
Ward et al. <sup>(10)</sup>	Unenhanced	Fast SE	64	65		49.6	
	SPIO	Long TR/short TE	89	40		69.0	
Ward et al. <sup>(17)</sup>	Unenhanced	GRE; TE, 15 msec	88	13		87.1	Observers 1~3 평균
	SPIO	T2W fast SE	73	38		65.8	Observers 1~3 평균
Bartolozzi et al. <sup>(18)</sup>	Unenhanced		92	36		71.9	
	Mn-DPDP		115	13		89.8	
Bhattacharja et al. <sup>(19)</sup>	Gadolinium		154	34		81.9	
Böhm et al. <sup>(20)</sup>	Gadolinium		42	4	0	91.3	
Kim et al. <sup>(23)</sup>	Mn-DPDP		27	6		81.8	
	SPIO		8	2		80.0	
Regge et al. <sup>(24)</sup>	Unenhanced		143	48	6	74.9	
	Mn-DPDP		158	33	7	82.7	
Rappeport et al. <sup>(27)</sup>	SPIO		58	13		81.7	
Coenegrachts et al. <sup>(35)</sup>	SPIO		63	7		90.0	
	Unenhanced	DWI SS SE EPI (b = 0)	69	1		98.6	
Koh et al. <sup>(33)</sup>	Unenhanced	DWI (b = 0, 150, 500)	65	18	3	78.3	Observers 1&2 평균
	Mn-DPDP		68	16	4	81.0	Observers 1&2 평균
Coenegrachts et al. <sup>(43)</sup>	Unenhanced	DWI SE EPI	77	0		100.0	
	SPIO		69	8		89.6	
Coenegrachts et al. <sup>(42)</sup>	Unenhanced	RT FS T2W turbo SE	78	1	0	98.7	
Motosugi et al. <sup>(37)</sup>	SPIO		46	30	4	60.5	
Mainenti et al. <sup>(38)</sup>	Gadolinium		13	3	0	81.3	
	SPIO		13	3	1	81.3	
Choi et al. <sup>(44)*</sup>	Gadolinium <sup>†</sup>		76	3	3	96.2	
Kim et al. <sup>(41)</sup>	Gadolinium <sup>†</sup>		75	5	2	93.8	
	SPIO		71	9	2	88.8	

\* Results of clinical MRI interpretation were used. †Hepatocyte-specific gadolinium chelates were used. TP=true-positive, FN=false-negative, FP=false-positive, T2W=T2-weighted, SE=spin echo, TE=echo time, SPIO=superparamagnetic iron oxide, T1W=T1-weighted, GRE=gradient echo, TR=relaxation time, Mn-DPDP=Mangafodipir trisodium, DWI=diffusion-weighted image, EPI=echo planar image, RT=respiratory-triggered, FS=fat-saturated

Table 4. Diagnostic Values of FDG PET and FDG PET/CT on a Per-Lesion Basis

Study	Modality	TP	FN	FP	Sensitivity (%)
Ruers et al. <sup>(16)</sup>	FDG PET	43	23	...	65.2
Böhm et al. <sup>(20)</sup>	FDG PET	69	4	1	94.5
Truant et al. <sup>(22)</sup>	FDG PET	78	21	1	78.8
Huguet et al. <sup>(31)</sup>	FDG PET	64	3	...	95.5
Lubezky et al. <sup>(30)*</sup>	FDG PET	29	2	2	93.5
Nahas et al. <sup>(28)</sup>	FDG PET	5	2	86	71.4
Rappeport et al. <sup>(27)*</sup>	FDG PET	38	33	...	53.5
Coenegrachts et al. <sup>(43)*</sup>	FDG PET	47	30	0	61
Rappeport et al. <sup>(27)</sup>	FDG PET/CT	47	24	...	66.2
Mainenti et al. <sup>(38)</sup>	FDG PET/CT	11	5	1	68.8

\* FDG PET/CT was used for FDG PET. TP=true-positive, FN=false-negative, FP=false-positive

Table 5. Diagnostic Values of CT for Lesions &lt;10mm and Lesions ≥10mm on a Per-Lesion Basis

Study	Lesions <10mm			Lesions ≥10mm		
	TP	FN	Sensitivity (%)	TP	FN	Sensitivity (%)
Lencioni et al. <sup>(4)</sup>	2	7	22.2	19	8	70.4
Ruers et al. <sup>(16)</sup>	14	8	63.6	39	5	88.6
Bartolozzi et al. <sup>(18)</sup>	18	29	38.3	73	3	96.1
Bhattacharjya et al. <sup>(19)</sup>	22	20	52.4	154	50	75.5
Regge et al. <sup>(24)</sup>	31	34	47.7	106	20	84.1
Rappeport et al. <sup>(27)</sup>	13	6	68.4	50	2	96.2
Mainenti et al. <sup>(38)</sup>	5	3	62.5	6	2	75

TP=true-positive, FN=false-negative

Table 6. Diagnostic Values of MR Imaging for Lesions &lt;10mm and Lesions ≥10mm on a Per-Lesion Basis

Study	Contrast Agent	Lesions <10mm			Lesions ≥10mm		
		TP	FN	Sensitivity (%)	TP	FN	Sensitivity (%)
Soyer et al. <sup>(2)</sup>	Unenhanced	2	4	33.3	26	5	83.9
	Gadolinium	0	6	0.0	16	15	51.6
Lencioni et al. <sup>(4)†</sup>	Unenhanced	1	8	11.1	18	9	66.7
	SPIO	5	4	55.6	25	2	92.6
Ward et al. <sup>(10)</sup>	Unenhanced	7	42	14.3	57	23	71.3
	SPIO	14	35	28.6	75	5	93.8
Bartolozzi et al. <sup>(18)†</sup>	Unenhanced	24	23	51.1	68	9	88.3
	Mn-DPDP	39	8	83.0	76	0	100.0
Bhattacharjya et al. <sup>(19)†</sup>	Gadolinium	16	12	57.1	114	12	90.5
Regge et al. <sup>(24)†</sup>	Unenhanced	35	30	53.8	108	18	85.7
	Mn-DPDP	44	21	67.7	114	12	90.5
Rappeport et al. <sup>(27)†</sup>	SPIO	10	9	52.6	48	4	92.3
Coenegrachts et al. <sup>(43)</sup>	Unenhanced	22	0	100.0	55	0	100.0
	SPIO	15	7	68.2	54	1	98.2
Coenegrachts et al. <sup>(42)</sup>	Unenhanced	35	0	100.0	43	0	100.0
Mainenti et al. <sup>(38)</sup>	Gadolinium	5	3	62.5	8	8	100.0
	SPIO	5	3	62.5	8	8	100.0
Choi et al. <sup>(44)</sup>	Gadolinium <sup>†</sup>	28	3	90.3	48	0	100.0

†Hepatocyte-specific gadolinium chelate was used. TP=true-positive, FN=false-negative, SPIO=superparamagnetic iron oxide, Mn-DPDP=Mangafodipir trisodium

Table 7. Diagnostic Values of FDG PET and FDG PET/CT for Lesions <10mm and Lesions ≥10mm on a Per-Lesion Basis

Study	Modality	Lesions <10mm			Lesions ≥10mm		
		TP	FN	Sensitivity (%)	TP	FN	Sensitivity (%)
Ruers et al. <sup>(16)*</sup>	FDG PET	3	19	13.6	40	4	90.9
Rappeport et al. <sup>(27)*</sup>	FDG PET	1	18	5.3	37	15	71.2
Coenegrachts et al. <sup>(43)*</sup>	FDG PET	8	14	36.4	39	16	70.9
Rappeport et al. <sup>(27)</sup>	FDG PET/CT	5	14	16.3	42	10	80.8
Mainenti et al. <sup>(38)</sup>	FDG PET/CT	4	4	50	7	1	87.5

Table 8. Diagnostic Values of CT on a Per-Patient Basis

Study	TP	FN	TN	FP	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Strotzer et al. <sup>(3)</sup>	14	1	19	1	93.3	95.0
Arulampalam et al. <sup>(12)</sup>	5	6	4	0	45.5	100.0
Valk et al. <sup>(7)</sup>	48	9	55	3	84.2	94.8
Bartolozzi et al. <sup>(18)*</sup>		19		3		
Selzner et al. <sup>(21)†</sup>	61	5	7	3	92.4	70.0
Regge et al. <sup>(24)</sup>	30	32	61	2	48.4	96.8
Mazzoni et al. <sup>(29)</sup>	41	43	83	0	48.8	100.0
Rappeport et al. <sup>(27)†</sup>	28	0	1	2	100.0	33.3
Larsen et al. <sup>(40)</sup>	48	6	293	18	88.9	94.2
Orlacchio et al. <sup>(36)†</sup>	306	30	125	6	91.1	95.4
Larsen et al. <sup>(39)</sup>	48	6	293	18	88.9	94.2
Mainenti et al. <sup>(38)</sup>	5	1	27	1	83.3	96.4

TP=true-positive, FN=false-negative, TN=true-negative, FP=false-positive

Table 9. Diagnostic Values of MR Imaging on a Per-Patient Basis

Study	Contrast Agent	TP	FN	TN	FP	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Strotzer et al. <sup>(3)</sup>	Unenhanced	13	2	19	1	86.7	95.0
	SPIO	14	1	18	2	93.3	90.0
Bartolozzi et al. <sup>(18)*</sup>	Unenhanced		20		2		
	Mn-DPDP		9		2		
Regge et al. <sup>(24)</sup>	Unenhanced	36	26	62	0	58.1	98.4
	Mn-DPDP	41	21	62	0	66.1	98.4
Titu et al. <sup>(25)</sup>	Gadolinium	31	6	231	25	83.8	90.2
Rappeport et al. <sup>(27)</sup>	SPIO	28	0	1	2	100.0	33.3
Coenegrachts et al. <sup>(43)†</sup>	Unenhanced	24	0			100.0	
	SPIO	24	0			100.0	
Mainenti et al. <sup>(38)</sup>	Gadolinium	5	1	28	0	83.3	100.0
	SPIO	5	1	27	1	83.3	96.4

TP=true-positive, FN=false-negative, TN=true-negative, FP=false-positive, SPIO=superparamagnetic iron oxide, Mn-DPDP=Mangafodipir trisodium

Table 10. Diagnostic Values of FDG PET and FDG PET/CT on a Per-Patient Basis

Study	Modality	TP	FN	TN	FP	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Staib et al. <sup>(6)</sup>	FDG PET	33	0	66	1	100.0	98.5
Valk et al. <sup>(7)</sup>	FDG PET	54	3	58	0	94.7	100.0
Wilkomm et al. <sup>(11)</sup>	FDG PET	9	0	19	0	100.0	100.0
Arulampalam et al. <sup>(12)</sup>	FDG PET	11	0	4	0	100.0	100.0
Rappeport et al. <sup>(27)*</sup>	FDG PET	23	5	3	0	82.1	100.0
Coenegrachts et al. <sup>(43)**</sup>	FDG PET	23	1			95.8	
Orlacchio et al. <sup>(36)*</sup>	FDG PET	316	20	120	11	94.0	91.6
Selzner et al. <sup>(21)</sup>	FDG PET/CT	60	6	9	1	90.9	90.0
Rappeport et al. <sup>(27)</sup>	FDG PET/CT	26	2	3	0	92.9	100.0
Orlacchio et al. <sup>(36)</sup>	FDG PET/CT	329	7	128	3	97.9	97.7
Mainenti et al. <sup>(38)</sup>	FDG PET/CT	6	0	27	1	100.0	96.4

\* FDG PET/CT was used for FDG PET. † All patients had liver metastases. TP=true-positive, FN=false-negative, TN=true-negative, FP=false-positive

### 2-6. 메타분석

본 진료권고안에서는 Meta-DiSc version 1.4를 이용하여 간 전이를 진단하는데 있어 각 영상의학적 기법의 진단율을 메타분석하였다(Figs. 3-7). 그 결과 전체 병변을 대상으로 할 경우 컴퓨터단층촬영술의 per-lesion pooled sensitivity는 74%(range, 49~89%)였고, 비조영증강 자기공명영상은 77%(range, 50~99%), 가돌리늄 조영증강 자기공명영상은 84%(range, 43~96%), SPIO 조영증강 자기공명영상은 78%(range, 61~93%), 양전자단층촬영술 혹은 양전자단층촬영술-컴퓨터단층촬영술는 75%(range, 54~96%)를 보여 Gd-enhanced MRI가 가장 높은 per-lesion 민감도를 보였다.

Figure. 3 Per-lesion sensitivity of CT for hepatic metastases of all sizes

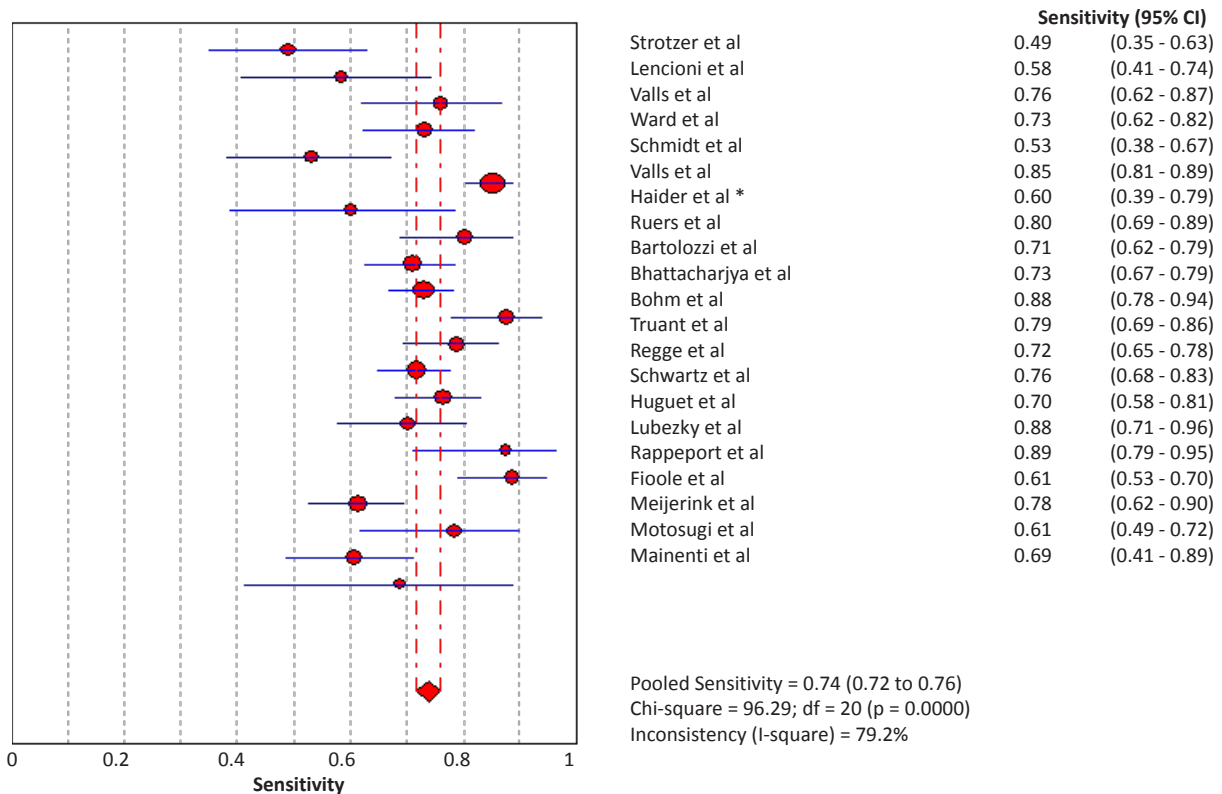


Figure. 4. Per-lesion sensitivity of unenhanced MRI for all sizes lesions

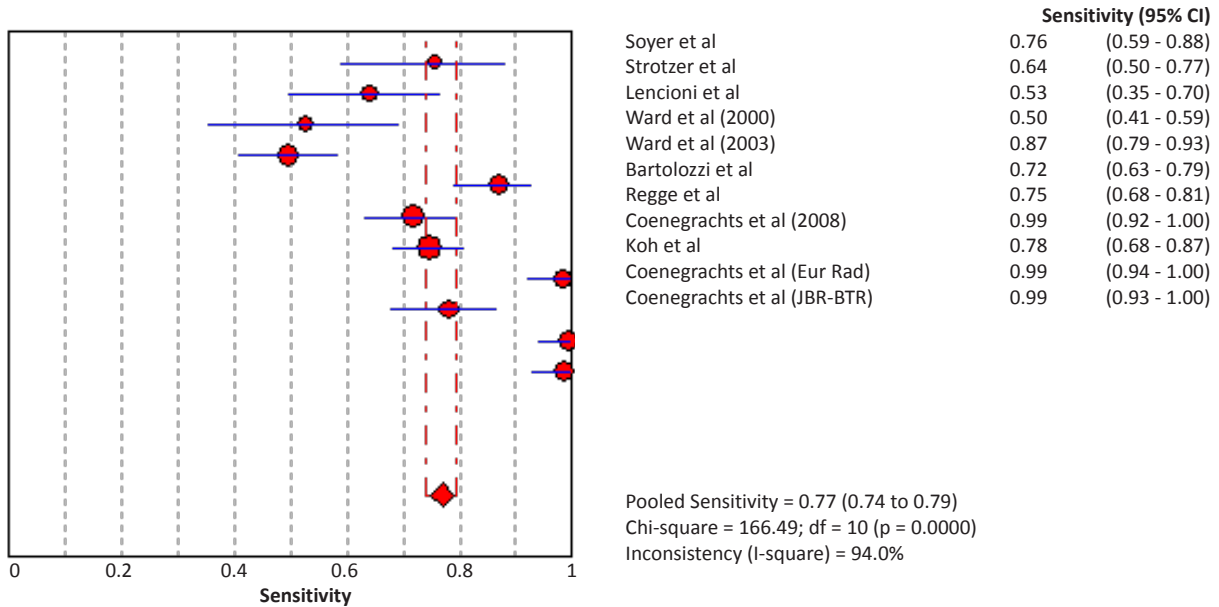


Figure. 5. Per-lesion sensitivity of gadolinium-enhanced MRI for all sizes lesions

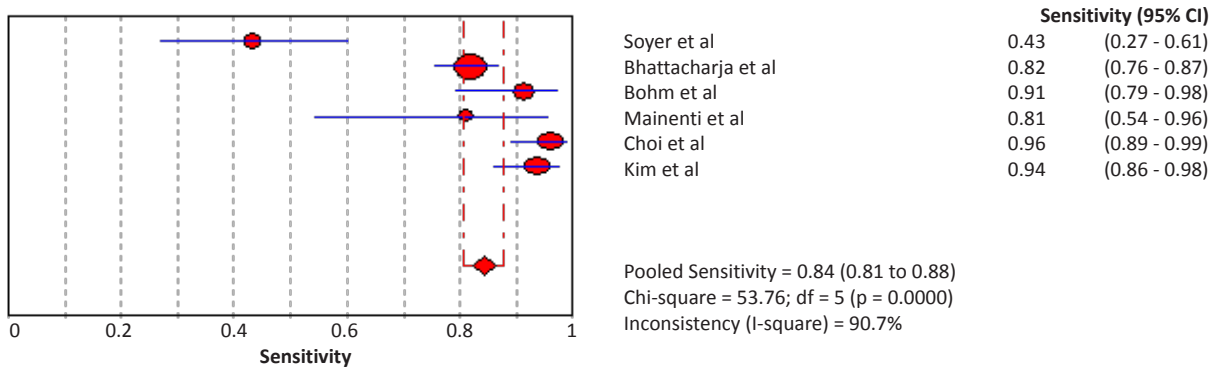


Figure. 6. Per-lesion sensitivity of SPIO-enhanced MRI for all sizes lesions

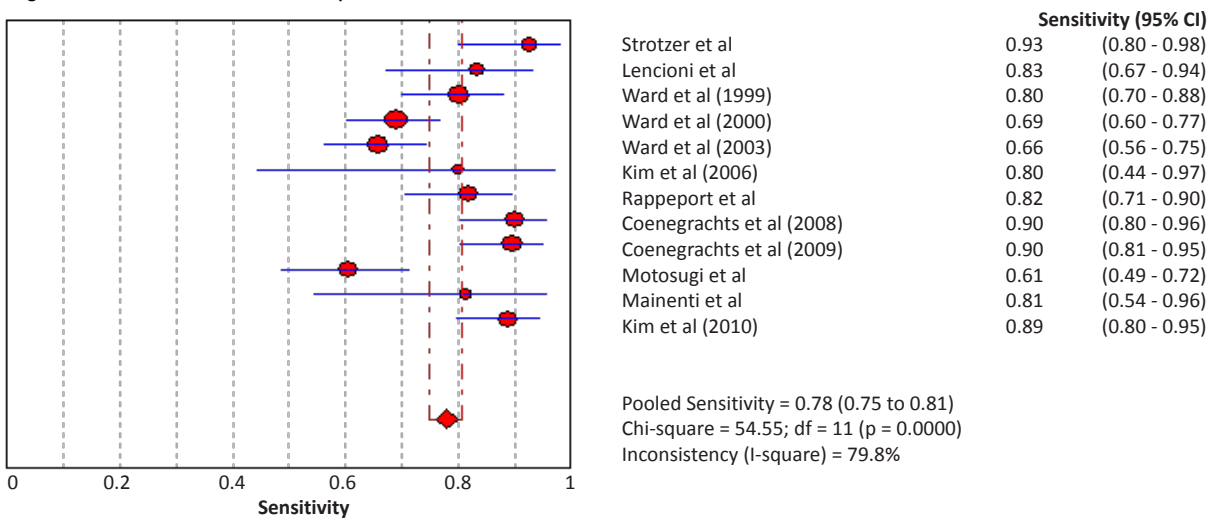
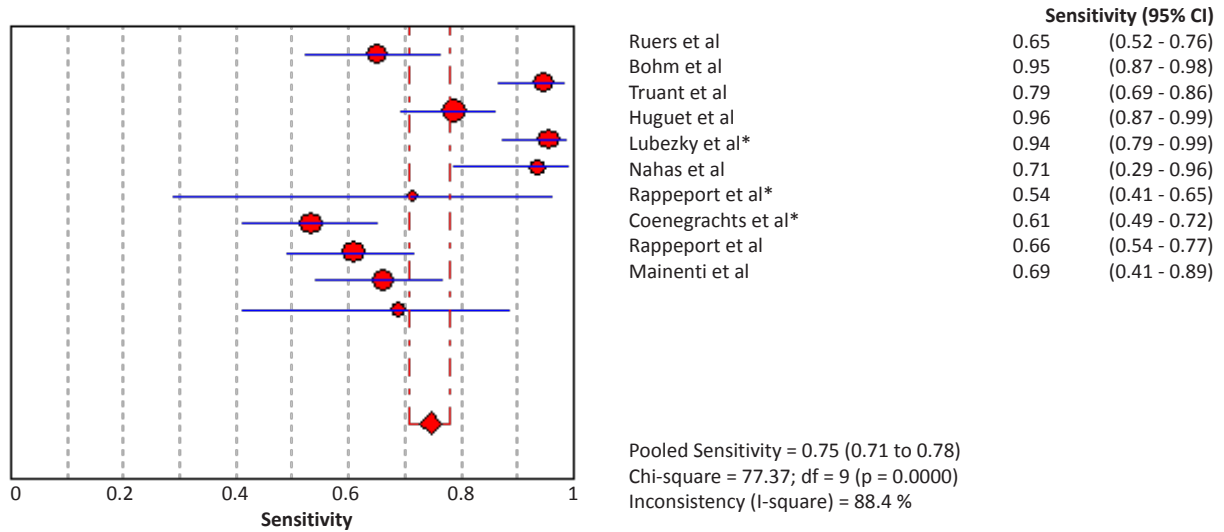
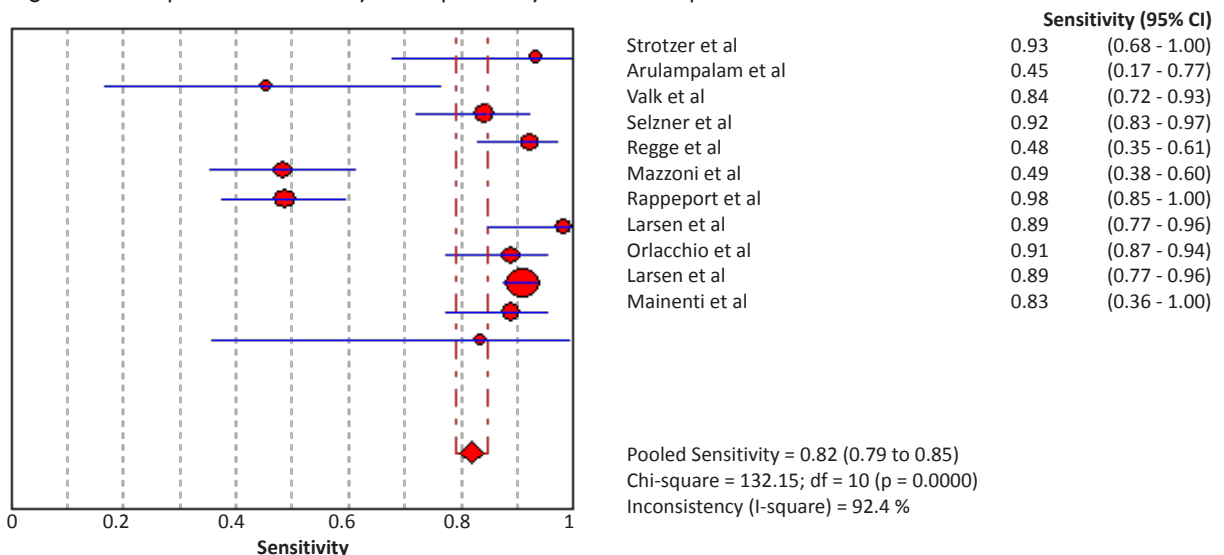


Figure. 7. Per-lesion sensitivity of FDG PET and FDG PET/CT for hepatic metastases of all sizes



환자별 메타분석 결과는 figures 8-12에 정리하였다. 컴퓨터단층촬영영상이 pooled sensitivity 82%(range, 45~98%), pooled specificity 95%(range, 33~99%)였고, 비조영증강 자기공명영상은 pooled sensitivity 72%(range, 58~98%), pooled specificity 98%(range, 50~99%)였고, 가돌리늄 조영증강 자기공명영상은 pooled sensitivity 84%(range, 83~84%), pooled specificity 91%(range, 90~98%)였으며, SPIO-조영증강 자기공명영상은 pooled sensitivity 96%(range, 83~98%), pooled specificity 89%(range, 33~96%)였으며, 양전자단층촬영영상 혹은 양전자단층촬영영상-컴퓨터단층촬영영상은 pooled sensitivity 95%(range, 82~99%), pooled specificity 96%(range, 50~99%)를 보여, SPIO-enhanced MRI와 양전자단층촬영영상 혹은 양전자단층촬영영상-컴퓨터단층촬영영상이 가장 민감한 검사방법이었음을 알 수 있다.

Figure. 8. Per-patient sensitivity and specificity of CT for hepatic metastases



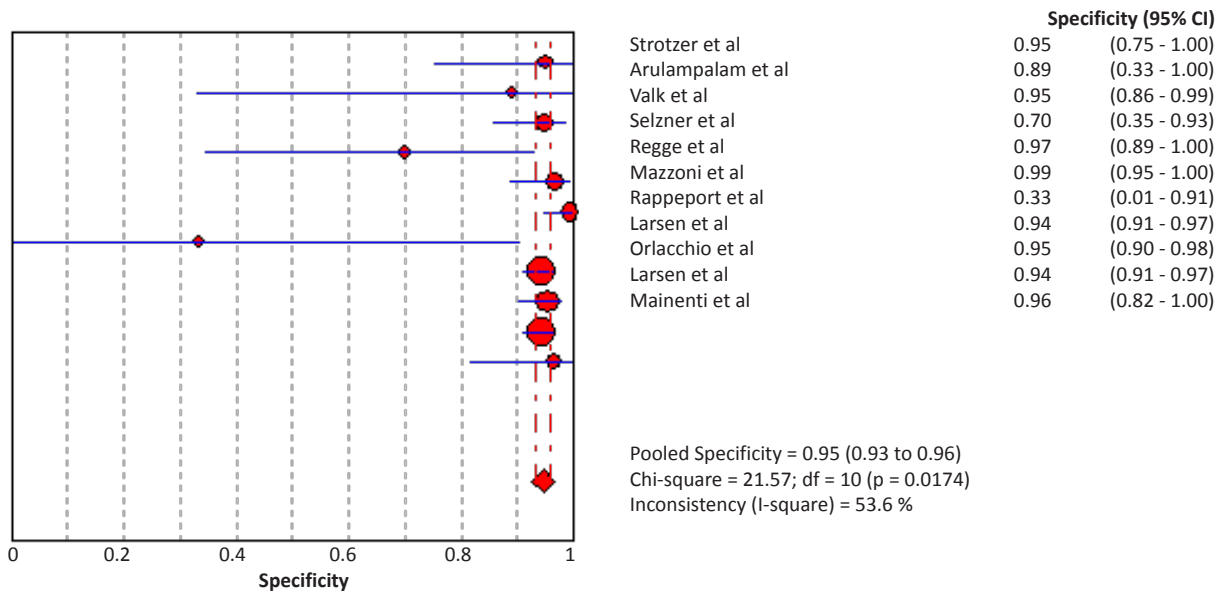


Figure. 9. Per-patient sensitivity and specificity of unenhanced MRI for hepatic metastases

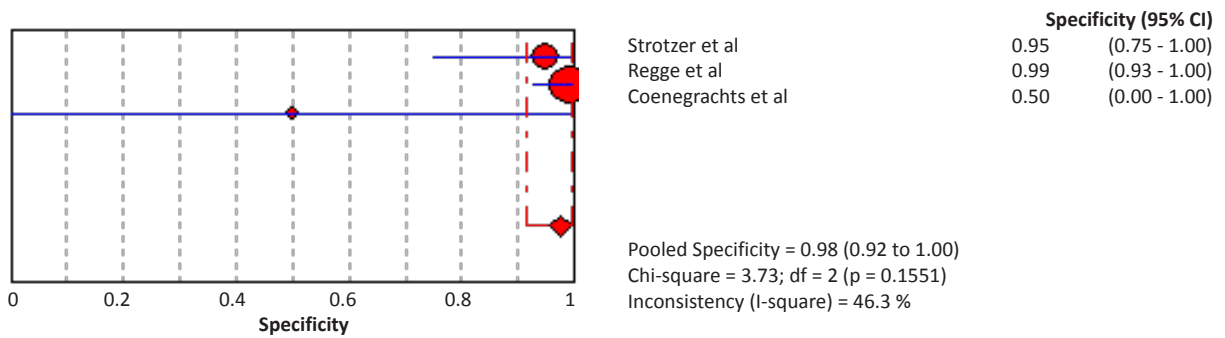
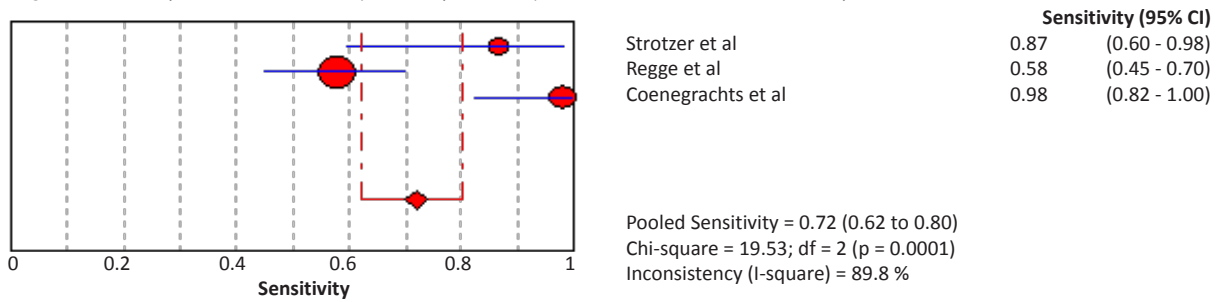
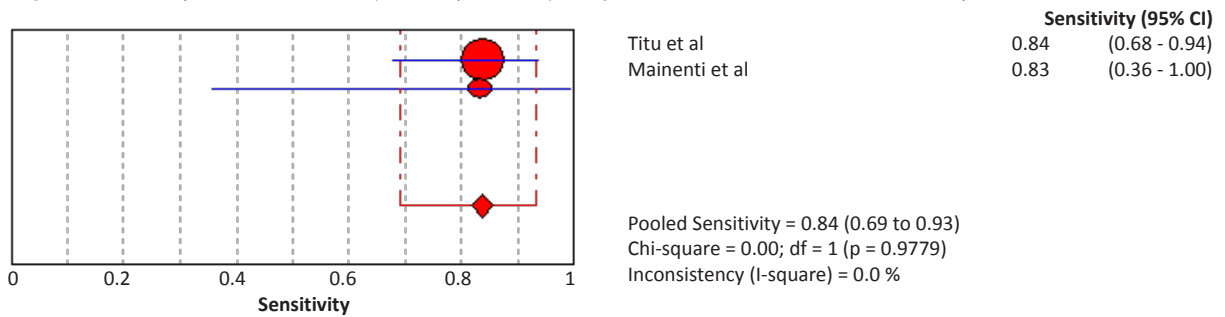


Figure. 10. Per-patient sensitivity and specificity of gadolinium-enhanced MRI for hepatic metastases



VIII. 대장암진료권고안의 핵심질문 및 개별 참고문헌

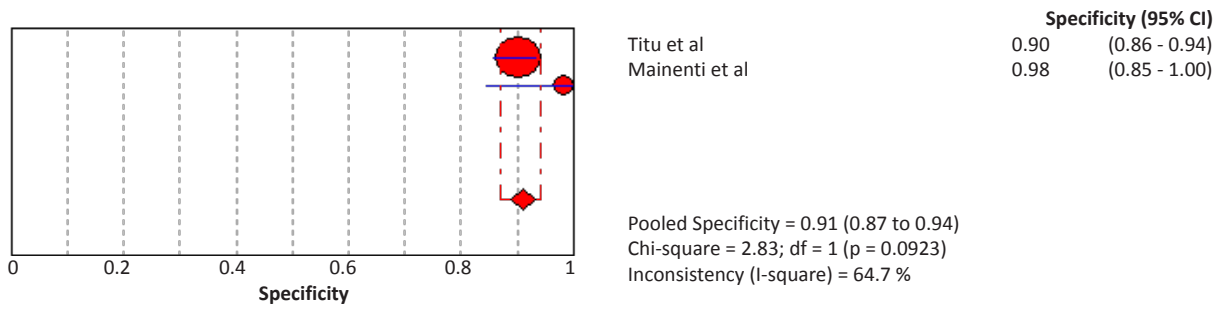


Figure. 11. Per-patient sensitivity and specificity of SPOI-enhanced MRI for hepatic metastases

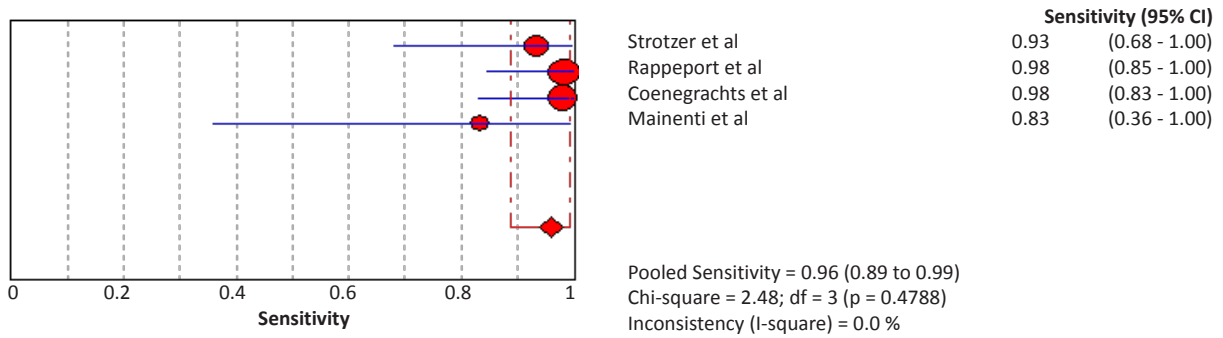
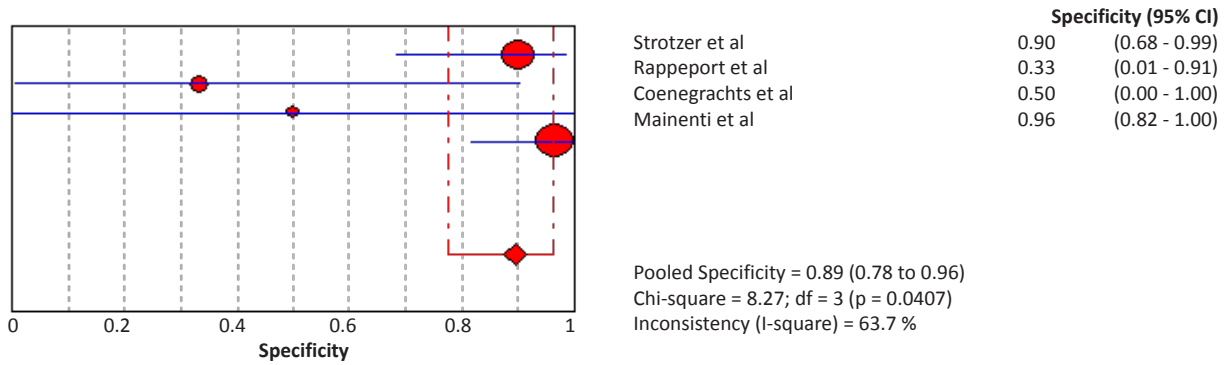
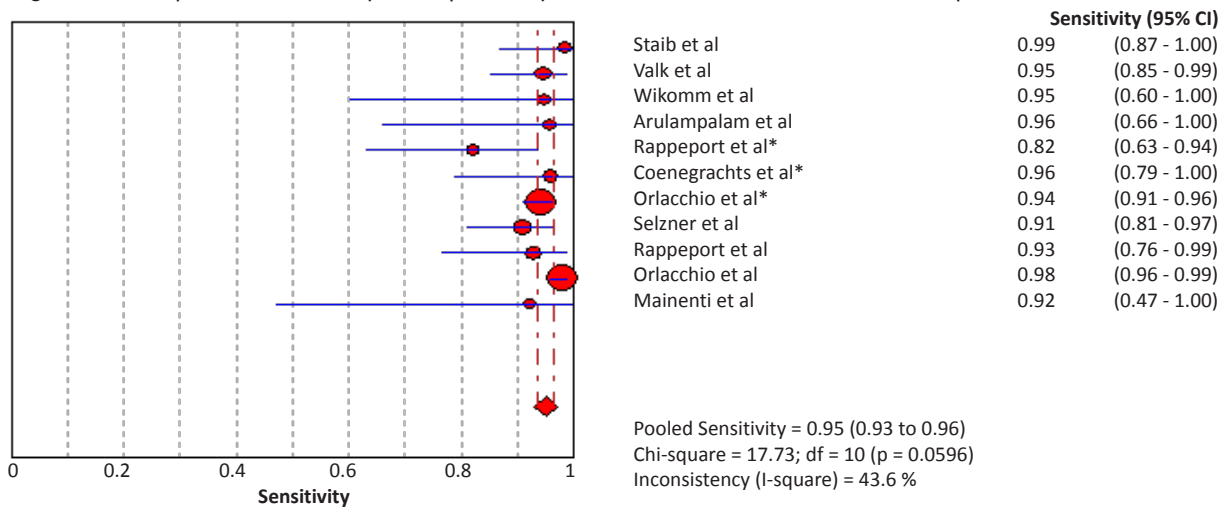
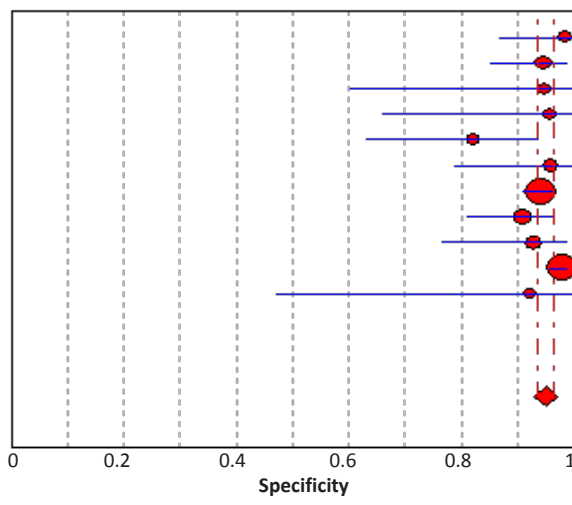


Figure. 12. Per-patient sensitivity and specificity of FDG PET and FDG PET/CT for hepatic metastases





	Specificity	Specificity (95% CI)
Staib et al	0.99	(0.92 - 1.00)
Valk et al	0.99	(0.92 - 1.00)
Wikomm et al	0.97	(0.78 - 1.00)
Arulampalam et al	0.89	(0.33 - 1.00)
Rappeport et al*	0.86	(0.23 - 1.00)
Coenegrachts et al*	0.50	(0.00 - 1.00)
Orlacchio et al*	0.92	(0.85 - 0.96)
Selzner et al	0.90	(0.55 - 1.00)
Rappeport et al	0.86	(0.23 - 1.00)
Orlacchio et al	0.98	(0.93 - 1.00)
Mainenti et al	0.96	(0.82 - 1.00)

Pooled Specificity = 0.96 (0.93 to 0.97)  
 Chi-square = 13.97; df = 10 (p = 0.1742)  
 Inconsistency (I-square) = 28.4 %

## 「참고문헌」 [KQ 2]

1. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010 Dec;257(3):674-84.
2. Soyer P, Levesque M, Caudron C, Elias D, Zeitoun G, Roche A. MRI of liver metastases from colorectal cancer vs. CT during arterial portography. *J Comput Assist Tomogr*. 1993 Jan-Feb;17(1):67-74.
3. Strotzer M, Gmeinwieser J, Schmidt J, Fellner C, Seitz J, Albrich H, et al. Diagnosis of liver metastases from colorectal adenocarcinoma. Comparison of spiral-CTAP combined with intravenous contrast-enhanced spiral-CT and SPIO-enhanced MR combined with plain MR imaging. *Acta Radiol*. 1997 Nov;38(6):986-92.
4. Lencioni R, Donati F, Cioni D, Paolicchi A, Cicorelli A, Bartolozzi C. Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-phase spiral CT, and spiral CT during arterial portography. *MAGMA*. 1998 Dec;7(2):76-87.
5. Valls C, Lopez E, Guma A, Gil M, Sanchez A, Andia E, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 May;170(5):1341-7.
6. Staib L, Schirrmeyer H, Reske SN, Beger HG. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Am J Surg*. 2000 Jul;180(1):1-5.
7. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW, et al. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg*. 1999 May;134(5):503-11; discussion 11-3.
8. Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology*. 1999 Feb;210(2):459-66.
9. Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg*. 2000 Jan;24(1):43-7; discussion 8.
10. Ward J, Chen F, Guthrie JA, Wilson D, Lodge JP, Wyatt JI, et al. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology*. 2000 Jan;214(1):159-66.
11. Willkomm P, Bender H, Bangard M, Decker P, Grunwald F, Biersack HJ. FDG PET and immunoscintigraphy with 99mTc-labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma. *J Nucl Med*. 2000 Oct;41(10):1657-63.
12. Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, Boulos P, Taylor I, Ell P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med*. 2001 Dec;28(12):1758-65.
13. Baulieu F, Bourlier P, Scotto B, Mor C, Eder V, Picon L, et al. The value of immunoscintigraphy in the detection of recurrent colorectal cancer. *Nucl Med Commun*. 2001 Dec;22(12):1295-304.
14. Valls C, Andia E, Sanchez A, Guma A, Figueras J, Torras J, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology*. 2001 Jan;218(1):55-60.
15. Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC, O'Malley ME, Hanbidge AE, Redston M, et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiology*. 2002 Oct;225(1):137-42.
16. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, Jager GJ, Strijk S, Wobbles T, et al. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):388-95.
17. Ward J, Guthrie JA, Wilson D, Arnold P, Lodge JP, Toogood GJ, et al. Colorectal hepatic metastases: detection with SPIO-enhanced breath-hold MR imaging--comparison of optimized sequences. *Radiology*. 2003 Sep;228(3):709-18.

18. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D, Procacci C, Morana G, Chiesa A, et al. Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. *Eur Radiol.* 2004 Jan;14(1):14-20.
19. Bhattacharjya S, Bhattacharjya T, Baber S, Tibballs JM, Watkinson AF, Davidson BR. Prospective study of contrast-enhanced computed tomography, computed tomography during arteriportography, and magnetic resonance imaging for staging colorectal liver metastases for liver resection. *Br J Surg.* 2004 Oct;91(10):1361-9.
20. Bohm B, Voth M, Geoghegan J, Hellfritzsch H, Petrovich A, Scheele J, et al. Impact of positron emission tomography on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 May;130(5):266-72.
21. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg.* 2004 Dec;240(6):1027-34; discussion 35-6.
22. Truant S, Huglo D, Hebbar M, Ernst O, Steinling M, Pruvot FR. Prospective evaluation of the impact of [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2005 Mar;92(3):362-9.
23. Kim HJ, Kim KW, Byun JH, Won HJ, Shin YM, Kim PN, et al. Comparison of mangafodipir trisodium- and ferucarbotran-enhanced MRI for detection and characterization of hepatic metastases in colorectal cancer patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Apr;186(4):1059-66.
24. Regge D, Campanella D, Anselmetti GC, Cirillo S, Gallo TM, Muratore A, et al. Diagnostic accuracy of portal-phase CT and MRI with mangafodipir trisodium in detecting liver metastases from colorectal carcinoma. *Clin Radiol.* 2006 Apr;61(4):338-47.
25. Titu LV, Breen DJ, Nicholson AA, Hartley J, Monson JR. Is routine magnetic resonance imaging justified for the early detection of resectable liver metastases from colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2006 Jun;49(6):810-5.
26. Schwartz L, Brody L, Brown K, Covey A, Tuorto S, Mazumdar M, et al. Prospective, blinded comparison of helical CT and CT arterial portography in the assessment of hepatic metastasis from colorectal carcinoma. *World J Surg.* 2006 Oct;30(10):1892-9; discussion 900-1.
27. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol.* 2007 May;48(4):369-78.
28. Nahas CS, Akhurst T, Yeung H, Leibold T, Riedel E, Markowitz AJ, et al. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol.* 2008 Mar;15(3):704-11.
29. Mazzoni G, Napoli A, Mandetta S, Miccini M, Cassini D, Gregori M, et al. Intra-operative ultrasound for detection of liver metastases from colorectal cancer. *Liver Int.* 2008 Jan;28(1):88-94.
30. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg.* 2007 Apr;11(4):472-8.
31. Huguet EL, Old S, Praseedom RK, Balan KK, Gibbs P, Jamieson NV. F18-FDG-PET evaluation of patients for resection of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology.* 2007 Sep;54(78):1667-71.
32. Meijerink MR, van Waesberghe JH, van der Weide L, van den Tol P, Meijer S, van Kuijk C. Total-liver-volume perfusion CT using 3-D image fusion to improve detection and characterization of liver metastases. *Eur Radiol.* 2008 Oct;18(10):2345-54.
33. Koh DM, Brown G, Riddell AM, Scurr E, Collins DJ, Allen SD, et al. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur Radiol.* 2008 May;18(5):903-10.
34. Fioole B, de Haas RJ, Wicherts DA, Elias SG, Scheffers JM, van Hillegersberg R, et al. Additional value of

- contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *Eur J Radiol.* 2008 Jul;67(1):169-76.
35. Coenegrachts K, Orlent H, ter Beek L, Haspelslagh M, Bipat S, Stoker J, et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot spin-echo echo-planar and superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Jan;27(1):117-24.
  36. Orlicchio A, Schillaci O, Fusco N, Broccoli P, Maurici M, Yamgoue M, et al. Role of PET/CT in the detection of liver metastases from colorectal cancer. *Radiol Med.* 2009 Jun;114(4):571-85.
  37. Motosugi U, Ichikawa T, Nakajima H, Sou H, Sano M, Sano K, et al. Imaging of small hepatic metastases of colorectal carcinoma: how to use superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in the multidetector-row computed tomography age? *J Comput Assist Tomogr.* 2009 Mar-Apr;33(2):266-72.
  38. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging.* 2010 Oct;35(5):511-21.
  39. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T, et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the detection of liver metastases from colorectal cancer? *Eur J Radiol.* 2009 Feb;69(2):308-13.
  40. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T, et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol.* 2007 May;62(2):302-7.
  41. Kim YK, Lee YH, Kwak HS, Kim CS, Han YM. Detection of liver metastases: Gadoteric acid-enhanced three-dimensional MR imaging versus ferucarbotran-enhanced MR imaging. *Eur J Radiol.* 2010 Jan;73(1):131-6.
  42. Coenegrachts K, ter Beek L, Haspelslagh M, Bipat S, Stoker J, Rigauts H. Comparison of respiratory-triggered T2-weighted turbo spin-echo imaging versus breath-hold T2-weighted turbo spin-echo imaging: distinguishing benign from malignant liver lesions in patients with colorectal cancer. *JBR-BTR.* 2009 Jul-Aug;92(4):195-201.
  43. Coenegrachts K, De Geeter F, ter Beek L, Walgraeve N, Bipat S, Stoker J, et al. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. *Eur Radiol.* 2009 Feb;19(2):370-9.
  44. Choi JY, Choi JS, Kim MJ, Lim JS, Park MS, Kim JH, et al. Detection of hepatic hypovascular metastases: 3D gradient echo MRI using a hepatobiliary contrast agent. *J Magn Reson Imaging.* 2010 Mar;31(3):571-8.
  45. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003 Nov 10;3:25.
  46. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006 Aug;244(2):254-9.
  47. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):123-31.

**[KQ 3] 핵심질문 3**

**3-1. 질문: 대장암 환자에서 폐 전이 진단을 위해 어떤 영상의학적 검사가 시행되어야 하는가?**

**[KQ 3]** 폐 전이의 진단을 위하여, 흉부 컴퓨터단층촬영술을 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

**3-2. 논문 검색식**

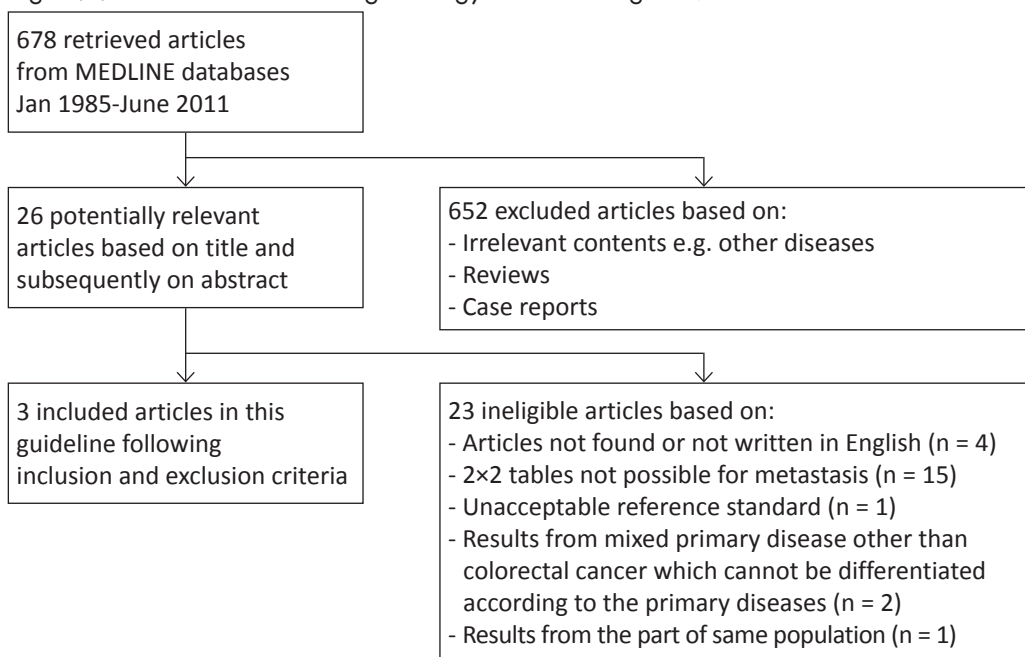
문헌 검색에 이용한 keyword는 아래 Table 1과 같다.

Table 1. Procedure used for MEDLINE to identify eligible clinical trials for answering KQ 3-1

	Query No.	Search Terms
Patient	1	((“Colorectal neoplasms”[MeSH terms]) AND (“lung neoplasms”[MeSH terms] OR “neoplasm metastasis”[MeSH terms]) OR (“colon”[all fields] OR “rectal”[all fields] OR “colorectal”[all fields]) AND (“lung”[all fields] OR “pulmonary”[all fields]) AND (“neoplasm metastasis”[MeSH terms] OR “neoplasm”[all fields] OR “metastases”[all fields]))
Intervention	2	((“Chest X-ray”[tw] OR “Simple chest radiography”[tw] OR “plain chest radiography”[tw])) OR (“Radiography, Thoracic”[Mesh:noexp]) OR (((“Tomography, X-Ray Computed”[tw] OR “Tomography, Spiral Computed”[tw] OR CT OR MDCT)) OR (“Tomography, X-Ray Computed”[Mesh:noexp]) OR “Tomography, Spiral Computed”[Mesh]) OR (“Positron-Emission Tomography”[tw] OR PET[tw] OR PET-CT[tw] OR PET/CT[tw])) OR (“Positron-Emission Tomography”[Mesh])
	3	((“Neoplasm Staging”[Mesh])) OR (Staging OR Stage)

상기 방법을 이용하였을 때, 1985.1~2011.6까지 검색하였을 때, 총 678개의 논문이 검색되었다. 이 논문들을 아래와 Figure 15과 같은 inclusion 및 exclusion criteria를 적용하여, 최종적으로 24개의 논문을 선정하였다.

Figure. 1. Flow chart of searching strategy for answering KQ 3-1



### 3-3. 문헌 평가

최종 선정된 3개 논문의 연구 설계의 적정성을 평가하기 위해 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) 기법을 사용하였다. 연구들간에 study design에 상당한 변이가 있었으며, 특히 환자 selection criteria 기술과 reference standard에 관한 기술 등에서 불균질한 결과를 보였다. 3개 논문의 QUADAS 결과를 Table 2에 요약, 제시하였다.

Table 2. Chart shows study design characteristics based on the QUADAS tool

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Grossmann I, et al. <sup>(1)</sup>	Y	Y	N	U	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N
Kronawitter U, et al. <sup>(2)</sup>	N	Y	N	U	U	Y	N	N	N	N	U	Y	N	N
Gielen C, et al. <sup>(3)</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	N	Y

Y=예; N=아니오; U=잘 모르겠음.

1. 논문의 환자군이 실제 모집단에서 검사를 받는 환자군을 대표할 수 있는가?
2. 환자의 선정기준이 명백하게 기술되었는가?
3. Reference standard는 해당 질병상태를 명확하게 진단할 수 있는가?
4. Reference standard와 index test 사이에 질병상태를 변화하게 할 기간이 존재하지 않는가?
5. 진단의 reference standard 로 진단될 대상자의 선택이 무작위로 선정되었는지 혹은 전체를 대상으로 하였는가?
6. Index test의 결과와 관계없이 환자들은 reference standard의 검사를 받았는가(각각 독립적으로 검사되었는가)?
7. Reference standard는 index test와 독립적인가(이 두 개의 검사방법 중 하나가 다른 하나의 일부의 결과이거나 하지 않은가)?
8. Index test 방법이 충분히 상세하게 설명되어서 검사의 재현이 가능한가?
9. Reference standard의 검사방법이 충분히 상세하게 설명되어서 검사의 재현이 가능한가?
10. Reference standard 검사결과는 index test 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?
11. Index test 검사결과는 reference standard 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?
12. 연구결과가 해석되었을 때 동일하게 사용 가능한 임상데이터가 있는가?
13. 해석되지 않거나 (uninterpretable) 중간 결과 (intermediate test results) 에 대한 보고가 있는가?
14. 연구에서 탈락자에 대한 설명이 있는가?

### 3-4. 근거 수준과 권고 등급 결정을 위한 내용 및 근거

폐는 간에 이어 직장결장암환자에서 두 번째로 흔한 전이 장소이며, 진단 당시 약 10%의 환자에서 폐 전이가 발견된다.<sup>(1)</sup> 그러나, 대장직장암의 폐 전이에 관한 영상의학적 연구는 매우 제한적이다.<sup>(1-3)</sup> 통상적으로 흉부 컴퓨터단층촬영술에서 흉부 결절의 발견의 민감도와 특이도가 단순 촬영보다 우위에 있음을 고려해 본다면,<sup>(4-6)</sup> 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영술검사 혹은 단순흉부촬영상 혹은 임상적으로 폐 전이가 의심되는 환자의 경우에는, 흉부 컴퓨터단층촬영술을 시행하는 것을 권고한다.

### 3-5. 근거표 작성

대장직장암 환자에서 폐 전이의 진단에 단순흉부촬영상, 흉부 컴퓨터단층촬영술, 양전자단층촬영술 혹은 양전자단층촬영술-컴퓨터단층촬영술 등이 사용되고 있으며, 이 중 어느 것이 진단 정확도가 높은지에 대해서는 많은 연구들이 진행되어 왔지만 대부분이 후향적 관찰연구들이고, 각 연구 대상 및 방법 간의 이질성으로 인해 비교 분석에 많은 어려움이 있다. 특히 대부분의 연구에서 standard of reference가 불분명하며, 초기 검사에서 음성인 경우 어떻게 data를 처리하였는지에 대한 기술이 잘 되어 있지 않았다. 또한 Chest CT와 다른 검사들을 직접적으로 정확한 reference standard와 함께 비교한 논문은 찾기 어려웠다. PET에 대한 연구는 그 수가 너무 작아 분석에서 제외 하였다. 3개 논문에서 제시된 결과의 영상의학 검사의 진단율을 정리한 근거표는 아래 Table 3과 같다.

문헌 평가한 3개의 논문을 종합해 보면, chest CT에서의 진단의 민감도가 단순 촬영보다 우수하다고 할 수는 없다. 그러나, 통상적으로 chest CT에서 흉부 결절의 발견의 민감도와 특이도가 단순 촬영보다 우위에 있음을 고려해 본다면, 이러한 결과는 이 분야에 대한 연구 부족에 기인하였을 가능성이 크다.<sup>(4-6)</sup>

Table 3. Evidence table for pulmonary metastasis

	Study design, setting	Modality	Pt no	Pt characteristics	Incidence of mets	Reference test	CT scanner	ST	TP	FN	TN	FP	Sensitivity	Specificity
Grossmann J, et al. <sup>(1)</sup>	Prospective observational, Single center	CT	200	rectal 71, colon 129	7% (13/200)	Op, F/U Chest CT	16/64 ch MDCT	1mm	5	8	186	1	38.5% (5/13)	99.5% (186/187)
Kronawitter U, et al. <sup>(2)</sup>	Retrospective observational, Single center	CT	202	rectal 34, colon 168, All patients with negative CxR & resectable hepatic metastasis	5.0% (10/202)	Op, Bx, F/U CT	Helical or outside film	7mm	4	6	177	15	40% (4/10)	92.2% (177/192)
Gielen C, et al. <sup>(3)</sup>	Retrospective observational, Single center	CxR	1057	rectal 395, colon 662	1.2% (19/1057)	Op, F/U CxR			9	10	1023	15	47.3% (9/19)	98.5% (1023/1038)

Pt=patient, ST=slice thickness, TP=true positive, FN=false negative, TN=true negative, FP=false positive.

「참고문헌」 [KQ 3]

1. Grossmann I, Avenarius JK, Mastboom WJ, Klaase JM. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2045-50.
2. Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, Fata F, Fong Y. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):229-35.
3. Gielen C, Sanli I, Stroeken L, Botterweck A, Hulsewe K, Hoofwijk A. Staging chest radiography is not useful in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Nov;35(11):1174-8.
4. Girvin F, Ko JP. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Oct;191(4):1057-69.
5. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999 Jul 10;354(9173):99-105.
6. Ketai L, Malby M, Jordan K, Meholic A, Locken J. Small nodules detected on chest radiography: does size predict calcification? *Chest*. 2000 Sep;118(3):610-4.

**[KQ 4] 핵심질문 4**

**4-1. 질문: 수술전 대장내시경검사에서 평가가 어려운 폐쇄성 대장암 환자의 경우, 근위부 대장 평가를 위해 어떤 영상의학적 검사가 시행되어야 하는가?**

**[KQ 4]** 폐쇄성 대장암 환자에서 대장내시경검사서 전체 대장이 평가되지 못하였을 경우, 수술전 폐쇄 근위부의 대장 평가를 위해 수술전 CT 대장조영술을 권고한다.  
 [Level 2C] (권고등급 2=weak; 근거수준 C=low)

대장암 환자의 경우, 동시성 대장암이 발견될 빈도가 1.5~9%로 높게 보고되고 있기 때문에, 수술 전에 반드시 전체 대장에 대한 평가가 이루어져야 한다.<sup>(1,2)</sup> 전체 대장에 대한 평가는 대장내시경을 이용하여 시행되는 것이 가장 정확하다. 그러나, 대장 내시경을 이용한 전체 대장의 평가가 어려운 대장암 환자들이 있을 수 있다. 이런 경우, CT 대장조영술(CT colonography), 바륨관장, 양전자단층촬영이 사용될 수 있는데, 각 영상기법의 진단율에 대한 연구는 다소 제한적이다. 이에 저자들은 위 핵심질문에 대한 근거표를 작성하기 위해 아래 Table 1과 같은 keyword들을 사용하여 Pubmed를 이용하여 문헌 검색 및 평가를 하여 첨가하는 방식을 이용하였다.

**4-2. 논문 검색식**

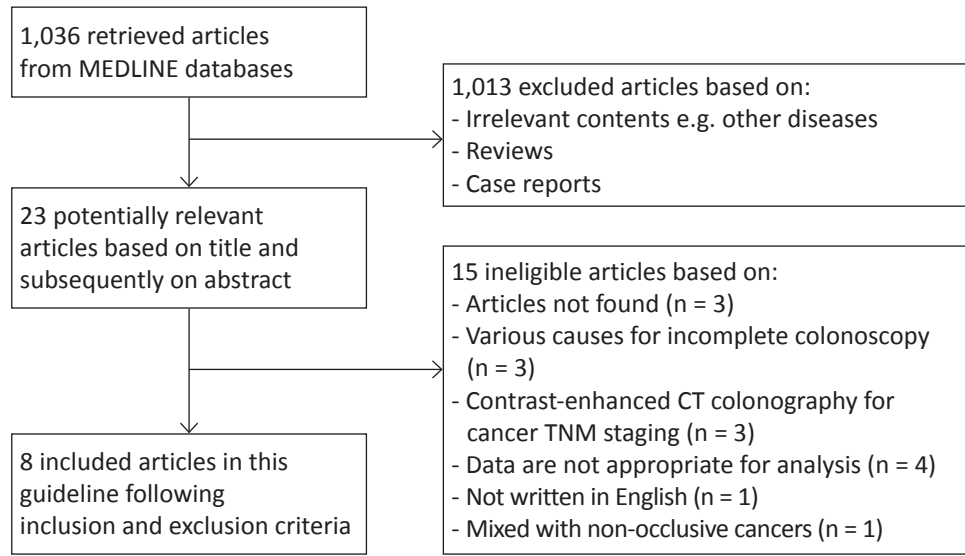
문헌 검색에 이용한 keyword는 아래 Table 1과 같다.

Table 1. Procedure used for MEDLINE to identify eligible clinical trials for answering KQ 4

	Query No.	Search Terms
Patient	1	(((((((large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin*[tiab] OR rect*[tiab])) AND (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])))) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms])) OR ("rectal neoplasms"[MeSH Terms])) OR (((((colon[tiab] OR colons[tiab] OR colonic[tiab] OR large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin*[tiab])) AND (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])))) OR ("Colonic Neoplasms"[Mesh:noexp] OR "Sigmoid Neoplasms"[Mesh]))
Intervention	2	((CT colonography[tw] OR CTC[tw] OR Virtual colonoscopy[tw] OR VC[tw])) OR ("Colonography, Computed Tomographic"[Mesh])
	3	1 AND 2
	4	Limits: humans

상기 방법을 이용하였을 때, 총 1,036개의 논문이 검색되었다. 이 논문들을 아래와 Figure 1과 같은 inclusion 및 exclusion criteria를 적용하여, 최종적으로 8개의 논문이 선정하였다.<sup>(3-10)</sup>

Figure. 1. Flow chart of searching strategy for answering KQ 4



### 4-3. 문헌 평가

최종 선정된 8개 논문의 연구 설계의 적정성을 평가하기 위해 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) 기법을 사용하였다. 총 14개의 항목에 대해 분석을 하였고 분석결과는 아래 Table 2와 같다.

Table 2. Study design characteristics based on the QUADAS tool

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Macari M, et al. <sup>(3)</sup>	Y	N	N	U	Y	N	Y	Y	N	N	Y	U	Y	N
Fenlon HM, et al. <sup>(4)</sup>	Y	Y	N	U	Y	N	Y	Y	N	U	Y	U	N	N
Galia M, et al. <sup>(5)</sup>	Y	Y	N	U	Y	N	Y	Y	N	U	Y	U	N	N
Luo M, et al. <sup>(6)</sup>	Y	N	Y	U	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	N	N
Mainenti PP, et al. <sup>(7)</sup>	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	N	N
Kim JH, et al. <sup>(8)</sup>	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	N	N
Nagata K, et al. <sup>(9)</sup>	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	N	N
Cirocchi R, et al. <sup>(10)</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	N	N

Y=예; N=아니오; U=잘 모르겠음.

1. 논문의 환자군이 실제 모집단에서 검사를 받는 환자군을 대표할 수 있는가?
2. 환자의 선정기준이 명백하게 기술되었는가?
3. Reference standard는 해당 질병상태를 명확하게 진단할 수 있는가?
4. Reference standard와 index test 사이에 질병상태를 변화하게 할 기간이 존재하지 않는가?
5. 진단의 reference standard로 진단될 대상자의 선택이 무작위로 선정되었는지 혹은 전체를 대상으로 하였는가?
6. Index test의 결과와 관계없이 환자들은 reference standard의 검사를 받았는가(각각 독립적으로 검사되었는가)?
7. Reference standard는 index test와 독립적인가(이 두 개의 검사방법 중 하나가 다른 하나의 일부의 결과이거나 하지 않은가)?
8. Index test 방법이 충분히 상세하게 설명되어서 검사의 재현이 가능한가?
9. Reference standard의 검사방법이 충분히 상세하게 설명되어서 검사의 재현이 가능한가?
10. Reference standard 검사결과와 index test 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?
11. Index test 검사결과와 reference standard 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?
12. 연구결과가 해석되었을 때 동일하게 사용 가능한 임상데이터가 있는가?
13. 해석되지 않거나(uninterpretable) 중간 결과(intermediate test results)에 대한 보고가 있는가?
14. 연구에서 탈락자에 대한 설명이 있는가?

#### 4-4. 근거 수준과 권고 등급 결정을 위한 내용 및 근거

폐쇄로 인해 내시경을 이용한 전체 대장의 평가가 불가능한 폐쇄성 대장암 환자에서, 근위부 질환 유무 평가를 위해 CT 대장조영술이 매우 높은 정확도를 나타내고 있다. 본 가이드라인 작성을 위해 문헌 검색 및 문헌 평가로 선정된 8개의 논문을 종합해 보면, 평가된 폐쇄성 대장암 환자의 10~74%에서 CT 대장조영술 검사에서 근위부 동시성 대장암 혹은 대장 용종이 발견되었고, 대부분이 수술 당시 혹은 수술후 대장내시경 검사에서 병변이 확진 되었다.<sup>(3-10)</sup> 또한, CT 대장조영술에서 추가로 발견된 병변에 의해 이전에 계획했던 수술 계획이 변경된 예들이 많아 환자의 치료 계획 수립에도 큰 영향을 미칠 수 있음을 확인할 수 있다.<sup>(4,7)</sup> 그러나, 폐쇄가 심하여 응급수술을 요하거나, CT 대장조영술 검사가 시행되기 어려운 병원에서는 CT 대장조영술 검사의 사용에 제한이 있을 수 있다.

소수의 논문에서 대장내시경 소견과 양전자단층촬영술을 비교하였는데, 이 중 Ravizza 등은 92명의 157개 병변 가운데 12례의 대장암을 모두 발견하였고 Luboldt 등도 84명에서 23례의 대장암을 모두 발견해 내었다고 하였다.<sup>(11-12)</sup> 양전자단층촬영술에서 용종의 민감도는 크기와 병리에 따라 다양하다. 선종성 용종은 크기와 분화도에 따라 민감도가 달라지며,<sup>(11-13)</sup> 과형성 용종은 잘 발견되지 않는다.<sup>(9,14)</sup> 양전자단층촬영술으로 비종양성 용종 또는 선종을 발견하는 데는 한계가 있지만, 악성 병변의 진단에는 우수하므로 동시성 암종을 발견하기 위해 양전자단층촬영술이 도움될 수 있겠으며, CT 대장조영술에서 발견된 병변의 감별진단 혹은 악성도 평가를 위해 이용될 수 있다.<sup>(9)</sup> 이중조영바륨 관장술의 경우도 근위부 대장암 및 용종 검출에 비교적 효과적이다.

#### 4-5. 근거표 작성

문헌 평가한 8개의 논문을 종합해 보면, 아래 Table 4와 같다. 폐쇄로 인해 내시경을 이용한 상부 평가가 불가능한 대장암 환자에서 근위부 질환 유무 평가를 위해 CT 대장조영술이 매우 높은 정확도를 나타내고 있다. 평가된 환자의 10~74%에서 CT 대장조영술 검사에서 근위부 동시성 대장암 혹은 대장 용종이 발견되었고, 대부분이 수술 당시 혹은 수술후 대장내시경 검사에서 병변이 확진 되었다. 또한, CT 대장조영술에서 추가로 발견된 병변에 의해 이전에 계획했던 수술 계획이 변경된 예들이 많아 환자의 치료 계획 수립에도 큰 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있다.<sup>(4,7)</sup> 김 등의 보고에 의하면 내시경 검사를 통한 대장암 위치 결정은 간혹 틀리는 경우가 있지만, CT 대장조영술을 이용할 경우 종양의 정확한 위치를 파악하는 데 큰 도움을 주기 때문에, 복강경 수술과 같은 최소침습적 치료 전에 사용될 수 있겠다.<sup>(8)</sup>

소수의 논문에서 대장내시경 소견과 양전자단층촬영술을 비교하였는데, 이 중 Ravizza 등은 92명의 157개 병변 가운데 12례의 대장암을 모두 발견하였고 Luboldt 등도 84명에서 23례의 대장암을 모두 발견해 내었다고 하였다.<sup>(11,12)</sup> 양전자단층촬영술에서 용종의 민감도는 크기와 병리에 따라 다양하다. 선종성 용종은 크기와 분화도에 따라 민감도가 달라지며,<sup>(11-13)</sup> 과형성 용종은 잘 발견되지 않는다.<sup>(9,14)</sup> 양전자단층촬영술으로 비종양성 용종 또는 선종을 발견하는 데는 한계가 있지만, 악성 병변의 진단에는 우수하므로 CT 대장조영술 검사에 기술적인 어려움이 있거나 급기증인 경우 동시성 암종을 발견하기 위해 양전자단층촬영술이 도움될 수 있겠으며, CT 대장조영술에서 발견된 병변의 감별진단 혹은 악성도 평가를 위해 이용될 수 있다.<sup>(9)</sup>

바륨관장의 경우 근위부 대장암 및 용종 검출에 비교적 효과적이거나, 바륨을 사용하는 검사이므로 수술전 시행하는 것에 제한점이 있을 수 있다.

Table 3. Evidence table of imaging modalities for proximal evaluation in patients with obstructive colorectal cancer

Study	Setting/Study Design	Patient Characteristics	Reasons for OC failure	Additional Findings on CTC	Gold Standard	Final Diagnosis	Altered initial Tx plan
Macari M, et al. <sup>(3)</sup>	Retrospective observational, Single center	N: 20 CTC with barium enema (N=10)	Technical failure due to tortuosity etc. (N=20)	10% (2/20) - 2 polyps in 2 patients	OC (N=1), DCBE (N=9)	10% (2/20) - 1cm tubular adenoma (N=1), - 0.7cm polyp (N=1)	Unknown
Fenlon HM, et al. <sup>(4)</sup>	Retrospective observational, Single center	N: 29	Due to occlusive carcinoma (N=29)	2 cancers 24 polyps (≥1cm: 5, 5-9mm: 16, <5mm: 3)	Op (N=3), OC (N=12), DCBE (N=2)	48% (14/29) - 2 synchronous cancers (N=2), - 18 5-13mm polyps (N=12) 14: adenoma confirmed	2 patients (sigmoid colectomy → subtotal colectomy or left hemicolectomy)
Galia M, et al. <sup>(5)</sup>	Retrospective observational, Single center	N: 19	Due to occlusive carcinoma (N=19)	2 cancers 20 polyps	Op. (N=2), OC (N=18), DCBE (N=3)	74% (14/19) - 2 cancers - 18 polyps (TP: 15, FP: 2)	Unknown
Luo M, et al. <sup>(6)</sup>	Retrospective observational, Single center	N: 60	Occlusive cancer (N=35), Redundancy (N=14), Spasm (N=7), Others (N=4)	27% (15/55) - 1 cancer, - 16 polyps (≥1cm: 2, 6-9mm: 10, ≤5mm: 4)	Op. (N=3), OC (N=11)	1 cancer, 16 polyps - 11 adenomas, - 5 ulcerative colitis polyps	Unknown
Mainenti PP, et al. <sup>(7)</sup>	Retrospective observational, Single center	N: 53	Unknown	3 cancers, 5 adenomas	NR	3 cancers, 5 adenomas	4 patients [sigmoid resection → subtotal colectomy, left → right hemicolectomy (N=2), hemicolectomy avoided]
Kim JH, et al. <sup>(8)</sup>	Retrospective observational, Single center	N: 75	Occlusive cancer (N=75)	13/75 (17%) - 3 cancers, - 39 polyps	NR	13/75 (17%) - 3 cancers, - 39 polyps	11 patients (15%) - 3 synchronous cancers, - 8 localization errors on OC
Nagata K, et al. <sup>(9)</sup>	Prospective observational, Single center	N: 13 with FDG PET/CT colonography	Occlusive cancer (N=13)	2/13 (15%) - 2 cancers	OC (N=7)	7/13 (54%) - 2 cancers, - 10 polyps (5 hyperplastic, 5 adenomas)	
Cirotchi R, et al. <sup>(10)</sup>	Retrospective observational, Single center	N: 21	Occlusive cancer (N=21)	4/21 (19%) - 3 polyps, - 1 vegetating lesion	OC (N=4)	4/21 (19%) - 3 polyps, - 1 vegetating lesion	

「참고문헌」 [KQ 4]

1. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg.* 1984 Mar;147(3):330-3.
2. Dasmahapatra KS, Lopyan K. Rationale for aggressive colonoscopy in patients with colorectal neoplasia. *Arch Surg.* 1989 Jan;124(1):63-6.
3. Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Sep;173(3):561-4.
4. Fenlon HM, McAneny DB, Nunes DP, Clarke PD, Ferrucci JT. Occlusive colon carcinoma: virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. *Radiology.* 1999 Feb;210(2):423-8.
5. Galia M, Midiri M, Carcione A, Cusma S, Bartolotta TV, Angileri T, et al. [Usefulness of CT colonography in the preoperative evaluation of patients with distal occlusive colorectal carcinoma]. *Radiol Med.* 2001 Apr;101(4):235-42.
6. Luo M, Shan H, Zhou K. CT virtual colonoscopy in patients with incomplete conventional colonoscopy. *Chin Med J (Engl).* 2002 Jul;115(7):1023-6.
7. Mainenti PP, Romano M, Imbriaco M, Camera L, Pace L, D'Antonio D, et al. Added value of CT colonography after a positive conventional colonoscopy: impact on treatment strategy. *Abdom Imaging.* 2005 Jan-Feb;30(1):42-7.
8. Kim JH, Kim WH, Kim TI, Kim NK, Lee KY, Kim MJ, et al. Incomplete colonoscopy in patients with occlusive colorectal cancer: usefulness of CT colonography according to tumor location. *Yonsei Med J.* 2007 Dec 31;48(6):934-41.
9. Nagata K, Ota Y, Okawa T, Endo S, Kudo SE. PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008 Jun;51(6):882-90.
10. Cirocchi R, Coccetta M, Giuliani D, Morelli U, Spizzirri A, Cattorini L, et al. [Virtual colonoscopy in stenosing colorectal cancer]. *Chir Ital.* 2008 Mar-Apr;60(2):233-6.
11. Luboldt W, Volker T, Wiedemann B, Zophel K, Wehrmann U, Koch A, et al. Detection of relevant colonic neoplasms with PET/CT: promising accuracy with minimal CT dose and a standardised PET cut-off. *European radiology.* 2010;20(9):2274-85.
12. Ravizza D, Bartolomei M, Santoro L, Tamayo D, Fiori G, Trovato C, et al. Positron emission tomography for the detection of colorectal adenomas. *Digestive and liver disease.* 2010;42(3):185-90.
13. Taylor SA, Bomanji JB, Manpanzure L, Robinson C, Groves AM, Dickson J, et al. Nonlaxative PET/CT colonography: feasibility, acceptability, and pilot performance in patients at higher risk of colonic neoplasia. *Journal of Nuclear Medicine.* 2010;51(6):854.
14. Mainenti PP, Salvatore B, Di Antonio D, De Falco T, De Palma GD, Di Armiento FP, et al. PET/CT colonography in patients with colorectal polyps: a feasibility study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2007;34(10):1594-603.

**[KQ 5] 핵심질문 5****5-1. 질문: 대장암 환자에서 간외 전이의 진단을 위해서 어떤 영상의학적 검사가 필요한가?**

**[KQ 5]** 대장암에서 양전자방출단층촬영술(PET-CT)은 의심되는 병변을 감별 진단하는데 도움이 될 뿐만 아니라, 다른 영상검사방법에서 발견되지 못한 전이 병소를 발견하는데 유용하다. 전이가 의심되는 경우 근치적 치료의 결정을 위해 양전자방출단층촬영을 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

**5-2. 문헌검색**

문헌 검색에 이용한 검색식은 아래와 같다.

Limit: Humans, English  
 ("Colorectal Neoplasms" [MeSH]) AND ("Liver neoplasms" [MeSH]) AND ("Tomography,Emission-Computed" [MeSH] AND (sensitivity and specificity [MeSH] OR sensitivity [WORD] OR specificity [WORD] OR false negative [WORD] OR false positive [WORD] OR diagnosis [MeSH] OR diagnostic use [MeSH] OR detection [WORD] OR accuracy [WORD]))

상기 검색식을 이용하여 pubmed에서 검색하였을 때 총 316개의 논문이 검색되었다. 이 논문은 아래의 조건을 적용하여, 최종적으로 12개의 논문을 선정하고 근거표를 작성하였다.

## 제외조건

- 1) 종설, 증례보고
- 2) 영어로 작성되지 않은 논문
- 3) 대상군이 20례 이하인 논문
- 4) 대장직장암을 대상으로 하지 않았거나 관련 환자군을 추려낼 수 없는 논문
- 5) 간외전이 환자에 대한 수치가 포함되지 않은 연구
- 6) 기존의 진단방법과 비교 수치가 기술되지 않은 연구

**5-3. 문헌평가**

최종 선정된 12편의 논문의 연구 설계의 적정성을 평가하기 위해 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies(QUADAS) 기법을 사용하였다. 12개 논문의 QUADAS 결과를 Table 1에 제시하였다.

Table 1. QUADAS checklist for included studies

	Representative patient population	Description selection criteria	Adequate reference standard	Adequate time between tests	Reference standard in all patients	The same reference standard	Reference standard not part of index test	Description index test	Description reference test	Blinding for reference standard	Blinding for index test	Same data available	Reporting of intermediate test results	Reporting of withdrawals
Lai <sup>(1)</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	U	Y	Y	U	N	N
Fong <sup>(2)</sup>	Y	Y	Y	U	Y	N	Y	Y	U	U	U	U	N	N
Zhuang <sup>(3)</sup>	Y	Y	Y	U	Y	N	N	Y	U	U	U	U	N	Y
Strasberg <sup>(4)</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	N	U	Y	U	N	Y	Y	N	N
Ruers <sup>(5)</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Arulampalam <sup>(6)</sup>	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	U	N	N
Schussler-Fiorenza <sup>(7)</sup>	Y	Y	Y	U	Y	N	Y	Y	U	N	Y	Y	N	N
Truant <sup>(8)</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y
Joyce <sup>(9)</sup>	Y	Y	Y	U	Y	N	Y	Y	U	N	N	Y	N	Y
Rappeport <sup>(10)</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	U	N	N	Y	N	Y
Wiering <sup>(11)</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	U	U	U	N	Y
Akiyoshi <sup>(12)</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	U	U	Y	N	N

Y=예; N=아니오; U=잘 모르겠음.

Representative patient population	논문의 환자군이 실제 모집단에서 검사를 받는 환자군을 대표할 수 있는가?
Description selection criteria	환자의 선정기준이 명백하게 기술되었는가?
Adequate reference standard	Reference standard는 해당 질병상태를 명확하게 진단할 수 있는가?
Adequate time between tests	Reference standard와 index test 사이에 질병상태를 변화하게 할 기간이 존재하지 않는가?
Reference standard in all patients	진단의 reference standard로 진단될 대상자의 선택이 무작위로 선정되었는지 혹은 전체를 대상으로 하였는가?
The same reference standard	Index test의 결과와 관계없이 환자들은 reference standard의 검사를 받았는가(각각 독립적으로 검사되었는가)?
Reference standard not part of index test	Reference standard는 index test와 독립적인가(이 두 개의 검사방법 중 하나가 다른 하나의 일부의 결과이거나 아니었는가)?
Description index test	Index test 방법이 충분히 상세하게 설명되어서 검사의 재현이 가능한가?
Description reference test	Reference standard의 검사방법이 충분히 상세하게 설명되어서 검사의 재현이 가능한가?
Blinding for reference standard	Reference standard 검사결과와 index test 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?
Blinding for index test	Index test 검사결과는 reference standard 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?
Same data available	연구결과가 해석되었을 때 동일하게 사용 가능한 임상데이터가 있는가?
Reporting of intermediate test results	해석되지 않거나 (uninterpretable) 중간 결과 (intermediate test results)에 대한 보고가 있는가?
Reporting of withdrawals	연구에서 탈락자에 대한 설명이 있는가?

### 5-4. 근거표 작성

수술전 대장직장암의 PET/CT의 유용성에 대한 논문들은 대부분 간 전이의 진단에 집중되어 있는데, 상당수의 논문에서 함께 발견된 간의 전이에 대해서도 같이 언급이 되어 있다. 이들 논문에서 제시한 PET 혹은 PET/CT의 유용성에 대한 수치를 Table 2에 정리하고 CT와 진단율과 비교 수치를 제시한 경우 그 수치들을 Table 3에 나타내었다.

Table 2. Additional value of FDG-PET in identifying extrahepatic disease over conventional imaging

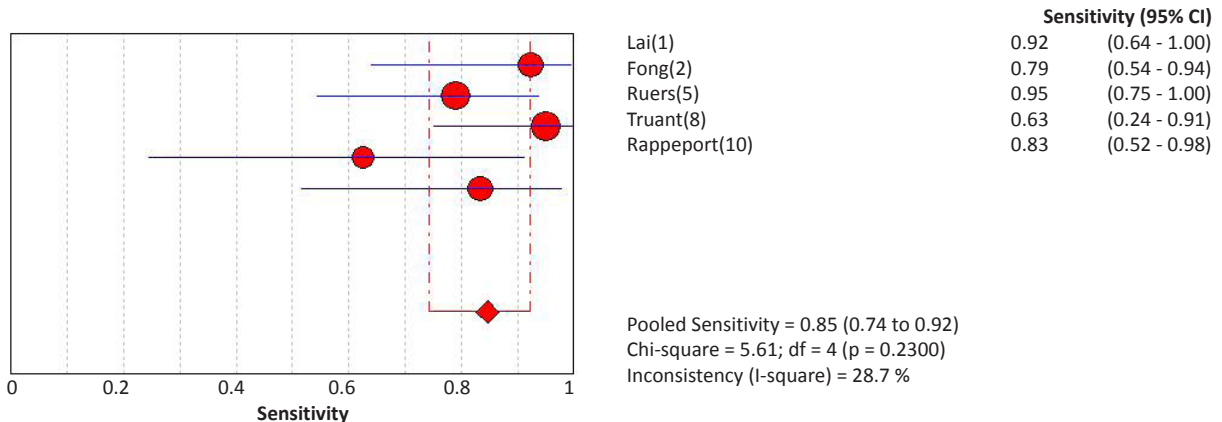
	No. of Patients in Study	No. of Patients with EHD discovered only by FDG-PET	Patients with EHD discovered only by FDG-PET (%)	Patients in whom FDG-PET altered management (%)	remarks
Lai <sup>(1)</sup>	34	11	32	29	Abdomen, <sup>(8)</sup> Lung
Fong <sup>(2)</sup>	40	8	20	40	Lung, <sup>(3)</sup> Other EHD <sup>(17)</sup>
Zhuang <sup>(3)</sup>	28	6	21	21	
Strasberg <sup>(4)</sup>	43	5	12	23	
Ruers <sup>(5)</sup>	51	7	14	23	All patients with Chest CT
Arulampalam <sup>(6)</sup>	28	4	15	32	
Schussler-Fiorenza <sup>(7)</sup>	73	9	12	20	LN, <sup>(4)</sup> Lung, <sup>(2)</sup> bone, <sup>(2)</sup> carcinomatosis <sup>(2)</sup>
Truant <sup>(8)</sup>	53	5	9	18	Intra-abdominal EHD
Joyce <sup>(9)</sup>	71	18	35	24	Extra-abdominal, <sup>(13)</sup> Intra-abdominal EHD <sup>(5)</sup>
Rappeport <sup>(10)</sup>	35	3	9	9	Lung, <sup>(1)</sup> abdomen <sup>(7)</sup>
Wiering <sup>(11)</sup>	131	7	5		Intra-abdominal EHD
Akiyoshi <sup>(12)</sup>	65	10	15	15	LN, <sup>(4)</sup> bone, <sup>(5)</sup> Lung <sup>(1)</sup>
Total	676	97			
Mean	52	7.5	16.6	23.25	
Median	43	7	15	23	

EHD=Extrahepatic disease, CDM=Clinical diagnostic modality

Table 3. Sensitivity and specificity by diagnostic modality

	PET						CT					
	TP	FP	FN	TN	Sn(%)	Sp(%)	TP	FP	FN	TN	Sn(%)	Sp(%)
Lai <sup>(1)</sup>	12	1	1	20	92	95					-	-
Fong <sup>(2)</sup>	15	2	4	19	79	91	6	4	13	17	32	81
Ruers <sup>(5)</sup>	19	1	1	30	95	97	12	3	8	28	60	90
Truant <sup>(8)</sup>	5	1	3	46	63	98	2	4	6	43	25	91
Rappeport <sup>(10)</sup>	10	1	2	22	84	96	7	3	5	20	59	87

Fig 1. Per-patient sensitivity and specificity of PET or PET/CT



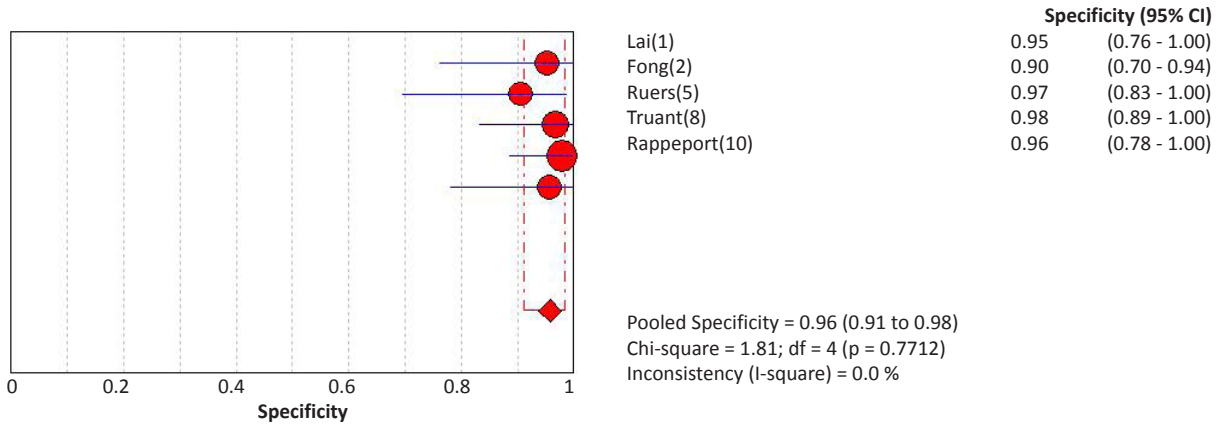
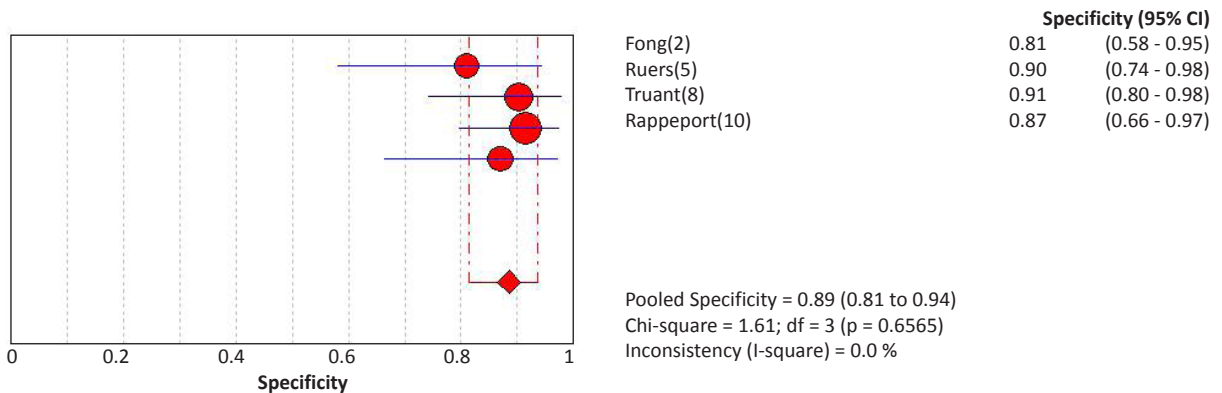
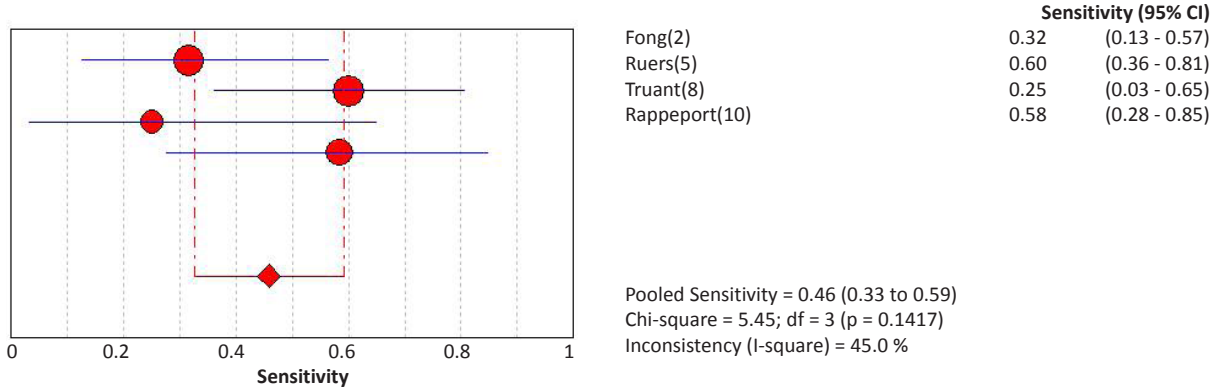


Fig 2. Per-patient sensitivity and specificity of CT



### 5-5. 메타분석

대장암 전이 환자에서 PET 혹은 PET/CT의 유용성에 대한 연구들은 대부분 간 전이가 의심되거나 진단된 환자를 대상으로 이루어져 있는데 이들 연구에 포함된 간의 전이 진단에 대한 부분에서 연구의 방법과 대상 환자의 수는 다양하다. 그러나 비교적 공통적으로 나타나는 인자로 기존 진단방법에서 발견되지 않았던 새로운 병변을 PET 혹은 PET/CT에서 발견하게 된 환자수와 이로 인한 치료방침이 변경된 경우의 수가 있다. 주요 비교대상인 기존진단방법으로 모든 논문에서 복부 CT를 포함하고 있지만 폐 전이 진단수단으로는 단순 X-ray와 흉부 CT가 혼재되어 있으며, 일부 논문에서 복부 MRI 혹은 초음파가 포함된 경우도 있었다.

PET 혹은 PET/CT에서 새로운 간의 전이가 발견되는 예의 중앙값은 15%(5~35%)이며 전이가 발견되는 곳은 폐, 중

격동, 복강내 림프절, 복막 및 후복강 및 뼈 등이다. 치료방침이 바뀌는 경우를 제시한 논문들에서 그 수치들의 중앙값은 23%(9~40%)으로, 수술방침을 변경하거나 새로 발견된 전이 병소를 추가 절제를 시행하게 되었다(Table 2).

진단을 수치를 구할 수 있는 논문들에서 PET 혹은 PET/CT의 pooled sensitivity는 85%(range 74~92%), pooled specificity는 96%(range 91~98%)를 보이며, 복부 CT를 포함한 기존진단수단의 pooled sensitivity는 46%(range 33~59%), pooled specificity는 89%(range 81~94%)를 보이고 있어 기존진단수단들보다 높은 민감도와 특이도를 보였다(Table 3).

연구들이 간의 전이에 초점이 맞추어져 있지 않으며, 포함된 간외전이 숫자가 많지 않은 편이나 논문들의 연구대상의 약 1/6에서 복부CT를 포함한 기존진단법에서 발견되지 않은 새로운 병소를 PET에서 발견할 수 있었으며, 검사의 정확도 역시 기존 진단법에 비해 우수하였다. 이는 재발 또는 전이 진단을 위한 양성자전자단층술의 역할에 대한 메타분석들에서 보여진 간의 전이의 진단능이 우수하다는 결과와도 일치한다.<sup>(13, 14)</sup> 따라서, 양성자전자단층술은 대장결장암 환자에서 수술 가능성을 판단하기 위한 추가적인 간의 전이를 진단하는데 유용하다.

### 「참고문헌」 [KQ 5]

1. Lai D, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF, et al. The role of whole-body positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Archives of Surgery*. 1996;131(7):703.
2. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases\* 1. *The American journal of surgery*. 1999;178(4):282-7.
3. Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte P, Yamamoto A, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. *Nuclear medicine communications*. 2000;21(9):793.
4. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Annals of surgery*. 2001;233(3):293.
5. Ruers T, Langenhoff B, Neeleman N, Jager G, Strijk S, Wobbes T, et al. Value of positron emission tomography with [F-18] fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(2):388.
6. Arulampalam T, Francis D, Visvikis D, Taylor I, Ell P. FDG-PET for the pre-operative evaluation of colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2004;30(3):286-91.
7. Schussler-Fiorenza CM, Mahvi DM, Niederhuber J, Rikkers LF, Weber SM. Clinical risk score correlates with yield of PET scan in patients with colorectal hepatic metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004;8(2):150-8.
8. Truant S, Huglo D, Hebban M, Ernst O, Steinling M, Pruvot FR. Prospective evaluation of the impact of [18F] fluoro 2 deoxy D glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *British journal of surgery*. 2005;92(3):362-9.
9. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, Schulick RD, Gearhart SL, Choti MA. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Archives of Surgery*. 2006;141(12):1220.
10. Rappoport E, Loft A, Berthelsen A, Von der Recke P, Noergaard Larsen P, Mellon Mogensen A, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiologica*. 2007;48(4):369-78.
11. Wiering B, Ruers TJM, Krabbe PFM, Dekker H, Oyen WJG. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(2):818-26.

12. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, Kuroyanagi H, Ueno M, Yamaguchi T, et al. Comparison of preoperative whole body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2009;11(5):464-9.
13. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HWM, van der Graaf WTA, Oyen WJG. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(Suppl 1):43S.
14. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ, Lambregts DM, Cappendijk VC, Beets GL, et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? A meta-analysis : imaging for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug;38(8):1560-71.

**[KQ 6] 핵심질문 6****6-1. 질문: 결장암의 수술원칙 (extent of lymphadenectomy) – 병기 II, III기의 결장암의 적절한 림프절 병기를 위한 적절한 림프절의 평가는?**

Population: 대장의 원발성 샘암종으로 외과적 절제를 받은 환자

Intervention or indicator: 림프절 절제 범위 및 개수

Comparator: 림프 절제 개수

Outcome: 수술후 무병생존율 및 생존율

**[KQ 6]** 병기 II기와 III기의 결장암의 적절한 림프절 병기를 위해서는 적어도 12개 이상의 림프절 절제와 병리 진단을 권고한다.

**[Level 2C]** (권고등급 2=weak; 근거수준 C=low)

**6-2. 논문 검색식**

Limits: Humans, English

1. (large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab]) OR (colon[tiab] OR colons[tiab] OR colonic[tiab] OR large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab])
2. (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])
3. ("Colonic Neoplasms"[Mesh:noexp]) OR "Sigmoid Neoplasms"[Mesh]) OR ("rectal neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms])
4. (Lymph node OR Lymph nodes)
5. (1 AND 2) OR 3
6. 4-5/AND

**6-3. 논문 선택 기준**

검색 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 10개를 선택하여 근거표를 작성하였다.

연도: 2001년 1월부터 2010년 12월

포함: 원발성 결장-직장암종에 대해 외과적 절제를 시행한 후 임파선절제 개수에 대한 자료와 생존분석자료를 제시한 전향적 또는 후향적 관찰 논문, 체계적 종설 중 population registry based Cohort study와 Nested cohort study를 검색식을 통해 선택한 논문: 10개

**6-4. 근거 수준과 권고 등급 결정**

림프절절제개수에 대한 분류는 10개 논문이 일정하게 되어 있지 않으나 찾은 림프절의 개수가 증가할 수록 생존율에 유의한 차이가 있었으나 가장 많은 6개의 논문에서 12개로 나누고 있어 이를 기준으로 하였다. 하지만 최근 들어 찾은 림프절 개수에 대한 림프절 전이 개수의 비율의 중요성을 강조한 논문들이 발표되고 있다. 또한 stage I, II, III의 환자에 있어서 세 군으로 분류한 경우와 같이 포함한 경우, 한 군만을 대상으로 한 경우로 나누고 있어 이번 진료권고안에서는 stage에 따른 분류를 하지 않았다. 그래서 근거 수준은 stage에 관계없이 12개의 림프절 절제와 병리진단으로 했을 때 level 3로 결정하였다.

핵심질문에 대한 결과를 제시한 논문들이 관찰 연구 논문이므로 최초의 근거 수준 3(level 3)을 정한 후 근거의 정도 상향과 하향은 해당 사항이 없었다. 권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 낮은 권고 등급으로 결정하였다.

1. 근거표: 병기 II기와 III기의 결장암의 적절한 림프절 병기를 위한 근거표

Study	Design	No of pts	Indication	Stage	Results					Conclusion	Newcastle Ottawa Scale observational study		
					L/N number recovered	5Y-OS	P	5Y-DFS	P				
Le Voyer TE et al. <sup>(1)</sup> , (2003)	Nested Cohort study	3411	Dukes' B2, Dukes C	II	<11	73	<.001	72	.11	The number of lymph nodes analyzed for staging colon cancers is, itself, a prognostic variable on outcome.	Selection(3) S1-, S2+, S3+, S4+ Comparability(2) C1+, C2+ Outcome(3) O1+, O2+, O3+		
					11-20	80		79					
					>20	87		83					
					<11	67	<.001	65	<.001				
					11-40	74		70					
					>40	90		90					
Prandi M, et al. <sup>(2)</sup> , (2002)	Nested Cohort study	3491	Dukes' B, Dukes C	B,C	0-7	69	.031	56	.002	Stage B patients with a small number of examined nodes may be understaged. Thus, these patients need adjuvant therapy.	Selection(3) S1-, S2+, S3+, S4+ Comparability (2) C1+, C2+ Outcome (3) O1+, O2+, O3+		
					8-12	69		60					
					13-17	76		64					
					>17	76		67					
					0-7	81	<.001	66	<.001				
					8-12	81		74					
C	13-17	87	77	83	89	.3	47	.11					
									>17	57		48	
									0-7	69		53	
									8-12	66		54	
									13-17	66			
									>17	63			

Study	Design	No of pts	Indication	Stage	Results			Conclusion	Newcastle Ottawa Scale observational study
					L/N number recovered	OS (HR)	P		
Vather R, et al. <sup>(3)</sup> , (2009)	Population Registry-Based Cohort Studies	4309	Stage II, III		>25 1-4 5-8 9-12 13-16 17-20 21-24	1.659 1.443 1.310 1.063 1.030 1.103	<.0001 <.0001 <.0001 .0001 .491 .769 .366	Selection(3) S1-, S2+, S3+, S4+ Comparability(2) C1+, C2+ Outcome(3) O1+, O2+, O3+	
Bilimoria KY, et al. <sup>(4)</sup> , (2008)	Population Registry-Based Cohort Studies	142,009	Colon cancer	Rt. colon Lt. colon	≥12 <12 ≥12 <12	0.8 1 0.75 1	<.0001 <.0001	Selection(3) S1-, S2+, S3+, S4+ Comparability(1) C1-, C2+ Outcome (2) O1+, O2+, O3-	
Jestin P, et al. <sup>(5)</sup> , (2005)	Population Registry-Based Cohort Studies	1049		Stage II	1-11 ≥12		.001	Selection(3) S1-, S2+, S3+, S4+ Comparability (0) C1-, C2- Outcome (2) O1+, O2+, O3-	
Swanson RS, et al. <sup>(6)</sup> , (2003)	Population Registry-Based Cohort Studies	35787		T3N0	1-7 8-12 ≥13	49.8 56.2 63.4	<.001	Selection(3) S1-, S2+, S3+, S4+ Comparability (2) C1+, C2+ Outcome (2) O1+, O2+, O3-	
Bui L, et. al. <sup>(7)</sup> , (2006)	Population Registry-Based Cohort Studies	960	Colon cancer N0		1-3 4-6 7-9 10-36	1 0.9 0.9 0.6	.59 .53 .03	Selection(3) S1-, S2+, S3+, S4+ Comparability (0) C1-, C2- Outcome (2) O1+, O2+, O3-	

Study	Design	No of pts	Indication	Stage	Results			Conclusion	Newcastle Ottawa Scale observational study
					L/N number recovered	OS (HR)	P		
Johnson PM, et al. ( <sup>8</sup> ), (2006)	SEER	3411	Stage III	(-) LN number IIIA	≤3	1.0	0.38	Number of (-) LN is an important prognostic factor in stage IIIB & C	Selection(4) S1+, S2+, S3+, S4+ Comparability(2) C1+, C2+ Outcome(3) O1+, O2+, O3+
					4-7	0.97			
					8-12	0.75			
				IIIB	≥13	0.082	<0.0001		
					≤3	1.0			
					4-7	0.75			
				IIIC	8-12	0.68	<0.0001		
					≥13	0.53			
					≤3	1.0			
Wang J et al. <sup>(9)</sup> , (2009)	Population Registry-Based Cohort Studies	24477	Stage III		<12		<.001	Patients with high total number of lymph nodes have better survival compared with those with low TNODS	Selection(4) S1+, S2+, S3+, S4+ Comparability(2) C1+, C2+ Outcome(3) O1+, O2+, O3+
					≥12				
Moore et al. <sup>(10)</sup> , (2010)	Population Registry-Based Cohort Studies	11399	Stage I-III		<7	0.87 0.83	0.037 0.005	increasing LN identified may not improve cancer specific outcome	Selection(4) S1+, S2+, S3+, S4+ Comparability (2) C1+, C2+ Outcome(3) O1+, O2+, O3+
					7-11 ≥12				

Quality assessment										
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect	
							Lymph adenectomy	Control	Relative (95% CI)	Absolute
Survival (follow-up 5 years)										
6	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	-	-
								0%		LOW

## 「참고문헌」 [KQ 6]

1. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2912-9.
2. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg.* 2002 Apr;235(4):458-63.
3. Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly AB, Hill AG. Lymph node evaluation and long-term survival in Stage II and Stage III colon cancer: a national study. *Ann Surg Oncol.* 2009 Mar;16(3):585-93.
4. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, Bentrem DJ, Freel AC, Sigurdson ER, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008 Feb;51(2):154-61.
5. Jestin P, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *Eur J Cancer.* 2005 Sep;41(14):2071-8.
6. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol.* 2003 Jan-Feb;10(1):65-71.
7. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study. *J Surg Oncol.* 2006 May 1;93(6):439-45.
8. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1;24(22):3570-5.
9. Wang J, Kulaylat M, Rockette H, Hassett J, Rajput A, Dunn KB, et al. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Ann Surg.* 2009 Apr;249(4):559-63.
10. Moore J, Hyman N, Callas P, Littenberg B. Staging error does not explain the relationship between the number of lymph nodes in a colon cancer specimen and survival. *Surgery.* 2010 Mar;147(3):358-65.

[KQ 7] 핵심질문 7

7-1. 질문: 결장암 환자에서 복강경을 이용한 근치적 절제술은 종양학적으로 안전한가?

[KQ 7] 최종 병기 I, II, III기 결장암의 근치적 수술 방법에서 전통적 개복 수술과 복강경 수술간의 종양학적 치료 결과의 차이가 없었다. 임상 병기 I, II, III기 결장암의 근치적 수술방법으로 결장암의 복강경 수술이 권고된다. [Level 2A] (권고등급 2=weak; 근거수준 A=high)

7-2. 논문검색식

Database: Medline, Embase, the Cochrane Library  
Limits: Humans, English, Randomized controlled trial  
1. Colon [MeSH] OR intestine, large [MeSH] OR Colectomy [MeSH] OR Surgery [MeSH] OR Restorative proctocolectomy [MeSH]  
2. Colonic neoplasm [MeSH] OR Rectal neoplasm [MeSH] OR Colorectal neoplasm [MeSH]  
3. Laparoscopy [MeSH]  
4. 1) AND 2) AND 3)

7-3. 논문선택기준

검색한 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 7개를 선택하여 근거표를 작성하였다.

- 1. 연구에 포함된 모든 증례에 대해 전향적무작위대조가 시행된 연구
- 2. 2000년 이후 결과가 논문으로 발표된 연구
- 3. 증례수가 100명 이상인 경우
- 4. 36개월 이상의 장기추적결과가 포함된 연구.

7-4. 근거 수준과 권고 등급 결정

7개의 연구논문은 전향적무작위대조연구로 전체 환자가 무작위로 배정된 연구에 한하여 분석하였다. 이들 연구는 7개 연구 모두 수술전 무작위 군으로 배정되었으며, allocation concealment가 모두 적합하다고 판단되는 연구들이다. 또한 1개의 연구(Braga et al)를 제외한 6개의 연구에서 적절한 표본수의 산정이 이루지고 이의 기술이 되어있으며, 적절한 표본수의 산정에 대한 기술이 이루어지지 않은 1개의 연구의 경우에도 표본수가 391명으로 타 연구에 비하여 적절한 수의 증례가 포함되어 있다. 이러한 연구는 모두 36개월 이상의 추적 결과가 보고되어 있어서 비교적 장기의 종양학적 결과를 확인할 수 있었다. 7개의 전향적무작위대조연구는 모두 평가에서 4점 이상으로 신뢰성 있는 연구로 판정된다.

종양학적 성적의 평가에 대한 기술은 연구마다 상이하며 각 연구마다 재발율, 국소재발율, 무질병생존률, 전체 생존률을 선택적으로 기술하였다. 재발율과 국소재발율은 각 5개의 연구에서 기술되었으며, 무질병생존률과 전체 생존률은 각 6개의 연구에서 기술되었다. 기술된 모든 항목에서 개복수술과 복강경수술간 차이를 보고한 연구는 없었으며, 모두 동일한 종양학적인 성적을 발표하였다.

근거 수준은 분석 논문들이 전향적무작위대조연구로서, 논문설계의 제약, 결과 불일치, 출판오류등 효과를 감소시킬 가능성이 큰 요소가 작다고 판단되므로 높음 (high quality)로 하였다. 근거의 질은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group에서 제안한 방법론을 따랐다.

1. 근거표, 결장암의 복강경수술 및 개복수술과의 종양학적인 결과 비교

No	Author (year)	Institute	conversion rate	sample size	Inclusion	F/U	Recurrence	Local recurrence	Distant metastasis	OS	DFS	Recommendation	assessment
1 <sup>(1)</sup>	Braga (2005)	Single	4.20%	391	Colon, Rectum	36 mon	ND	L:7.3 vs O:8.8	ND	no difference	5yr DFS p=0.78	L showed lower long-term Cx, better QOL in first 1 yr	4
2 <sup>(2)</sup>	Cost (2007)	multi	21%	863	Colon	7yr	L:19.4 vs O:21.8 (p=0.25)	L:2.3 vs O:2.6 (p=0.79)	ND	5yr survival L:76.4 vs O:68.4 (p=0.93)	5yr DFS L:69.2 vs O:68.4 (p=0.94)	L is not inferior to O	5
3 <sup>(3)</sup>	Jayne (2010) MRC CLASICC	multi	29%	794	Colon, Rectum	5yr	ND	L:10.8 vs O:8.7 (p=0.594)	L:21.0 vs O:20.6 (p=0.820)	L:57.9 vs O:58.1 (p=0.848)	L:55.3 vs O:58.6 (p=0.483)	oncologically same in colon and rectum	5
4 <sup>(4)</sup>	Lacy (2008)	Single	11%	208	Colon	95 mon	L:18 vs O:28 (p=0.07)	L:7.5 vs O:13.7	L:6.6 vs O:9.8	p=0.06	p=0.054	L result in long-term survival benefit in advanced cases	4
5 <sup>(5)</sup>	Leung (2004)	Single surgeon	23%	403	RS colon	5 yr	L:22.2 vs O:17.6 (p=0.37)	L:6.6 vs O:4.1	L:18.0 vs O:15.3	5yr survival L:76.1 vs O:72.9 (p=0.61)	5yr DFS L:75.3 vs O:78.3 (p=0.45)	L is feasible for pt. with RS cancer	4
6 <sup>(6)</sup>	Liang (2007)	Single surgeon	3%	269	Lt colon	40 mon	L:17.0 vs O:21.6 (p=0.36)	ND	ND	ND	ND	oncologically same	4
7 <sup>(7)</sup>	Color (2009)	multi	19%	1076	Colon	53m	p=0.24	ND	ND	3yr OS L:81.8 vs O:84.2 (p=0.45)	3yr DFS L:74.2 vs O:76.2 (p=0.70)	L is feasible	5

ND: not described; L: laparoscopic colectomy; O: open colectomy

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lapa RCT	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Should Laparoscopic Resection (RCT) be used for Colon cancer?												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	-	-	-	HIGH

권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 결정하였는데, 비록 본 핵심질문에 대한 자료의 질이 높다고 하더라도, 환자의 상태나 조건에 따라 수술의 방식을 선정해야 하고 분석 연구의 경우에도 대상군에 대한 제한조건이 다양하므로 일률적으로 권고하는 경우, 바람직하지 못한 효과가 발생할 수 있고, 의료비용 및 현실적인 의료조건을 고려하여 낮은 권고 등급(weak recommendation)으로 결정하였다.

본 연구에 대한 메타 분석은 시행하지 않았다.

#### 「참고문헌」 [KQ 7]

1. Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Civelli V, Di Carlo V. Laparoscopic vs. open colectomy in cancer patients: long-term complications, quality of life, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2005 Dec;48(12):2217-23.
2. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, Jr., et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg*. 2007 Oct;246(4):655-62;discussion 62-4.
3. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010 Nov;97(11):1638-45.
4. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg*. 2008 Jul;248(1):1-7.
5. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet*. 2004 Apr 10;363(9416):1187-92.
6. Liang JT, Huang KC, Lai HS, Lee PH, Sun CT. Oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy for male sigmoid and upper rectal cancer with clinically positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jul;14(7):1980-90.
7. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglund E, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):44-52.

**[KQ 8] 핵심질문 8****8-1. 질문: 대장 점막하암 (cT1N0M0)의 내시경적 절제술 후 병리진단에서 완전 절제(절제면 음성)된 점막하암(샘암종)으로 진단된 경우 림프절 전이 가능성으로 추가적인 대장 절제술을 고려해야 하는 고위험군은?**

Population: 내시경적 절제술 후 병리진단에서 절제면 음성인 점막하암으로 진단된 환자

Intervention: 절제 후 검체의 병리 소견

Comparator: 없음

Outcome: 림프절 전이 위험도 예측

**[KQ 8-1]** 내시경적 완전 절제가 이루어진 결장 점막하암의 병리진단에서 현미경적 절제면이 음성이어도 림프관/정맥 혈관 침범이 있거나, 저분화/미분화 암인 경우, 혹은 침범 깊이가 깊은 경우 등 림프절 전이의 위험 요소가 있는 환자에서는 추가적인 근치적 수술을 권고한다.

**[Level 1C]** (권고 등급 1=strong; 근거 수준 C=low)

**[KQ 8-2]** 내시경적 완전 절제가 이루어진 직장 점막하암의 병리진단에서 현미경적 절제면이 음성이어도 림프관/정맥 혈관 침범이 있거나, 저분화/ 미분화 암인 경우, 혹은 침범 깊이가 깊은 경우 등 림프절 전이의 위험 요소가 있는 환자에서는 추가적인 근치적 수술을 권고한다.

**[Level 1C]** (권고 등급 1=strong; 근거 수준 C=low)

**8-2. 문헌 검색**

문헌 검색을 위해 아래와 같은 검색식을 이용하여 2000년 1월부터 2011년 4월까지 게재된 문헌을 검색하였다.

**Polypectomy AND lymph node AND submucosal invasion**

1. ("cancer" OR "cancers" OR "neoplasm" OR "tumor" OR "tumour" OR "tumors" OR "tumours" OR "carcinoma" OR "sarcoma" OR "adenocarcinoma" OR "adenom" OR "neoplasms" OR "lesion")[TW]
2. "neoplasms"[MeSH Terms] OR "sarcoma"[MeSH Terms] OR "adenocarcinoma"[MeSH Terms]
3. #1 OR #2
4. ("colorectal\*" OR "colon" OR "colonic" OR "bowel\*" OR "rectal" OR "rectum" OR "sigmoid" OR "anal" OR "anus")[TW] OR ("Colorectal cancer")[TW]
5. "colon"[MeSH term] OR "colon, sigmoid"[MeSH Terms]
6. #4 OR #5
7. #3 AND #6
8. (incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos\*[Text Word] OR predict\*[Text Word] OR course\*[Text Word])
9. "neoplasm staging"[MeSH Terms] OR "neoplasm invasiveness"[MeSH Terms] OR "lymph nodes"[MeSH Terms] OR "neoplasm metastasis"[MeSH Terms]
10. ("neoplasm"[TW] AND "staging"[TW]) OR "neoplasm staging"[TW] OR ("neoplasm"[TW] AND "invasiveness"[TW]) OR "neoplasm invasiveness"[TW] OR ("lymph"[TW] AND "nodes"[TW]) OR "lymph nodes"[TW] OR ("neoplasm"[TW] AND "metastasis"[TW]) OR "neoplasm metastasis"[TW] OR (invasion[TW] AND depth[TW]) OR (submucosal[TW] AND invasion[TW])
11. #9 OR #10
12. #7 AND #8 AND #11.

### 8-3. 문헌 선택 기준

Pubmed에서 위 검색식을 적용하여 검색하였을 때, 총 474개의 문헌이 검색되고, 이를 영문/국문, 기간을 2001년 1월 1일부터 2011년 3월 31일로 제한하였을 때, 232개의 문헌이 추출되었고, 이 중 PICO와 관련이 있는 문헌은 2개였음. 관련 논문 검색을 통해 6개의 논문을 추가하여 총 8개의 문헌은 근거로 사용함.

PICO에서 기술한 Population(내시경 절제술 후 병리진단에서 절제면 음성인 점막하암으로 진단된 환자)에 관련된 문헌은 모두 외과적 절제 수술한 대장 점막하암의 병리 소견에 근거한 림프절 전이 위험 인자에 대한 것이었고, 이를 핵심 질문의 근거 문헌으로 선택하였다.

연도: 2001년 1월 1일부터 2011년 3월 31일  
제외: 체계적 제외 (관계 없는 내용 및 타 장기에 대한 논문)  
증례 보고, 단순 종설  
포함: T1 병기의 원발성 결장-직장암종에 대해 외과적 절제를 시행한 후 원발 병소 병리 소견에 근거한 림프절 전이 여부를 제시하고 위험 인자 분석을 시행한 후향적 관찰 논문 검색식을 통해 선택한 논문: 2개  
추가: 관련 논문(related article) 검색을 통해 6개의 논문 추가

### 8-4. 근거 수준과 권고 등급의 결정

핵심질문에 대한 근거로 채택된 연구는 외과적으로 절제한 점막하암의 병리 소견에 근거하여 림프절 전이 위험 인자를 제시한 8개의 논문으로 모두 후향적 연구였으며 대규모 인구 집단을 대상으로 수행한 연구나 용량 반응 관계에는 해당이 되지 않아 GRADE에 기반을 둔 근거 수준은 기본적으로 매우 낮음으로 판단하였다.

근거 수준은 낮으나 제시한 권고안을 따르지 않을 경우 근치적 수술이 필요한 림프절 전이를 동반한 점막하암 환자의 경과에 미치게 될 영향을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 높은 권고 등급으로 결정하였다.

### 8-5. 문헌 고찰: 결장 및 직장의 점막하암에서 림프절 전이 위험 인자 분석 (메타 분석 포함)

#### A. 림프관 및 정맥 침범

8개의 문헌 중 4개에서 림프관 침범과 정맥 침범을 따로 구분하여 다루고 있으며, 2개의 문헌은 림프관 침범과 정맥 침범을 같은 범주의 위험인자로 분류하여 교차비 또는 상대위험도를 분석하였다. 정맥 침범과 별도로 림프관 침범을 조사했던 4개의 연구에 대해 메타분석 하였을 때,<sup>(1-4)</sup> 림프관 침범이 있을 경우에는 교차비가 4.43 (95% 신뢰구간 2.88~6.80)으로 림프절 전이 위험이 증가하는 것으로 나타났다(Figure 1). 한편, 림프관 침범과 정맥 침범을 하나의 범주로 다룬 2개의 문헌에 대한 메타분석 결과에 의하면,<sup>(5,6)</sup> 림프관 또는 정맥 침범이 있는 경우, 교차비 4.24 (95% 신뢰구간 2.08~8.65)로 림프절 전이 위험이 증가한다(Figure 2). 반면, 정맥 침범에 따른 림프절 전이 위험을 분석한 문헌은 6개가 있었으나,<sup>(1,4,7,8)</sup> 이 중 Yasuda 등의 연구<sup>(8)</sup>에서만 유의하게 림프절 전이 위험이 증가한다고 보고하여 (교차비 12.023, 95% 신뢰구간 3.751~116.751), 정맥 침범만 있는 경우의 림프절 전이 위험에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하다.

#### B. 암세포의 분화도

암세포의 분화도에 따른 림프절 전이 여부는 8개의 문헌 모두에서 다루고 있는데, Tateishi 등은 분화도가 좋은 경우에 비해서 분화도가 중등도이거나 나쁜 경우에는 림프절 전이 위험이 교차비 3.02(95% 신뢰구간 1.11~5.00)로 증가한다고 보고하였다.<sup>(4)</sup> 그러나, 나머지 7개의 연구에서는 다변량 또는 단변량 분석에서 분화도에 따라서는 림프절 전이 위험이 증가하지 않는 것으로 보고하여,<sup>(1-3,5-8)</sup> 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

## C. 점막하 침범 깊이

점막하 침범 깊이에 따른 림프절 전이 여부는 6개의 문헌에서 다루고 있었으며, 이 중 3개의 연구에서는 다변량 분석에서 점막하 침범 깊이가 의미 있는 림프절 전이 위험 인자로 제시하였으나,<sup>(1, 5, 6)</sup> 나머지 3개의 연구에서는 림프절 전이 위험을 증가시키지는 않는 것으로 보고하였다.<sup>(2, 4, 8)</sup> 또한, 각 연구마다 점막하 침범 깊이의 측정 방법의 차이가 있고 림프절 전이 위험을 증가시킨다고 보고한 침범 깊이도 1,000  $\mu\text{m}$ 에서 3,000  $\mu\text{m}$ 까지로 다양하여 현시점에서 림프절 전이 위험이 증가하게 되는 특정한 점막하 침범 깊이를 명시하는 것은 불가능하다 (Table 1). 그렇지만, 림프절 전이에 따른 재발 위험도의 최소화 측면에서는 목 없는 폴립형태의 점막하암의 경우에는 1000  $\mu\text{m}$ 를 기준으로 림프절 전이 위험도를 판단하여 추가적인 수술을 결정하는 것이 안전할 것으로 판단하며, 환자의 전신 상태 및 연령, 환자의 선호도 등을 고려하여 점막하 침범 깊이가 1,000~2,000  $\mu\text{m}$  미만인 경우에도 조심스럽게 경과 관찰을 해볼 수 있다. 목 있는 폴립형태의 점막하암의 경우에는 암병소가 폴립의 두부에 국한되어 있고, 경부 이하를 침범하지 않는 경우에는 림프절 전이 위험이 증가하지 않아 내시경으로 완전 절제 되었다면 추가 수술을 하지 않고 경과 관찰을 할 수 있다.

한편, 다양한 연구에서 내시경 절제 전 특정 내시경 소견이 관찰되는 경우, 이를 토대로 점막하 침범 깊이를 예측할 수 있다고 제시한 바 있는데 이는 크게 내시경 육안 소견, 색소내시경 단독 또는 색소내시경과 확대내시경을 조합(magnifying chromoendoscopy)하여 관찰한 병변 표면의 소견(pit pattern), 협대역 영상(narrow band image, NBI) 내시경으로 관찰한 병변 표면의 미세혈관 패턴 등으로 분류할 수 있다. 내시경 육안 소견 중 다음과 같은 소견, 즉, 병변 자체가 확장하는 양상을 보이는 경우, 병변을 중심으로 주름 집중이 관찰되는 경우, 병변 표면에 불균일한 함몰면이 관찰되는 경우, 병변 표면이 함몰면이 깊거나 궤양을 동반한 경우, 또는 점막하 주입 시 병변이 융기하지 않는 경우(non-lifting sign)에는 깊은 점막하 침범을 시사하는 것으로 알려져 있으나, 이러한 소견이 깊은 점막하 침범의 진단 민감도는 46~74%로 낮은 편이다.<sup>(9, 10)</sup> 색소내시경 단독 또는 색소내시경과 확대내시경으로 정상 대장점막 또는 대장 폴립, 조기 대장암의 점막을 관찰하였을 때 결장샘(gland)의 입구의 독특한 모양이 관찰되는데, Kudo는 이를 “pit 패턴”이라고 명명한 후 다섯 가지의 패턴으로 분류하여 각 패턴에 따라 가장 흔히 관찰되는 조직 소견을 보고한 바 있다.<sup>(11)</sup> 다섯 가지 패턴 중에서 제5형(type V)의 아형으로 제시된 무구조 형태(nonstructural pit pattern, VN)를 보이는 경우 점막하암의 빈도가 높고, 특히, VN 형태가 병변의 넓은 영역에서 관찰되는 경우에는 깊은 점막하암을 시사한다고 알려져 있다.<sup>(12)</sup> 최근 개발되어 일부 의료기관에서 사용 중인 협대역 영상 내시경은 점막 표면의 미세혈관을 관찰하는데 효과적이며, 대장 종양의 미세혈관의 패턴이 대장 종양의 조직 병리 소견과 침윤 깊이를 예측하는데 도움이 된다고 보고하고 있다.<sup>(13-16)</sup> 그러나, 협대역 영상에 근거한 침범 깊이의 예측과 관련한 연구는 각 연구마다 서로 다른 형태의 분류법을 제시하고 있고 대부분의 연구는 협대역 영상과 확대내시경을 함께 이용하여 관찰한 내시경 소견에 근거한 미세혈관 패턴을 기준으로 삼고 있어<sup>(17)</sup> 이러한 설비의 보급 정도를 고려할 때 실제 임상에서 널리 사용하기에는 제한이 있다.

내시경 소견 외에도 20MHz 정도의 고주파 미세탐색자(mini-probe)를 이용한 내시경 초음파를 통해 보다 직접적으로 병변의 침범 깊이를 예측하기 위한 시도가 있었고, 일부 연구에서는 90% 이상의 진단 정확도를 보고하고 있으나,<sup>(18, 19)</sup> 이 역시 관찰자 간의 일치도와 해당 의료기기의 이용 가능 여부를 고려할 때 대부분의 의료기관에서 혹은 대부분의 대장의 점막하암에 대하여 적용하기에는 어려움이 따른다.

정리하면, 앞서 기술한 다양한 내시경 소견과 미세탐색자를 이용한 내시경 초음파 검사 소견은 그 민감도와 특이도, 관찰자 간의 일치도, 최신 의료설비에 대한 접근성 등을 고려할 때, 대장의 점막하암이 의심되는 모든 병변에 대해 적용하여 치료 방침을 결정하기에는 현실적으로 제한이 있다.

따라서, 상기의 다양한 방법을 동원하여 평가하였을 때 명확히 깊은 점막하 침범을 시사하는 소견을 보이지 않고, 기술적으로 내시경 절제가 가능하다면 대장의 점막하암이 의심되는 경우에는 내시경적 절제술을 한 후 병리진단에 근거하여 추가의 근치적 수술을 결정하는 것이 실제 임상에서는 보다 효율적인 접근법이라 할 수 있겠다.

Table 1. Studies on the lymph node metastasis in the surgically resected colorectal submucosal (T1) cancer specimens

Study	Design	No. of patients	End points	Status of risk factors of LNM	LNM(+)	LNM (-)	Multivariate OR or RR (95% CI)	
Yamamoto (2004, Japan) <sup>(6)</sup>	Retrospective analysis for surgical specimens	301 surgically resected T1 cancer 19 LNM(+) patients 282 LNM(-) patients	LNM in the surgical specimens	Lymphovascular invasion	Positive Negative	13 6	76 206	4.045 (1.380-11.853)
				Grade of differentiation	WD	12	218	1.235 (0.391-3.905)
					MD	6	61	
					PD	1	3	
				Depth of invasion	Others	NA	NA	
					<1,000µm ≥1,000µm	3 16	166 116	8.592 (2.095-35.241)
				Tumor budding		NA	NA	
						NA	NA	
				Lymphatic invasion	Positive	12	35	45.50 (P=0.001)
					Negative	1	92	
Venous invasion	Positive	5	11	3.26 (P>0.05)				
	Negative	8	116					
Egashira (2004, Japan) <sup>(7)</sup>	Retrospective analysis for surgical specimens	140 surgically resected T1 cancer 13 LNM(+) patients 127 LNM(-) patients	LNM in the surgical specimens		WD	2	65	
				Grade of differentiation	MD	9	53	
					PD	0	2	
					Mucinous undifferentiated	2	0	NS in multivariate analysis
				Depth of invasion	Mucinous differentiated	0	7	
						NA	NA	
				Tumor budding (Bud-like structure)		NA	NA	
					Positive	13	71	NS in multivariate analysis
					Negative	0	56	

Study	Design	No. of patients	End points	Status of risk factors of LNM	LNM(+)	LNM (-)	Multivariate OR or RR (95% CI)	
Okabe (2004, Tokyo and New York) <sup>(5)</sup>	Retrospective analysis for surgical specimens	428 surgically resected T1 cancer 43 LNM(+) patients 385 LNM(-) patients	LNM in the surgical specimens	Lymphovascular invasion	28	107	4.4 (1.7-11)	
					15	278		
				Venous invasion	NA	NA		
					NA	NA		
				Grade of differentiation	WD	2	84	
					MD	36	294	5.4 (0.54-54)
					PD	5	7	
				Depth of invasion	<3,000µm	13	183	
					≥3,000µm	28	176	2.7 (1-7.5)
				Growth pattern	Infiltrative	26	183	Not assessed by multivariate analysis
expansive	0	21						
Kitajima (2004, Japan) <sup>(4)</sup>	Multi-center, retrospective analysis for surgical specimens,	865 surgically resected T1 cancer 87 LNM(+) patients 778 LNM(-) patients	LNM in the surgical specimens	Lymphatic invasion Total (pedunculated/nonpedunculated)	63 (8/55)	213 (33/180)	4.691 (2.768-7.950)	
					24 (2/22)	565 (98/467)		
				Venous invasion Total (pedunculated/nonpedunculated)	36 (5/31)	158 (25/133)	NS in multivariate analysis	
					51 (5/46)	620 (106/514)		
				Grade of differentiation	WD/MD	85	774	
					PD	2	4	
				Grade of differentiation (invasive front)	WD/MD	82	763	NS in multivariate analysis
					PD	5	15	
				Depth of invasion for pedunculated type	<3,000µm	6	96	NS in univariate analysis
					≥3,000µm	4	35	
<1,000µm	0	123						
Depth of invasion for nonpedunculated type	≥1,000µm	77	524	5.404 (1.623-17.933)				
	Positive	62 (6, 56)	304 (43, 261)					
Tumor budding Total (pedunculated/nonpedunculated)	Positive	25 (4, 21)	474 (88, 386)	2.276 (1.350-3.835)				
	Negative							

Study	Design	No. of patients	End points	Status of risk factors of LNM	LNM(+)	LNM (-)	Multivariate OR or RR (95% CI)
Tominaga (2005, Japan) <sup>(2)</sup>	Retrospective analysis for surgical specimens	155 surgically resected nonpedunculated T1 cancer 19 LNM(+) patients 136 LNM(-) patients	LNM in the surgical specimens	Lymphatic invasion	Positive	12	4.33 (1.31-15.14)
					Negative	7	
				Venous invasion	Positive	4	NS in univariate analysis
					Negative	15	
				Grade of differentiation	WD	6	NS in univariate analysis
					MD	12	
					PD	1	
				Depth of invasion	<1,000µm	0	NS in multivariate analysis
					1,000µm~2,000 µm	3	
					≥2,000µm	16	
				Degree of focal dedifferentiation (Focal dedifferentiation resembles tumor budding)	No	2	2.60 (0.48-26.32)
					Low (1-10 units/invasive front)	10	
High (>10 units/invasive front)	7						
Status of MM*	Type A	2	NS in multivariate analysis				
	Type B	17					
Lymphatic invasion	Positive	NA	NA				
	Negative	NA					
Venous invasion	Positive	18	12.023 (3.751-116.751)				
	Negative	3					
Grade of differentiation	WD	10	NS in multivariate analysis				
	MD/PD	11					
Depth of invasion	≤2,000µm	4	NS in multivariate analysis				
	>2,000µm	17					
Tumor budding (Bud-like structure)	Positive	17	11.112 (3.644-146.031)				
	Negative	4					
Yasuda (2007, Japan) <sup>(8)</sup>	Multi-center, retrospective analysis for surgical specimens	86 surgically resected T1 cancer 21 LNM(+) patients 65 LNM(-) patients	LNM in the surgical specimens	Status of MM*	Type A	47	NS in multivariate analysis
					Type B	89	
Lymphatic invasion	Positive	NA	NA				
	Negative	NA					
Venous invasion	Positive	18	12.023 (3.751-116.751)				
	Negative	3					
Grade of differentiation	WD	10	NS in multivariate analysis				
	MD/PD	11					
Depth of invasion	≤2,000µm	4	NS in multivariate analysis				
	>2,000µm	17					
Tumor budding (Bud-like structure)	Positive	17	11.112 (3.644-146.031)				
	Negative	4					

Study	Design	No. of patients	End points	Status of risk factors of LNM	LNM(+)	LNM (-)	Multivariate OR or RR (95% CI)
Ishikawa (2008, Japan) <sup>(3)</sup>	Multi-center, retrospective case-control study for surgical specimens	71 surgically resected T1 cancer 28 LNM(+) patients 43 LNM(-) age- and sex-matched control	LNM in the surgical specimens	Lymphatic invasion	18	4	5.354 (1.069-26.806)
					Positive	10	
					Negative	8	6
					Venous invasion	20	37
					Positive	15	34
					Negative	13	9
					Grade of differentiation (mucosa)	6	25
					WD	11	14
					MD	9	2
					PD	2	2
Tateishi (2010, Japan) <sup>(4)</sup>	Single center, retrospective analysis for surgical specimens	322 surgically resected T1 cancer 46 LNM(+) patients 276 LNM(-) patients 33 polypoid cancers 289 sessile cancers	LNM in the surgical specimens	Mucinous	NA	NA	0.922 (0.588-1.446)
					NA	NA	
					NA	NA	
				Depth of invasion	23	13	5.014 (1.041-24.160)
					Positive	5	30
					Negative	25	51
				Tumor budding	21	225	3.19 (1.06-4.55)
					Positive	13	32
					Negative	33	244
					NS in multivariate analysis		
	Lymphatic invasion	23	225				
	Venous invasion	23	51	3.02 (1.11-5.00)			
	Grade of differentiation	1	33				
	MD/PD	45	243	NS in multivariate analysis			
	Depth of invasion	28	78	2.59 (1.20-8.33)			
	<1,000µm	18	198				
	>1,000µm	1	40				
	Positive	1	40				
	Negative	45	236	NS in multivariate analysis			
	Tumor budding						
	Type A						
	Type B						
	Status of MM*						

Abbreviations: NA, not available or not applicable; MM, muscularis mucosa; WD, well differentiated; MD, moderately differentiated; PD, poorly differentiated; LN, lymph node; LNM, lymph node metastasis

\*Status of MM: type A was defined as preserved or incompletely disrupted muscularis mucosa and type B was defined as completely disrupted muscularis mucosa.

Figure 1. Forest plot for the meta-analysis of lymphatic invasion as a risk factor of lymph node metastasis

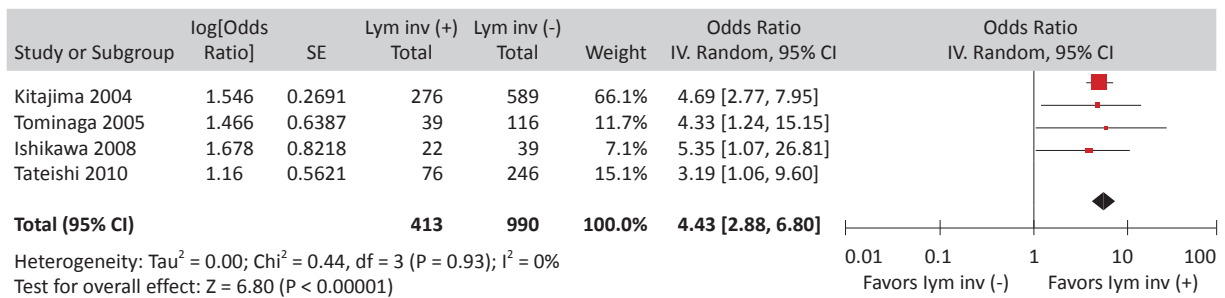
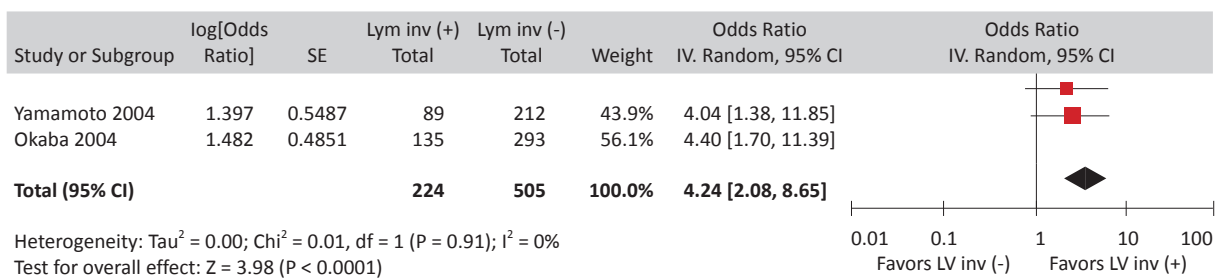


Figure 2. Forest plot for the meta-analysis of lymphovascular invasion as a risk factor of lymph node metastasis



「참고문헌」 [KQ 8]

1. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol.* 2004 Jun;39(6):534-43.
2. Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2005 Jan;48(1):92-100.
3. Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Yokoo T, Ishii T. Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Cancer.* 2008 Feb 15;112(4):924-33.
4. Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol.* 2010 Aug;23(8):1068-72.
5. Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg.* 2004 Dec;8(8):1032-9; discussion 9-40.
6. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jul-Aug;51(58):998-1000.
7. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, Hamamoto N, Akutagawa H, Takeshita A, et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Mod Pathol.* 2004 May;17(5):503-11.
8. Yasuda K, Inomata M, Shiromizu A, Shiraishi N, Higashi H, Kitano S. Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum.* 2007 Sep;50(9):1370-6.
9. Saitoh Y, Obara T, Watari J, Nomura M, Taruishi M, Orii Y, et al. Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1998

- Oct;48(4):362-70.
10. Kobayashi N, Saito Y, Sano Y, Uragami N, Michita T, Nasu J, et al. Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? *Endoscopy*. 2007 Aug;39(8):701-5.
  11. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996 Jul;44(1):8-14.
  12. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*. 2001 Apr;33(4):367-73.
  13. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Sano Y. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. *Dig Endosc*. 2011 May;23 Suppl 1:112-5.
  14. Ikematsu H, Matsuda T, Emura F, Saito Y, Uraoka T, Fu KI, et al. Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:33.
  15. Kanao H, Tanaka S, Oka S, Hirata M, Yoshida S, Chayama K. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2009 Mar;69(3 Pt 2):631-6.
  16. Oba S, Tanaka S, Oka S, Kanao H, Yoshida S, Shimamoto F, et al. Characterization of colorectal tumors using narrow-band imaging magnification: combined diagnosis with both pit pattern and microvessel features. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Sep;45(9):1084-92.
  17. Tanaka S, Sano Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. *Dig Endosc*. 2011 May;23 Suppl 1:131-9.
  18. Hurlstone DP, Brown S, Cross SS, Shorthouse AJ, Sanders DS. High magnification chromoscopic colonoscopy or high frequency 20 MHz mini probe endoscopic ultrasound staging for early colorectal neoplasia: a comparative prospective analysis. *Gut*. 2005 Nov;54(11):1585-9.
  19. Matsumoto T, Hizawa K, Esaki M, Kurahara K, Mizuno M, Hirakawa K, et al. Comparison of EUS and magnifying colonoscopy for assessment of small colorectal cancers. *Gastrointest Endosc*. 2002 Sep;56(3):354-60.

[KQ 9] 핵심질문 9

9.1 질문: 최종 병기 II, III기 결장암의 수술후 보조 항암화학요법의 역할은?

[KQ 9-1] 근치적 수술후 고위험군 II기 결장암의 보조 항암화학요법으로 Oxalipatin을 포함한 복합 항암화학요법을 권고한다.  
[Level 1B] (권고등급 1=strong; 근거수준 B=moderate)

[KQ 9-2] 근치적 수술후 최종 병기 III기 결장암의 보조 항암화학요법으로 Oxaliplatin을 포함한 복합 항암화학요법을 권고한다.  
[Level 1A] (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high)

9.2. 논문 검색식

Limits: Humans, English

1. (large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab]) OR (colon[tiab] OR colons[tiab] OR colonic[tiab] OR large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab])
2. (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])
3. ("Colonic Neoplasms"[Mesh:noexp]) OR "Sigmoid Neoplasms"[Mesh]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms])
4. ("Adjuvant Chemotherapy"[TW] OR "Postoperative"[TW] OR "Adjuvant"[TW])
5. (1 AND 2) OR 3
6. 4-5/AND

9.3. 논문 선택 기준

검색한 약 1200여개 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 26개를 선택하여 근거표를 작성하였다. 선택한 논문은 대부분 대규모 3상 무작위 배정 연구였다.

연도: 1995년 1월부터 2010년 12월  
제외: 체계적 제외 (관계 없는 내용 및 타 장기에 대한 논문)  
증례 보고, 단순 종설, 1상 또는 2상 임상연구 결과에 대한 논문  
3상 무작위 연구이기는 하나 그 규모나 연구설계가 미흡한 논문  
포함: 3상 무작위 연구로 그 규모나 설계에 문제가 없으며, 결과의 타당성이 입증된 논문 검색 식과 기준을 통해 선택한 논문: 4개  
추가: 대장암 보조 항암화학요법에 대한 최신인 대표적인 meta-analysis 1편

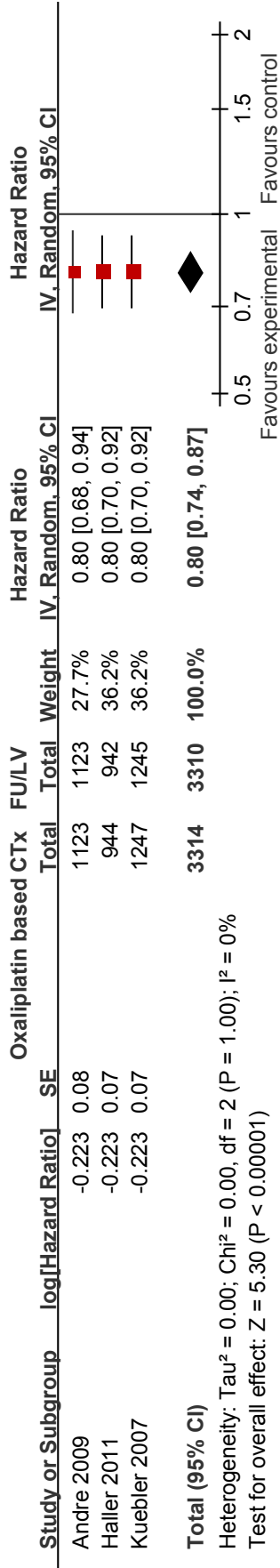
9.4. 근거 수준과 권고 등급 결정

검색 및 기준에 의해 최종 선택된 논문들 5개 중, 4개는 3상 무작위 배정을 통해 잘 설계된 다기관 임상연구의 결과이며, 나머지 1개의 논문 여러 3상 임상연구들이 포함된 메타분석 연구 결과로써, 5개 논문의 평가결과 모두 우수한 질의 연구 결과물로 판단되었다.

근거표 1. 결장암에서의 보조화학요법

Author /Yr	Method	Participant	Feasibility	Control	Intervention	Primary endpoint	HR (95% CI )	P-value
Kuebler et al. / 2007 <sup>(1)</sup>	Multicenter randomized controlled trial	N=2,407 (1,247 vs 1,245)	Stage II/ III	5-FU/LV	FLOX (oxaliplatin+5FU/LV)	4YRS DFS 73.2% vs. 67.0%	0.8 (0.69-0.93)	p<0.002
Andre et al. /2009 <sup>(2)</sup>	Multicenter randomized controlled trial	N=2,246 (1123 vs 1123)	Stage II/ III	5-FU/LV	FOLFOX4 (oxaliplatin+5FU/LV)	5YRS DFS 73.3% vs. 67.4%	0.80 (0.68-0.93)	P=0.003
Haller et al. / 2011 <sup>(3)</sup>	Multicenter randomized controlled trial	N=1,886 (944 vs 942)	Stage III	5-FU/LV (Mayo clinic, Rosewell Park)	XELOX (capecitabine+oxaliplatin)	3YRS DFS 70.9% vs. 66.5%	0.80 (0.69-0.93)	P=0.0045
Twelves et al / 2005 <sup>(4)</sup>	Multicenter randomized controlled trial	N=1,987	Stage III	5-FU/LV	Oral capecitabine	DFS (Non-inferiority)	0.87 (0.75-1.00)	P=0.05
IMPACT investigators / 1995 <sup>(5)</sup>	Meta-analysis	N=1526	Stage II/ III	Observation	5-FU/LV 5-FU 370-400mg/m2 (D1-5) LV : 200mg/m2	3YRS EFS 83% vs. 78%	0.65 (0.54-0.78)	p<0.0001

5-FU : Fluoropyrimidine / LV : Leucovorin / Ox : oxaliplatin  
DFS : Disease free survival



근거 수준은 고위험군 II기 결장암의 수술후 보조 항암화학요법으로 Oxaliplatin을 포함한 복합요법에 대해서는 moderate로 결정하였다. 고위험군 II기 결장암 환자군에 대한 연구 결과를 제시한 논문들은 주로 전체 II기와 III기 환자들을 대상으로 한 연구의 소그룹 결과를 인용한 것으로 파악되었기 때문이다. 한편 III기 결장암의 수술후 보조 항암화학요법으로 Oxaliplatin을 포함한 복합요법에 대해서는 high 로 결정하였다. 여러 대규모 3상 무작위 배정 연구를 통해 수 차례 확인된 내용이기 때문이다. 또한 이 논문들을 가지고 메타 분석을 시행해 보았을 경우에도, 병기 II기, III기 결장암의 수술후 보조 항암화학요법의 역할을 입증할 수 있었다.

권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 높은 권고 등급로 결정하였다.

#### 「참고문헌」 [KQ 9]

1. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2198-204.
2. Andre T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
3. Haller DG, Taberero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10;29(11):1465-71.
4. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
5. Raderer M, Scheithauer W. Treatment of advanced colorectal cancer with 5-fluorouracil and interferon-alpha: an overview of clinical trials. *Eur J Cancer.* 1995 Jun;31A(6):1002-8.

**[KQ 10] 핵심질문 10****10-1. 핵심질문: 직장암 환자에서 전직장간절제술을 하여야 하는가?**

**[KQ 10]** 직장암의 근치적 수술의 원칙으로 직장의 전직장간막절제술(Total Mesorectal Excision)을 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

직장암의 근치적 수술시 전직장간막절제술<sup>(1-2)</sup>은 국소재발을 감소시키고 근치적 절제의 기회를 증가시키는 종양학적 결과를 유도한다. 따라서 전직장간막절제술은 직장암 근치적 수술의 표준으로 권고한다.

**10-2. 논문검색식**

Limits: Humans, English

1. Rectum [MeSH] OR Surgery [MeSH] OR Surgical Procedures [MeSH]
2. Rectal neoplasm [MeSH] or Surgery [MeSH] or Therapy [MeSH]
3. Recurrence [MeSH] or Neoplasm Recurrence, Local [MeSH]
4. Total mesorectal excision
5. 1 AND 2 AND 3 AND 4

**10-3. 논문선택기준**

검색한 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 5개를 선택하여 근거표를 작성하였다.

1. 1980년 이후 결과가 논문으로 발표된 연구
2. 증례수가 500에 이상인 경우
3. 24개월 이상의 장기추적결과가 포함된 연구

**10-4. 근거 수준과 권고등급 결정**

전직장간막 절제술<sup>(1-2)</sup>의 특성상 전향적무작위대조연구는 현실적으로 불가능하므로 이를 보완하기 위하여 증례수가 500에 이상인 연구 5개를 선택하여 분석하였다.<sup>(1, 3-6)</sup> 이들 연구는 5개는 모두 직장암환자 증례에 제한되어 있으며 적절한 표본수의 증례 및 대조군이 포함되어 있다. 이러한 연구는 모두 36개월 이상의 추적결과가 보고되어 있어서 단기/장기의 종양학적 결과를 확인할 수 있었다.<sup>(1, 3-5)</sup>

종양학적 성적의 평가에 대한 기술은 연구마다 상이하나 각 연구마다 국소재발을, 전체생존률을 선택적으로 기술하였다. 국소재발율은 모든 연구에서 기술되었으며, 전체 생존률은 4개의 연구에서 기술되었다. 각 연구의 질은 Ottawa-Newcastle Assessment 에 의하여 판단하였으며, 근거 수준은 분석은 각 연구들이 4개의 후향적 다기관 연구, 관찰연구와 한 개의 단일기관 전향적 연구가 포함되어 있어 논문설계의 제약, 결과 불일치 등의 효과가 개입될 가능성이 큰 요소가 있고 전향적 무작위 연구가 포함되지 않아 낮음(low quality)으로 하였다. 근거의 질은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group에서 제안한 방법론을 따랐다.

1. 근거표: 직장암의 근치적 수술의 원칙으로 직장암의 전직장간막절제술

Author	Year	Study design	Sample size	Inclusion	Period	Local recurrence	OS	Recommendation	Newcastle-Ottawa Assessment
Heald (1)	1998	Single Prospective case series	519	Rectal cancer	Aug/1978-Jan/1998	ALL 6% (95% CI, 2%-10%) at 5 years 8% (95% CI 2%-14%) at 10 years Curative resections 3% (95% CI, 0%-5%) at 5 years 4% (95% CI, 0%-8%) at 10 years	Disease-free survival 80% at 5 years 78% at 10 years	Rectal cancer can be cured by TME alone in 66% patients undergoing surgical excision in all stages and in 80% patients having curative resections.	S(****) C(*) O(****)
Kapiteijin (3)	2002	Multi, restrospective	930	Rectal cancer	78 (34-114)	Conventional vs. TME 16% vs. 9% (p=0.002) HR TME 0.02, p=0.002	Conventional vs. TME (2year) 77% vs. 86% (p=0.002) HR TME 0.21, p=0.019	Introduction and training of TME improved outcomes	S(****) C(*) O(****)
Wibe (4)	2002	Multi Observational Cohort	Non-Tme(229) TME(1395)	Rectal cancer	Nov/1993-Aug/1997	Non-TME vs. TME 12% vs. 6% (30 M) HR Non-TME 2.7 (p<0.0001)	Non-TME vs. TME (4-Y5R) 60% vs. 73% HR Non-TME 1.4 (p=0.03)	TME alone can give lower local recurrence and longer 4-year survival.	S(****) C(*) O(****)
Peeters (5)	2003	Multi	1861	Rectal cancer	Jan/1996-Dec/2000	TME trial 5.3% (TME(n=875) vs. RT-TME(n=873) 8.2% vs. 2.4% p<0.0001)	TME (n=908) vs. RT-TME(n=897) 81.8% vs. 82% p<0.84		S(****) C(*) O(****)
Martling (6)	2005	Multi	652	Rectal cancer	1995-1996	Stockholm I 15% Stockholm II 14% TME project 6% p<0.0001	NA	TME will facilitate lower local recurrence and wound infection.	S(****) C(*) O(****)

Evidence Level (Low)

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
							TOTAL MESORECTAL EXCISION	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Local recurrence												
5	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	

권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 결정하였는데, 비록 본 핵심질문에 대한 자료의 질이 높지 않다고 하더라도, 전직장간 절제술의 단기성적을 포함한 종양학적 결과, 수술에 수반되는 합병증 등을 고려할 때 일률적으로 권고하여도 이로 인한 부작용이 발생할 가능성이 적다고 판단되고 바람직한 종양학적 결과가 기대되므로 높은 권고 등급(strong recommendation)으로 결정하였다.

#### 「참고문헌」 [KQ 10]

1. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998 Aug;133(8):894-9.
2. Kapiteijn E, van de Velde CJ. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2002 Oct;82(5):995-1007.
3. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg*. 2002 Sep;89(9):1142-9.
4. Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer--implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jul;45(7):857-66.
5. Peeters KC, Kapiteijn E, van de Velde CJ. Managing rectal cancer: the Dutch experience. *Colorectal Dis*. 2003 Sep;5(5):423-6.
6. Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, et al. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):225-9.

**[KQ 11] 핵심질문 11**

**11-1. 질문: 직장암에서 경향문 국소절제술의 적응증 및 수술후 추가의 근치적 절제술의 적응증은?**

**[KQ 11-1]** 경향문 국소절제술의 적응증은 종양의 크기가 3cm 미만이고, 직장 내경의 총 둘레의 30%를 넘지 않는 가동성 종양이 항문연에서 적어도 8cm 이내에 위치하여야 하며, 병리진단에서 분화도(G1, G2)가 좋으며, 림프관/정맥혈관 침범이 없으며, 영상검사에서 종양이 직장벽 점막하층 이내로 침범하여 충분한 절제연의 확보가 예상되며, 수술전 림프절 전이가 없다고(cNO) 진단되는 환자에서 권고한다.  
**[Level 2C]** (권고등급 2=weak, 근거수준 C=low)

**[KQ 11-2]** 경향문 점막하직장암(cT1N0M0)에 대한 경향문 국소절제술 검체의 병리진단에서 현미경적 절제연의 침범이 보이거나 정확한 판정이 어려운 경우, 점막하층 침범이 깊거나 정확한 판정이 어려운 경우, 저분화/미분화 암인 경우, 림프관/정맥혈관 침범이 관찰되는 경우에는 추가의 근치적 수술을 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

**11-2. 논문검색식**

((("Endosonography"[Mesh:noexp] OR Endosonography[TW] OR EUS[TW] OR (endoscopic[TW] AND (US[TW] OR ultrasound[TW] OR ultrasonography[TW]))) OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh:noexp] OR MRI[tw] OR MR[tw])) AND (((((transanal excision)) OR (local excision)) OR (transanal endoscopic microsurgery))) AND (((((large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestine\*[tiab] OR rect\*[tiab])) AND (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])))) OR ("rectal neoplasms"[MeSH Terms]))))

**11-3. 논문선택기준**

검색한 논문 216에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 11개를 선택하여 근거표를 작성하였다.

1. Limits: Humans, English 164개
2. 2000년 이전 논문 제외, 논문내용이 주제와 맞지 않는 논문 제외, 방사선학적 진단에 관한 논문 제외: 8개
3. 주제에 맞는 최근 국내 SCI논문 3개 추가
4. 총 11개 논문을 참고 문헌으로 선정함.

1. 근거표: Comparative studies of oncologic outcomes between local excision and radical resection in patients with rectal cancer (pT1,2)

Authors/Year	Design / Institution	Inclusion criteria	Sample size	Treatment	Follow-up	Results (local excision vs. radical resection)	Poor prognostic factors
Nascimbeni et al.(1) 2004	Retrospective, single center (Mayo, USA)	T1 cancer	144 (low-third rectum)	Local excision (n=70) Radical resection (n=74)	Median 8.1 years (mean 9.2 years)	1. OS (5yr: 72.4% vs 90.4%, 10yr: 44.3% vs. 72%, P = 0.008) 2. DFS (5yr: 66.6% vs 83.6%, 10yr: 39.6% vs. 69.8%, P = 0.003) 3. LR (5yr: 6.6% vs 2.8%, 10yr: 12.2% vs. 6.2%, P = 0.26)	Multivariate analysis (poor DFS): local excision (p=0.003), sm3 invasion (p=0.002), older than aged 68 years (p=0.03)
You et al.(2) 2007	Retrospective, national cancer database (USA)	T1-2 cancer	2124 T1 (n=1094) T2 (n=1030)	Local excision (n=765) Radical resection (n=1359)	Median 5.7-6.4 years	For T1 cancer, 1. OS (5yr: 77.4% vs. 81.7%, 8yr: 61.7% vs. 66.3%, P=0.09) 2. DSS (5yr: 93.2% vs. 97.2%, P=0.004) 3. LR (5yr: 12.5% vs. 6.9%, P=0.003) For T2 cancer, 1. OS (5yr: 67.6% vs. 76.5%, P=0.01) 2. DSS (5yr: 90.2% vs. 91.7%, P=0.95) 3. LR (5yr: 14.3% vs. 8.5%, P=0.007)	For both T1 and T2 tumors, (poor 5-yr OS): age≥75, presence of 2 or more comorbid conditions (not type of surgery) For T1 tumor, LE confers nearly 3-fold increase in the risk of local recurrence. (HR 2.63, P<0.001)
Bentrem et al.(3), 2005	Retrospective, single center (MSKCC, USA)	T1 cancer	319	Local excision (n=151) Radical resection (n=168)	Median 48-58 months	1. OS (5yr: 89% vs. 93%, P=0.17) 2. DSS (5yr: 93% vs. 97%, P=0.05) 3. LR (5yr: 15% vs. 3%, P=0.0001) 4. Overall recurrence (5yr: 23% vs. 6%, P<0.001) 5. Distant recurrence (5yr: 12% vs. 3%, P=0.01)	Multivariate analysis (recurrence): type of operation (Radical resection vs. Local excision: HR 5.3, P=0.0001)
Endreseth et al.(4) 2005	Retrospective, national cancer database (Norway)	T1 cancer	285	Local excision (n=29) Radical resection (n=256)	Range 24-97 months	1. OS (5yr: 70% vs. 80%, P=0.04) 2. DFS (5yr: 64% vs. 77%, P=0.01) 3. LR (5yr: 12% vs. 6%, P=0.01) 4. Distant metastasis (5yr: 0% vs. 7%, P=0.52)	Multivariate analysis (poor OS): age (p<0.001), gender (p=0.001) (not type of surgery, P=0.25)

2. 근거표: Predisposing factors for radical resection in patients with rectal cancer(pT1,2).

Authors / Year	Design / Institution	Inclusion criteria	Sample size	Intervention	Follow-up (months)	Lymph node metastasis (%)	High risk factors	Recommendation for radical resection	Results
Seitz et al.(5) 2004	Retrospective, single center (Eppendorf, Germany)	Malignant colorectal polyp	116 (75 colon, 41 rectum)	Endoscopic polypectomy	Median 69	NA	Unfavorable histology: 1. Incomplete resection (<2mm margin) 2. Grade 3 (poorly differentiated) 3. Lymphatic or venous infiltration 4. Polypoid lesion (no adenomatous tissue in the malignant polyp)	1. Polyps with macroscopic features of friability, induration, and ulceration (suggesting malignancy) 2. Polyps with high risk factors	* High risk: 60/116 (52%) * 52 pts with high risk factor and subsequent radical resection: 38 no tumor remnant * 8 pts with high risk factor but no surgery: 3 pts develop metastasis

Ueno et al. (6) 2004	Retrospective, multi-center (Saitama, Japan)	T1 cancer	292 (178 colon, 114 rectum)	1. Local excision followed by laparotomy (n=80) 2. Local excision only (n=41) 3. Radical resection (n=171)	Median 41	0.7% in no risk group, 20.7% in single-risk group, 36.4% in multiple-risk group	Factors for lymph node metastasis (multivariate): A. Qualitative 1. Unfavorable tumor grade 2. Vascular invasion 3. Tumor budding B. Quantitative 1. Width of submucosal invasion $\geq$ 4000 $\mu$ m 2. Depth of submucosal invasion $\geq$ 2000 $\mu$ m	In sufficient resection margin, presence of an unfavorable tumor grade, vascular invasion, tumor budding, and extensive submucosal invasion	* Local excision only: 41 pts * 32 pts with no-risk factor: no recur * 9 pts with one-risk factor: 2 local recur
Huh et al. (7) 2010	Retrospective, single center (Hwasun, Korea)	T1 and T2 cancer	224 (66 colon, 158 rectum)	Radical resection	Median 49	14.5% for T1, 23.9% for T2	Factors for lymph node metastasis (multivariate): 1. Lymphovascular invasion (OR 15.792, p<0.001) 2. Perineural invasion (OR 10.745, p=0.004)	Presence of lymphovascular or perineural invasion	* Independent predictors for poor DFS and OS (multivariate): presence of lymph node metastasis
Choi et al. (8) 2009	Retrospective, single center (Goyang, Korea)	T1 cancer	87 (47 colon, 40 rectum)	Endoscopic resection only (n=49) Endoscopic resection followed by radical resection (n=38)	Median 33-35	15.8% (6/38)	Factors for lymph node metastasis (multivariate): Tumor budding (OR 16.2, p=0.026)	Incomplete resection margin, deep submucosal invasion, poorly differentiated, mucinous or signet-ring cell histology, angiolymphatic invasion, venous invasion, tumor budding	* High risk: 57/87 * 9/57 high risk pts (15.5%) showed lymph node metastasis or tumor recurrence * 0/30 pts without risk factors showed lymph node metastasis or tumor recurrence
Kim et al. (9) 2008	Retrospective, single center (Yonsei, Korea)	Early cancer	44 (30 colon, 14 rectum)	Endoscopic resection	Mean 20.9	6.8% (3/44)	Factors for lymph node metastases (univariate): lymphovascular invasion	Incomplete resection margin	NA
Nascimbeni et al. (10) 2002	Retrospective, single center (Mayo, USA)	Sessile T1 cancer	353 (234 colon, 119 rectum)	Radical resection (n=266) Local excision followed by radical resection (n=87)	NA	13% (46/353)	Factors for lymph node metastasis (multivariate): 1. sm3 depth of invasion (OR 5.0, p<0.001) 2. LVI+ (OR 3.5, P<0.009) 3. lower third rectum (OR 6.0, P<0.001)	Unfavorable histology (57%) Impossible to identify depth of invasion (13%) Positive or doubtful excisional margins (22%)	NA
Cooper et al. (11) 1995	Retrospective, multicenter (USA)	Malignant colorectal polyp	140 colorectum	Polypectomy only (n=36) Polypectomy followed by radical resection (n=104)	Median 7.0 years (mean 8.1 years)	9.3% (13/140)	Unfavorable histology: 1. tumor at or near ( $\leq$ 1 mm) the margin 2. grade III 3. lymphatic invasion 4. venous invasion	Unfavorable histology	Adverse outcome (recurrent and/or local cancer and/or lymph node metastasis) was 19.7% (14/71), 8.6% (2/23), and 0% (0/46) when unfavorable histology was present, indefinite (lack of agreement), and absent, respectively (p < 0.0005)

## 「참고문헌」 [KQ 11]

1. Nascimbeni R, Nivatvongs S, Larson DR, Burgart LJ. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004 Nov;47(11):1773-9.
2. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):726-33.
3. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg*. 2005 Oct;242(4):472-7; discussion 7-9.
4. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1380-8.
5. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Braiutigam T, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2004 Nov;47(11):1789-96; discussion 96-7.
6. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):385-94.
7. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2010 Jul;14(7):1074-80.
8. Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2009 Mar;52(3):438-45.
9. Kim JH, Cheon JH, Kim TI, Baik SH, Kim NK, Kim H, et al. Effectiveness of radical surgery after incomplete endoscopic mucosal resection for early colorectal cancers: a clinical study investigating risk factors of residual cancer. *Dig Dis Sci*. 2008 Nov;53(11):2941-6.
10. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002 Feb;45(2):200-6.
11. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology*. 1995 Jun;108(6):1657-65.

[KQ 12] 핵심질문 12

12-1. 질문: 수술후 항암화학방사선치료(postoperative chemoradiotherapy)의 적응증은?

Population: 수술후 rectal cancer 환자

Intervention: surgery and postoperative radiotherapy or chemoradiotherapy

Comparator: surgery alone

Outcome: local control, disease-free or overall survival

12-1. 논문 검색식

```
((adjuv* OR postoperative OR post-operative)) AND (((((((large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin*[tiab] OR rect*[tiab])) AND (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab]))) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("rectal neoplasms"[MeSH Terms]))) AND ((chemoradiation OR chemoradiotherapy) OR (radiotherapy))) AND (((((((groups[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (randomly[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (placebo[tiab]) OR (randomized[tiab]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trial[pt])) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh]))))
```

12-2. 질문: 수술전 항암화학방사선치료(preoperative chemoradiotherapy)의 적응증은?

Population: 수술전 rectal cancer 환자

Intervention: preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy and surgery

Comparator: surgery alone

Outcome: local control, disease-free or overall survival

12-2. 논문 검색식

```
((((((((((groups[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (randomly[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (placebo[tiab]) OR (randomized[tiab]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trial[pt])) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh])))) AND ((neoadjuvant therapy[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[tw] AND "therapy"[tw]) OR "neoadjuvant therapy"[tw] OR "neoadjuvant"[tw] OR preoperative[tw] OR pre-op)) AND (((((((large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin*[tiab] OR rect*[tiab])) AND (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab]))) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("rectal neoplasms"[MeSH Terms]))) AND ((chemoradiation OR chemoradiotherapy) OR (radiotherapy)))
```

12- 3. 질문: 직장암에서 방사선치료의 시기는?

Population: rectal cancer 환자

Intervention: preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy

Comparator: postoperative radiotherapy or chemoradiotherapy

Outcome: local control, disease-free or overall survival

## 12-3. 논문 검색식

(interval OR optimal) AND (((resec\* OR operation OR surgery OR surgical OR dissection OR operative)) AND (((((((((((groups[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (randomly[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (placebo[tiab]) OR (randomized[tiab]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trial[pt]))) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh]))) AND (((neoadjuvant therapy[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[tw] AND "therapy"[tw]) OR "neoadjuvant therapy"[tw] OR "neoadjuvant"[tw] OR preoperative[tw] OR pre-op)) AND (((((((large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab]) AND (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab]))) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("rectal neoplasms"[MeSH Terms]))) AND ((chemoradiation OR chemoradiotherapy) OR (radiotherapy)))) AND (Humans[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])))

**[KQ 12-1]** 근치적 수술후 최종 병기 II, III 직장암은 수술후 보조 치료로 fluoropyrimidine 계열의 항암제와 병합하여 항암화학방사선치료를 권고한다.  
**[Level 1A]** (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high)

**[KQ 12-2]** 임상 병기 II, III기 직장암의 보조요법으로 항암화학방사선치료(CCRT)를 권고한다.  
**[Level 1A]** (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high)

**[KQ 12-3]** 임상 병기 II, III기의 직장암은 수술후 항암화학방사선치료보다는 수술전 항암화학방사선치료를 권고한다.  
**[Level 2B]** (권고등급 2=weak; 근거수준 B=moderate)

근거표 1. 직장암에서 수술후 방사선치료의 필요성

Study	Design	No of pts	Indication	Treatment		Results	Conclusion
				Experiment	Control		
Gastrointestinal Tumor Study Group 7175 (1), (1985, USA)	Prospective	227	Dukes' pathologic stage B2, C	Postoperative CT Postoperative RT Postoperative CRT 40-48Gy 5-FU and semustine	Surgery alone	Recurrence rate: 55% (surgery alone), 46% (postoperative CT), 48% (postoperative RT), 33% (postoperative CRT) (P=0.04) Overall death rate: 64%, 54%, 54%, 44% (P=0.2)	Support the use of postoperative RT in conjunction with CT in pts with rectal cancer with perirectal fat and/or regional nodes involvement
Fisher et al. NSABP R-01 (2) (1988, USA)	Prospective	555	Dukes' pathologic stage B, C	Postoperative CT Postoperative RT 46-53Gy MOF	Surgery alone	(Postoperative RT vs surgery alone) 5-y local recurrence: 16% vs 25% (P=0.06) No difference in disease-free survival (P=0.4) or overall survival (P=0.7)	Postoperative RT reduced local recurrence, but it failed to affect overall disease-free survival and survival
Krook et al. Mayo/NCCTG 79-47-51 (3) (1991, USA)	Prospective	204	pT3-4 or pN1-2	Postoperative CRT 45-50.4Gy 5-FU and methyl-CCNU	Postoperative RT 45-50.4Gy	Local recurrence reduced by 46% (P=0.036) Distant metastasis by 37% (P=0.011) Cancer-related deaths by 36% (P=0.007) Overall death by 29% (P=0.0025)	Combined CRT significantly improved the outcomes of rectal carcinoma with poor prognosis, compared to RT alone
Medical Research Council Rectal Cancer Working Party (4), (1996, UK)	Prospective	469	Dukes' pathologic stage B, C	Postoperative RT 40Gy/20Fx	Surgery alone	Local recurrence: 0.54 (P=0.001) Distant recurrence: 0.85 (P=0.18) Disease-free survival: 0.85 (P=0.18) Overall survival: 0.84 (P=0.17)	Postoperative RT delay and prevent local recurrence of Dukes' stage B or C rectal cancer
Tveit JM et al. (5), (1997, Norway)	Prospective	144	Dukes' pathologic stage B, C	Postoperative CRT 46Gy/23Fx 5-FU	Surgery alone	5-y local recurrence: 12% vs 30% (P=0.01) 5-y recurrence-free survival: 64% vs 46% (P=0.01) 5-y overall survival: 64% vs 50% (P=0.05)	Postoperative combined CRT improved outcomes of Dukes' B and C rectal cancer in terms of local recurrence, recurrence-free and overall survival.
Wolmark N et al. NSABP R-02 (6), (2000, USA)	Prospective	741	Dukes' pathologic stage B, C	Postoperative CRT 50.4Gy/28Fx 5-FU+LV or MOF	Postoperative CT 5-FU+LV or MOF	5-y locoregional recurrence: 8% vs 13% (P=0.02) Disease-free survival: 0.99 (P=0.90) Overall survival: 0.98 (P=0.89)	Addition of RT to CT in Dukes' B and C rectal cancer reduced locoregional relapse compared to postoperative CT alone.

<b>postop RT compared to surgery alone for rectal cancer</b>					
<b>Patient or population:</b> patients with rectal cancer					
<b>Settings:</b>					
<b>Intervention:</b> postop RT					
<b>Comparison:</b> surgery alone					
<b>Outcomes</b>	<b>Illustrative comparative risks* (95% CI)</b>	<b>Relative effect (95% CI)</b>	<b>No of Participants (studies)</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>	<b>Comments</b>
	Assumed risk <b>Surgery alone</b>	Corresponding risk <b>Postop RT</b>			
<b>postop RT</b>	Study population	Not estimable	2340 (6 studies)	See comment	
Follow-up: median 5 years	See comment	See comment			
<b>Moderate</b>					

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Postop RT	Surgery alone	Relative (95% CI)	Absolute			
postop RT (follow-up median 5 years)													
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/1170 (0%)	0/1170 (0%)	-	-		⊕⊕⊕⊕ HIGH	

근거표 2. 직장암에서 수술전 방사선치료의 필요성

Study	Design	No of pts	Indication	Treatment		Results	Conclusion
				Experiment	Control		
Gerard A et al. EORTC (7), (1988, Europe)	Prospective	466	cT2-4Nx or M0 resectable	Preoperative RT 34.5Gy/15Fx	Surgery alone	5-y local recurrence: 15% vs 30% (P=0.003) 5-y overall survival: 69% vs 59% (P=0.08)	Preoperative RT had a clear effect on local control of locally extended rectal cancer
Marsh et al. Northwest Region Rectal Cancer Group (8), (1994, UK)	Prospective	284	Locally advanced (tethered or fixed) but operable	Preoperative RT 20Gy/4Fx	Surgery alone	Local recurrence: 12.8% vs 36.5% (P=0.0001) Distant metastasis: 42.7% vs 35.5% (P=0.73) Overall mortality: 69.9% vs 69.5% (P=0.21) (Overall mortality in curative surgery subset, 44.9% vs 53.3%, P=0.033)	Preoperative RT reduced local recurrence in locally advanced rectal cancer patients, and there was a survival benefit for patients who are to undergo radical surgery.
Cedermark et al. Stockholm I trial (9), (1995, Sweden)	Prospective	849	Dukes' clinical stage A, B, C	Preoperative RT 25Gy/5Fx	Surgery alone	Local recurrence: 14% vs 28% (P<0.01) Distant metastasis: 30% vs 37% (NS) Overall survival: 70% vs 69% (NS)	Preoperative RT reduced the incidence of local recurrence.
Medical Research Council Rectal Cancer Working Party (10), (1996, UK)	Prospective	279	Partially or totally fixed tumor	Preoperative RT 40Gy/20Fx	Surgery alone	Local recurrence: 0.68 (P=0.04) Distant recurrence: 0.66 (P=0.02) Disease-free survival: 0.76 (P=0.05) Overall survival: 0.79 (P=0.10)	Preoperative RT reduced disease recurrence in locally advanced rectal cancer.
Martling A et al. Stockholm II trial (11), (2001, Sweden)	Prospective	557	Clinically resectable	Preoperative RT 25Gy/5Fx	Surgery alone	Pelvic recurrence: 12% vs 25% (P<0.001) Overall survival: 39% vs 36% (P<0.03) (Overall survival in curative surgery subset, 46% vs 39%, P=0.03)	Preoperative RT reduced the risk of pelvic recurrence and can improve survival after curative surgery.
Folkesson J et al. Swedish Rectal Cancer Trial (12), (2005, Sweden)	Prospective	1168	Clinically resectable	Preoperative RT 25Gy/5Fx	Surgery alone	13-y local recurrence: 9% vs. 26% (P<0.001) 13-y cancer-specific survival: 72% vs. 62% (P=0.03) 13-y overall survival: 38% vs. 30% (P=0.008)	Preoperative RT for rectal cancer was beneficial for overall and cancer-specific survival and local recurrence rates.
Gijn et al. Dutch Colorectal Cancer Group (13), (2011, Netherland)	Prospective	1861	Clinically resectable	Preoperative RT 25Gy/5Fx	Surgery alone (TME)	10-y local recurrence: 5% vs. 11% (P<0.001) 10-y distant recurrence: 25% vs 28% (P=0.21) 10-y overall survival: 48% vs. 49% (P=0.86)	Preoperative RT reduced 10-y local recurrence by more than 50% relative to surgery alone in rectal cancer patients who undergo a standardized TME.

<b>preop RT compared to surgery alone for rectal cancer</b>			
<b>Patient or population:</b> patients with rectal cancer			
<b>Settings:</b>			
<b>Intervention:</b> preop RT			
<b>Comparison:</b> surgery alone			
<b>Outcomes</b>	<b>Illustrative comparative risks* (95% CI)</b>	<b>Relative effect (95% CI)</b>	<b>No of Participants (studies)</b>
	Assumed risk <b>Surgery alone</b>	Corresponding risk <b>Preop RT</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>preop RT indications</b>	Not estimable	Not estimable	5464 (7 studies)
Follow-up: median 5 years	Not estimable	Not estimable	See comment
*The basis for the <b>assumed risk</b> (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The <b>corresponding risk</b> (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the <b>relative effect</b> of the intervention (and its 95% CI).			
<b>CI:</b> Confidence interval;			
GRADE Working Group grades of evidence			
<b>High quality:</b> Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.			
<b>Moderate quality:</b> Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.			
<b>Low quality:</b> Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.			
<b>Very low quality:</b> We are very uncertain about the estimate.			

No of studies	Quality assessment						Effect	Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
preop RT indications (follow-up median 5 years)									
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/2732 (0%)	0/2732 (0%)	⊕⊕⊕⊕ HIGH

근거표 3. 직장암에서 수술과 방사선치료의 효율적인 순서

Study	Design	No of pts	Indication	Treatment		Results			Conclusion	etc
				Experiment	Control	5Y-LRR	5Y-DFS	5Y-OS		
Frykholm G et al.(14), (1993, Sweden)	Prospective	471	cStage II-III	Preoperative RT 25.5 Gy	Postoperative RT 60 Gy	13 22	- -	47 40	LRR was statistically significantly lower after preoperative. No difference in OS was noted.	
Sauer R et al.(15), (2004, Germany)	Prospective	823	cStage II-III	Preoperative RT 50.4 Gy 5-FU	Postoperative RT 55.8 Gy 5-FU	6 13	68 65	76 74	Preoperative CRT improved local control.	
Roh MS et al.(16) (2009, USA)	Prospective	267	cStage II-III	Preoperative RT 50.4 Gy 5-FU+LV	Postoperative RT 50.4 Gy 5-FU+LV	10.7 10.7	64.7 53.4	74.5 65.6	Preoperative CRT significantly improved DFS and showed a trend toward improved OS.	Premature closure because of poor accrual
Park J et al. (17), (2011, Korea)	Prospective	220	cStage II-III	Preoperative RT 50 Gy capecitabine	Postoperative RT 50 Gy capecitabine	5 6	73 74	83 85	Significant benefit of preoperative CRT in local control and survival was not demonstrated.	Premature closure because of poor accrual & incomplete randomization concealment

**preoperative CRT compared to postoperative CRT for cStage II-III rectal cancer patients**

**Patient or population:** cStage II-III rectal cancer patients

**Settings:**

**Intervention:** preoperative CRT

**Comparison:** postoperative CRT

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk Postoperative CRT	Corresponding risk Preoperative CRT				
<b>optimal sequence of surgery and chemoradiation</b> Follow-up: median 5 years	<b>143 per 1000</b>	<b>0 per 1000</b> (0 to 0) <sup>1</sup>	Not estimable	1757 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate	

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> No explanation was provided

No of studies	Quality assessment										Effect	Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect				
							Preoperative CRT	Postoperative CRT	Relative (95% CI)	Absolute			
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious	no serious indirectness	no serious imprecision	none	75/888 (8.4%)	124/869 (14.3%)	-	143 fewer per 1000 (from 143 more to 143 more) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕O MODERATE		

optimal sequence of surgery and chemoradiation (follow-up median 5 years)

「참고문헌」 [KQ 12]

1. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med*. 1985 Jun 6;312(23):1465-72.
2. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst*. 1988 Mar 2;80(1):21-9.
3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Mar 14;324(11):709-15.
4. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet*. 1996 Dec 14;348(9042):1610-4.
5. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg*. 1997 Aug;84(8):1130-5.
6. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Mar 1;92(5):388-96.
7. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, 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 Nov;208(5):606-14.
8. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 1994 Dec;37(12):1205-14.
9. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1995 May 1;75(9):2269-75.
10. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet*. 1996 Dec 14;348(9042):1605-10.
11. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer*. 2001 Aug 15;92(4):896-902.
12. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5644-50.
13. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):575-82.
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 Jun;36(6):564-72.
15. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
16. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5124-30.
17. Park JH, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer*. 2011 Aug 15;117(16):3703-12.

**[KQ 13] 핵심질문 13****13-1. 질문: 병기 II기, III기 직장암의 수술후 보조 항암화학요법의 역할은?**

**[KQ 13]** 근치적 절제술을 받은 직장암 환자가 수술전 혹은 수술후 항암화학방사선치료를 받았다면, 수술후 보조 항암화학요법을 권고한다.

**[Level 2B]** (권고등급 2=weak; 근거수준 B=moderate)

**13-2. 논문 검색식**

Limits: Humans, English

1. (large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab]) OR (colon[tiab] OR colons[tiab] OR colorectal[tiab] OR large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab])
2. (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])
3. ("Rectal Neoplasms"[Mesh:noexp] OR "colorectal Neoplasms"[Mesh])
4. ("Adjuvant Chemotherapy"[TW] OR "Postoperative"[TW] OR "Adjuvant"[TW])
5. (1 AND 2) AND 3
6. 4-5/AND

**13-3. 논문 선택 기준**

검색한 약 800여개 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 6개를 선택하여 근거표를 작성하였다. 선택한 논문은 모두 관찰 연구 논문이었다.

연도: 1980년 1월부터 2010년 12월

제외: 체계적 제외 (관계 없는 내용 및 타 장기에 대한 논문)

증례 보고, 단순 증설, 1상 또는 2상 임상연구 결과에 대한 논문

3상 무작위 연구이기는 하나 그 규모나 연구설계가 미흡한 논문

포함: 3상 무작위 연구이면서 그 규모나 설계에 문제가 없으며, 결과의 타당성이 입증된 논문

검색 식과 기준을 통해 선택한 논문: 6개

**13-4. 근거 수준과 권고 등급 결정**

검색 및 기준에 의해 최종 선택된 6개의 논문들은 3상 무작위 배정을 통해 잘 설계된 다기관 임상연구의 결과이며, 6개 논문 평가결과 모두 우수한 질의 연구 결과물로 판단되었다.

근거 수준은 근치적 절제술을 받은 직장암 환자가 수술전 혹은 수술후 항암화학방사선치료를 받았을 경우, 수술후 보조 항암화학요법을 추가에 대해서 low 또는 moderate 로 결정하였다. 직장암의 수술후 보조항암화학요법에 대한 연구들은 매우 제한되고 그 대상환자군 또한 매우 상이한 연구들이 대부분이었다. 또한 여러 연구에서 직장암 환자뿐만 아니라 대장암환자도 포함하여 연구를 진행하였기 때문에 그 결과를 해석함에 있어 주의가 필요하였다. 또한 연구들마다 보조 항암화학요법 외에 수술전, 혹은 후에 방사선치료 단독, 항암방사선 병용요법 등의 다양한 다른 다각적 치료 방법을 사용하여 수술후 보조 항암화학요법만의 유용성을 평가하기에 어려움이 있었다. 선별된 논문들의 대상환자군의 다양성 및 상이한 추가 다각적 치료 방법 등으로 메타분석을 시행하지는 않았다.

권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 weak 권고 등급으로 결정하였다.

근거표. 2. 직장암에서 수술후 보조항암요법

Author /Yr	Method	Participant	Feasibility	Arm	End Point	Outcome	HR	ETC
(1)Fisher et al /1988	Randomized controlled trial	N=555 (184 vs.187 vs. 184)	Curative resection for rectal cancer , Dukes' B or C	1.Observation vs Adj CT, 2.Observation vs. Adj RT	Disease Free Survival,	Observation < Adj CT : DFS (p=0.006) and OS (p=0.05) Observation vs Adj RT : DFS (p=0.4) and OS (p=0.7)		* CT (FU plus semustine plus vincristine) * The advantage Adj CT was restricted male * Adj RT reduced the incidence of local-regional recurrence
(2)QUASAR Collaborative Group / 2007	Multicenter randomized controlled trial	N=3239 (1622 vs 1617)	R0 resection. Stage 2 (91%) or 3 (9%)/ Colon (71%) and Rectal cancer(29%)	Adj CT (FL) vs Observation	All cause mortality	1.Risk of death : Adj CT (FL) vs Observation (p=0.008) 2. Risk of recurrence :Adj CT (FL) vs Observation (p=0.001)	1. HR :0.82 2. HR: 0.78	* Adjuvant CT could improve survival of patients with stage II colorectal cancer
(3)Krook et al / 1991	Multicenter randomized controlled trial	N=204 (100 vs 104)	R0 resection for rectal cancer , Dukes' B or C	Adj RT vs Adj CCRT followed by CT	The length of time to local recurrence or metastasis, rate of local or distant metastasis, survival	1. Recurrence : Adj RT vs Adj CCRT followed by CT (p=0.0016) 2. Survival : Adj RT vs Adj CCRT followed by CT (p=0.025)		* Adj CCRT followed by CT improves the results of therapy for rectal carcinoma with a poor prognosis as compared with Adj RT alone
(4)Wolmark et al. / 2000	Multicenter randomized controlled trial	N=694 (348 vs 346)	Curative resection for rectal cancer , Dukes' B or C	Adj CT vs Adj CCRT followed CT	5 year survival rate		0.98 (0.78-1.24), P=0.89	* CT (1.FU plus Leucovorin, 2.FU plus semustine plus vincristine)
(5)Bosset et al. / 2006	Multicenter randomized controlled trial	N=1011 (252 vs 253 vs 253)	Clinical stage T3 or T4 rectal cancer	Preop RT vs Preop CCRT vs postop CT vs Preop CCRT/ Postop CT	5 year survival rate	Postop CT vs No Postop CT = 67.2% vs 63.2%	0.85 (0.68-1.04), p=0.12	* CT (FU plus Leucovorin) * Postop CT group : Superior Progression free survival
(6)Collette et al./2007	Multicenter randomized controlled trial	N=785 (1011) (382 vs 403)	Age ≤ 80 R0 resection, T 3 or 4 rectal cancer Preop RT or CCRT	Adj CT (FL) vs Observation	Disease Free Survival	Adj CT (FL) vs Observation : DFS (P>0.5)		*only good-prognosis patients (ypT0-2) benefit from adjuvant CT

## 「참고문헌」 [KQ 13]

1. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988 Mar 2;80(1):21-9.
2. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007 Dec 15;370(9604):2020-9.
3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991 Mar 14;324(11):709-15.
4. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Mar 1;92(5):388-96.
5. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Sep 14;355(11):1114-23.
6. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4379-86.

[KQ 14] 핵심질문 14

14-1. 질문: 절제 대장암에서 측부 절제연 (radial margin) 음성 판정을 위한 안전 절제연 길이의 적용기준과 병리진단지 작성시의 표준 기재 방법은?

Population: 대장의 원발성 샘암종으로 외과적 절제를 시행 받은 환자

Intervention or indicator: 안전 측부 절제연 길이 기재

Comparator: 없음

Outcome: 수술후 국소 재발 위험도 예측

[KQ 14] 직장암종의 외과적 절제 검체에서 측부 절제연 침범여부를 판정하여 기재한다. 음성 판정을 위한 안전 절제연 길이의 적용기준은 1mm이며 현미경적으로 측정된 안전 절제연의 길이를 mm 단위로 기재를 권고한다. [Level 1B] (권고등급 1=strong; 근거수준 B=moderate)

14-2. 논문 검색식

Limits: Humans, English

1. (large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab]) OR (colon[tiab] OR colons[tiab] OR colonic[tiab] OR large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab])
2. (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])
3. ("Colonic Neoplasms"[Mesh:noexp]) OR "Sigmoid Neoplasms"[Mesh]) OR ("rectal neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms])
4. ("Radial margin"[TW] OR "resection margin"[TW] OR "Safely margin"[TW]) OR ("Total mesorectal resection"[tw] OR "Pathologic diagnosis"[tw] OR "Radial resection margin"[TW])
5. (1 AND 2) OR 3
6. 4-5/AND

14-3. 논문 선택 기준

검색한 467개 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 26개를 선택하여 근거표를 작성하였다. 선택한 논문은 모두 관찰 연구 논문이었다.

연도: 2001년 1월부터 2010년 12월

제외: 체계적 체외 (관계 없는 내용 및 타 장기에 대한 논문)

증례 보고, 단순 종설, 복강경 수술 또는 로봇 수술 결과에 대한 논문

재발한 결장-직장암종에 대한 논문, 근위 및 원위 절제연에 대한 자료만 기술한 논문

포함: 원발성 결장-직장암종에 대해 외과적 절제를 시행한 후 측부 절제연에 대한 자료와 생존분석자료를 제시한 전향적 또는 후향적 관찰 논문, 체계적 종설

검색식을 통해 선택한 논문: 24개

추가: 관련 논문 (related article) 검색을 통해 2개의 논문 추가

#### 14-4. 특이 사항

모든 논문은 직장암종에 대한 것이고 결장암종에 대한 것은 맹장과 상행결장에서 후복막절제연에 대한 것<sup>(1)</sup>이 1개 있었으나 생존분석에 대한 자료가 불충분하여 참고하기에 적절하지 않았다.

#### 14-5. 근거 수준과 권고 등급 결정

26개의 관찰 연구 논문들은 일관성 있게 직장암종에서 측부 절제연 양성인 경우 높은 국소 재발율(20개의 논문 중 18개), 원격 전이(8개의 논문 중 7개) 및 낮은 질병 없는 생존율(5개의 논문 중 5개)과 전체 생존율(22개의 논문 중 20개)을 보고하였다. 측부 안전 절제연의 기준은 AJCC<sup>(2)</sup>의 R병기가 절제연에 암종이 있는 경우(안전 절제연 0mm)를 양성으로 판정하는 반면에, CAP 권고안<sup>(3)</sup>은 절제연으로부터 1mm 또는 그 이내에 암종이 있는 경우를 양성으로 판정하고 있다. 26개의 논문 중 14개는 안전 절제연을 1mm로 하여 조사한 자료를 제시하였으며,<sup>(4-18)</sup> AJCC의 안전 절제연만을 기준으로 한 자료를 제시하고 있는 논문은 없었다. 5개의 논문은 명확한 안전 절제연의 기준을 제시하지 않고 있으며,<sup>(19-23)</sup> 2mm와 3mm를 기준으로 하는 논문이 각각 2개(2mm를 clearance 기준으로 하여 자료를 제시한 논문 포함)<sup>(22, 24)</sup>과 1개<sup>(25)</sup>씩이고, 7개의 논문(1mm 기준의 자료에 추가적인 자료를 제시한 2개의 논문 포함<sup>(17-18)</sup>)은 여러 단계의 절제연에 대해 생존분석자료를 제시하고 있다.<sup>(17, 18, 26-30)</sup> 3개의 논문<sup>(16, 18, 27)</sup>은 AJCC의 안전 절제연 기준에 대한 자료를 추가적으로 제시하고 있는데 안전 절제연 0mm의 경우 높은 국소 재발율을 보였지만 이것만을 기준으로 한 자료를 제시하고 있는 논문이 없어 현재 시점에서는 안전 절제연 0mm에 대한 근거 수준을 정하기는 어렵다고 판단한다.

근거 수준은 1mm를 안전 절제연의 기준으로 했을 때 가장 높은 B(moderate quality)로 결정하였다. 핵심질문에 대한 결과를 제시한 논문들이 관찰 연구 논문이므로 최초로 근거 수준 C(low quality)로 정한 후 연구 논문들의 결과가 큰 영향력(large magnitude of the effect)를 가진 것으로 판정하여 근거의 정도 상향(upgrade quality of evidence) 1점을 추가하여 최종적으로 근거 수준 B(moderate quality)으로 결정하였다. [1mm를 기준으로 하여 다변량 생존분석을 한 5개의 논문<sup>(7, 8, 10, 14, 16)</sup> 중 4개<sup>(7, 8, 10, 16)</sup>에서 국소 재발에 대해 위험 비율(hazard ratio)을 2 이상(2.36 ~ 4.44)으로 보고하여 큰 영향력을 가진 것으로 판정하였다. 메타 분석은 시행하지 않았다. 근거의 정도 하향은 해당 사항이 없었다. 권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 높은(strong) 권고 등급으로 결정하였다.

안전 절제연의 기재 방식에 대해 양성 또는 음성으로 기재하는 방식보다는 실제 길이를 기재하는 것을 권장하는데 이는 여러 단계의 절제연에 대해 자료를 제시한 논문 7개 모두에서 안전절제연의 길이가 길수록 생존율이 높아지는 것을 보고하였기 때문이다.

근거표 1. 직장암의 절제연: 촉부 절제연

Author, Year	Ref. No	Study Design (cancer type)	CRM	N	Local Recurrence	Disease free survival	Overall survival	Distant metastasis	Pathology details Comments	Newcastle Ottawa Scale
Tilney HS 2009	(26)	Single center retrospective study (Rectal radical operation)	>10mm 3-10mm 2mm <=1mm	435 262 96 21 56	5-yr (10.6%) 9% 14.7% 25.8% P=0.001  HR (95% CI) <sup>c</sup> 1 1.61 (0.82-3.18) 2.29 (1.04-5.06) P=0.041 (10 vs 1)	NR	5-yr CSS (68.7%) 80.8% 69.2% 59.2% 34.1% P<0.001  HR (95% CI) <sup>c</sup> 1 1.48 (0.96-2.29) 2.24 (1.08-4.61) 3.38 (2.18-5.23) P=0.029 (10 vs 2) P=0.014 (10 vs 1)	NR	Detailed CRM assessment method NR  Relative lack of event in 2mm group  No data for groups >1mm vs <=1mm	Selection O-1 + S-1 S-2 S-3 + S-4 + Comparability C + C Outcome O-1 + O-2 + O-3 +
Bernstein TE 2009	(27)	Pts selected from national cohort (Rectal, TME)	>10mm 6-10mm 3-5mm 0-2mm  >=3mm 2mm 1mm 0mm	2891 1322 699 460 410  2496 167 119 109	5-yr 7.1% 10.4% 11.7% 23.7% P<0.001 8.9% 18% 14.5% 45.2% P<0.001  HR (95% CI) 1 1.29 (0.91-1.83) 1.45 (0.99-2.18) 1.79 (1.05-3.08) 1.52 (0.73-3.18) 4.18 (2.48-7.05) P<0.001	NR	5-yr 71.1% 64.5% 59.1% 44.5% P=0.001  HR (95% CI) 1 1.09 (0.93-1.28) 1.27 (1.06-1.52) 1.76 (1.38-2.25) 1.71 (1.22-2.42) 2.22 (1.65-2.97) P<0.001	5-yr 18.1% 24.2% 28.2% 43.9% P<0.001	Detailed CRM assessment method NR  No data for groups >1mm vs <=1mm	Selection S-1 + S-2 + S-3 + S-4 + Comparability C + C Outcome O-1 + O-2 + O-3 +
Wang C 2009	(4)	Single center Retrospective study (Rectal)	>1mm <=1mm	106 86 20	5-yr (19.8%) 13/86 (15.1%) 8/20 (40%) P=0.000	5-yr (62.3%) 73.3% 15% P=0.000	5-yr 79.1% 45% P=0.000	NR	Full section on large slide	S-3+, S-4+ C+ O-1+, O-2+, O-3+

Author, Year	Ref. No	Study Design (cancer type)	CRM	N	Local Recurrence	Disease free survival	Overall survival	Distant metastasis	Pathology details Comments	Newcastle Ottawa Scale
Wu Zy 2008 2007	(5)	Single center Retrospective study	>1mm	56	?yr (12.5%)	NR	median survival 32.2 ± 4.1 mo	?yr (25%) 8/44 (18.2%)	Large slide technique	S-3+, S-4+ C+ O-1+
	(6)	(Rectal, mid and lower, TME)	<=1mm	44	3/44 (6.8%)	NR	23.0 ± 3.5 mo	6/42 (50%) P=0.024		
				12	4/12 (33.3%) P=0.014		P<0.05			
Gosens MJ 2007	(7)	Single center Retrospective study	>1mm	201	2-yr 8%	NR	2-yr 80%	NR	Protocol of Quirke P et al.	S-3+, S-4+ C++ O-1+
		(Rectal, preop CRT or RT T3, T4)	<=1mm	158 43	43% P<0.001		58% P=0.004			
den Dulk M 2007	(8)	Pts selected from Randomized multicenter trial	>1mm	433	HR (95% CI) 1	NR	HR (95% CI) 1	NR	Protocol of Quirke P et al.	S-1+ S-2+ S-3+ S-4+ C+ C+ O-1+ O-2+ O-3+
		(Rectal, APR TME about 50% preop RT)	<=1mm	305 128	4.89 (2.67-8.94) P<0.001		3.03 (2.23-4.13) P<0.001			
				305 128	HR (95% CI) 1 2.41 (1.20-4.87) P=0.01		HR (95% CI) 1 1.66 (1.14-2.40) P=0.008	median f/u: 7.1 yr		
Khani MH 2007	(9)	Population based prospective study	>1mm	229	?-yr (1.7%)	NR	5-yr (75%) 75%	?-yr (15%) 30/210 (14%)	Protocol of Quirke P et al. median f/u: 40mh	S-1+ S-2+ S-3+ S-4+ C+ C O-1+ O-2+ O-3+
		(Rectal, TME, 66% preop RT)	<=1mm	210 19	3/210 1/19 P value NR (too few event)		50% P=0.09	5/19 (26%) P=0.16		
Eriksen MT 2007	(28)	Pts selected from national cohort	>3mm	1676	HR (95% CI) 1	NR	HR (95% CI) 1	HR (95% CI) 1	Whole transverse sections recommended Missing CRM status in 784 pts. Are they R0 status? No data for groups >1mm vs <=1mm	S-1+, S-2+ S-3+, S-4+ C++ O-1+, O-2+ O-3+
		(Rectal, T3, TME, postop RT)	2.1-3 1.1-2 <=1mm	1217 93 132 234	0.9 (0.5-1.7) 1.5 (1-2.3) 1.8 (1.3-2.5) P=0.004		1.2 (0.9-1.7) 1.5 (1.1-1.9) 1.7 (1.4-2) P<0.001	0.9 (0.6-1.4) 1.1 (0.8-1.5) 1.7 (1.3-2.1) P<0.001		
		NR	NR	784						

Author, Year	Ref. No	Study Design (cancer type)	CRM	N	Local Recurrence	Disease free survival	Overall survival	Distant metastasis	Pathology details Comments	Newcastle Ottawa Scale
Baik SH 2007	(10)	Single center prospective study (Rectal, stage II & III, TME, adjuvant CRT)	>1mm <=1mm	504 460 44	5-yr 11.3% 35.2% P=0.010  HR (95% CI)C 1 2.36 (1.10-5.06) P=0.028	NR	5-yr CSS 72.5% 26.9% P<0.001  HR (95% CI)C 1 2.70 (1.76-4.12) P<0.001	5-yr SR 25.3% 60.8% P<0.001  HR (95% CI)C 1 2.54 (1.58-4.10) P<0.001	Protocol of Quirke P et al.	S-1 S-2 S-3 + S-4 + C + C + O-1 + O-2 + O-3 +
Chiappa A 2006	(19)	Case series (Rectal)	Negative Positive	102 86 16	3-yr 11% 21% P=0.07	NR	NR	NR	Detailed CRM assessment method NR No CRM involvement criteria	S-3+, S-4+ C+ O-1+
Laurent C 2006	(11)	Case series (Rectal, n=300)	1-21mm <=1mm  <=1mm	226 203 23  23	?yr 6/203 (3%) 5/23 (22%)  HR (95% CI)C 2.61 (1.52- 4.49) P<0.001	5-yr 68% 20% P<0.001	5-yr 78% 29% P<0.001  HR (95% CI)C 3.19 (1.67-6.09) P<0.001	?yr 43/203 (21%) 12/23 (52%)	Missing CRM status in 74 pts	S-3 + S-4 + C ++ C ++ O-1 + O-2 + O-3 +
Das P 2006	(20)	Single center retrospective review (Rectal, pre or post op CRT)	Negative Positive  Positive	470 464 6  6	HR (95% CI) 1 5.02 (1.21-20.81) P=0.026	NR	HR (95% CI) 1 3.71 (1.37-10.07) P=0.010  HR (95% CI) <sup>c</sup> 4.85 (1.64-14.38) P=0.004	NR	No CRM involvement criteria  median f/u: >5 yr	S-3 + S-4 + C + O-1 + O-2 + O-3 +
Mawdsley S 2005	(12)	Single center database (Rectal, neoadj CRT (long))	>1mm <=1mm	122 98 24	?yr (20.5%) 10/98 (10%) 15/24 (62%)	3-yr 52% 9% P<0.001	3-yr 64% 25% P<0.0001	?yr (37.7%) 28/98 (29%) 18/24 (75%)	Include R2 resection	S-3+, S-4+ C+ O-1+
Beresford M 2005	(13)	Single center database (Rectal, neoadj CRT)	>1mm <=1mm	146 125 21	NR	NR	HR (95% CI) 1 3.36 (1.79-6.29) P<0.001	NR	median f/u: 27 mh	S-3+, S-4+ C+ O-1+

Author, Year	Ref. No	Study Design (cancer type)	CRM	N	Local Recurrence	Disease free survival	Overall survival	Distant metastasis	Pathology details Comments	Newcastle Ottawa Scale
Luna-Perez P 2005	(24)	Case series (Rectal, preop CRT, LAR ultra-LAR)	>2mm <2mm	61 49 12	?yr (9.8%) 4/49 (8.2%) 2/12 (16.7%) P=0.33	NR	5-yr 81% 42% P=0.006	5-yr 11/49 (22.4%) 7/12 (58.3%) P=0.02	Specimens were mapped and sliced No data for groups >1mm vs <=1mm median f/u: 41 mh	S-3+, S-4+ C+ O-1+, O-2+, O-3+
Wheeler JMD 2004	(21)	Single center review (Rectal, long course preop CRT, T3 T4)	R0 R1	63 52 11	?yr (14%) 3/52 (5.8%) 6/11 (55%) P=0.0005	NR	?yr (67%) 83% 36% P=0.0002	NR	CRM to be clear of tumor by at least 1 mm Absence of clear CRM involvement criteria median f/u: 39 mh	S-3+, S-4+ C+ O-1+, O-2+, O-3+
Wibe A 2004	(14)	Prospective national cohort (Rectal lower)	>1mm <=1mm <=1mm	2136 1973 163 163	5-yr (12%)  HR (95% CI) <sup>c</sup> 1.6 (1-2.4) P=0.043	NR	5-yr (63%) 66% 31% HR (95% CI) <sup>c</sup> 1.4 (1.1-1.8) P=0.003	NR	Protocol of Quirke P et al median f/u: 44 mh	S-1+, S-2+ S-3+, S 4+ C++ O-1+, O-2+, O-3+
Bulow S 2003	(15)	Prospective cohort (Rectal)	>=2mm 1mm	273 259 14	?yr (9.5%) 21/259 (8.1%) 5/14 (35.7%) P = 0.030	NR	NR	NR	Protocol of Quirke P et al	S-1+, S-2+ S-3+, S-4+ C+ O-1+
Bouzourene H 2003	(22)	Data from phase II trial Prospective Surgery at single hospital (Rectal, preop RT)	Negative Positive clearance >=2mm <2mm	104 79 25 50? 54	?yr P = 0.001  ?yr P = 0.005	?yr P=0.0007  ?yr P = 0.7	?yr P = 0.001  ?yr P = 0.9	NR	No RRM (radial RM) involvement criteria Definition of clearance NR median f/u: 40 mh	S-3+, S-4+ C+ O-1+, O-2+, O-3+
Marijnen CA 2003	(29)	Pts selected from an RCT (Rectal, compare preop RT+TME and TME alone)	>2mm 1.1-2mm <=1mm	1314 987 100 227	2-yr (5.2%) 3.3% 8.5% 13.1% P<0.0001	NR	NR	NR	Protocol of Quirke P et al During the period the definition of margin involvement changed <1mm → <=1mm	S-1+, S-2+ S-3+, S-4+ C+ O-1+

Author, Year	Ref. No	Study Design (cancer type)	CRM	N	Local Recurrence	Disease free survival	Overall survival	Distant metastasis	Pathology details Comments	Newcastle Ottawa Scale
Birbeck KF 2002	(16)	Single center retrospective review (Rectal)	>1mm	586	5-yr 16%	NR	5-yr 72%	NR	Protocol of Quirke P et al	S-1 S-2 S-3 + S-4 + C + C + O-1 + O-2 + O-3 +
			<=1mm	421 165	62% P<0.0001 HR (95% CI)C 3.68 (2.32-5.83)		29% P<0.0001 HR (95% CI)C 2.16 (1.53-3.05)			
Wibe A 2002	(17)	Pts selected from a National audit (Rectal)	>1mm	686	?yr (7%) 32/621 (5%)	NR	?yr 87%	?yr 12%	Encouraged to follow the Quirke's principles median f/u: 29 mh	S-1 + S-2 + S-3 + S-4 + C + C O-1 + O-2 O-3
			<=1mm	621 65	14/65 (22%) P<0.001 HR (95% CI)C 1 2.8 (0.5-15.4) 5.6 (1.2-25.5) 5.5 (1.2-25.1) 12 (2.6-55.8) P=0.01		63% HR (95% CI)C 1 1.8 (0.8-4.3) 2.9 (1.4-6.1) 3.1 (1.5-6.5) 3.7 (1.7-8.4) P<0.01			
			>20mm	686						
			11-19mm	156						
			6-10mm	127						
			2-5mm	168						
			0-1mm	170						
				65						

Author, Year	Ref. No	Study Design (cancer type)	CRM	N	Local Recurrence	Disease free survival	Overall survival	Distant metastasis	Pathology details Comments	Newcastle Ottawa Scale
Nagtegaal ID 2002	(18)	Pts selected from one arm of RCT (Rectal)	>1mm <=1mm	656 536 120	2-yr (9.0%)	NR	2-yr (80.9%) 90% 67.9% P<0.0001	2-yr (20%) 12.7% 37.6% P<0.0001	Protocol of Quirke P et al 2-yr F/U data only	S-1 + S-2 + S-3 + S-4 + C + C + O-1 + O-2 O-3
Stocchi L 2001	(30)	Retrospective review Pts enrolled onto 3 adjuvant clinical trials (Rectal)	>10mm 6-10mm 0-5mm NR	673 76 46 93 458	5-yr (16%) 3% 24% 20% 17% P=0.01	NR	5-yr (59%) 56% 49% 53% 62% P=0.93	NR	Missing CRM status in 458 pts No data for groups >1mm vs <=1mm	S-1+, S-2+ S-3+, S-4+ C+ O-1+, O-2+, O-3+
Ueno H 2001	(23)	Single center retrospective review (Rectal)	<1mm Negative Positive	44 36 8	NR	NR	5-yr 39.1% 0% P<0.0001	NR	Detailed CRM assessment method NR No CRM involvement criteria	S-3+, S-4+ C+ O-1+, O-2+, O-3+
Kuvshinov B 2001	(25)	Single center Case series (Rectal, preop CRT)	Positive >3mm <=3mm	32 17 15	?-yr 2/17 (11.8%) 8/15 (53.3%)	?-yr P<0.02	NR HR (95% CI)C 8.55 (2.91-25.25) P<0.0001	NR	No data for groups >1mm vs <=1mm	S-3+, S-4+ C+ O-1+, O-2+, O-3+

Notes for Abbreviations

Ref: reference; No: number; CRM: circumferential resection margin; N: number of patients; yr: year; CSS: cancer specific survival; NR: not reported; HR: hazard ratio; CI: confidence interval;  
 †: Based on multivariate analysis; an: analysis; mh: month; SR: systemic recurrence rate; f/u: follow up; R: recurrence; Pt: patient; TME: total mesorectal excision; RT: radiotherapy;  
 CRT: chemo-radiotherapy; APR: abdominoperineal resection; LAR: low anterior resection; neoadj: neoadjuvant; RCT: randomized controlled trial

「참고문헌」 [KQ 14]

1. Scott N, Jamali A, Verbeke C, Ambrose NS, Botterill ID, Jayne DG. Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: what does it mean? *Colorectal Dis.* 2008 Mar;10(3):289-93.
2. Edge SB, Byrd D, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York: Springer; 2009.
3. Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. Well-differentiated neuroendocrine neoplasms (carcinoid tumors) are not included. College of American Pathologists. 2011;ColonRectum 3.1.0.0.
4. Wang C, Zhou ZG, Yu YY, Shu Y, Li Y, Yang L, et al. Occurrence and prognostic value of circumferential resection margin involvement for patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Apr;24(4):385-90.
5. Wu ZY, Wan J, Zhao G, Peng L, Du JL, Yao Y, et al. Risk factors for local recurrence of middle and lower rectal carcinoma after curative resection. *World J Gastroenterol.* 2008 Aug 14;14(30):4805-9.
6. Wu ZY, Wan J, Li JH, Zhao G, Peng L, Yao Y, et al. Study of circumferential resection margin in patients with middle and lower rectal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Jun 28;13(24):3380-3.
7. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJ, Martijn H, van den Brule AJ, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007 Nov 15;13(22 Pt 1):6617-23.
8. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients With Curative Resection of cT3-4 Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy or Radiochemotherapy: Does Anybody Benefit From Adjuvant Fluorouracil-Based Chemotherapy? A Trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(28):4379-86.
9. Khani MH, Smedh K, Kraaz W. Is the circumferential resection margin a predictor of local recurrence after preoperative radiotherapy and optimal surgery for rectal carcinoma? *Colorectal Dis.* 2007 Oct;9(8):706-12.
10. Baik SH, Kim NK, Lee YC, Kim H, Lee KY, Sohn SK, et al. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):462-9.
11. Laurent C, Nobili S, Rullier A, Vendrely V, Saric J, Rullier E. Efforts to improve local control in rectal cancer compromise survival by the potential morbidity of optimal mesorectal excision. *J Am Coll Surg.* 2006 Nov;203(5):684-91.
12. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 1;63(3):745-52.
13. Beresford M, Glynne-Jones R, Richman P, Makris A, Mawdsley S, Stott D, et al. The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005 Sep;17(6):448-55.
14. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Soreide O. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum.* 2004 Jan;47(1):48-58.
15. Bulow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2003 Aug;90(8):974-80.
16. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2002 Apr;235(4):449-57.
17. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2002 Mar;89(3):327-34.
18. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin

- involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):350-7.
19. Chiappa A, Biffi R, Bertani E, Zbar AP, Pace U, Crotti C, et al. Surgical outcomes after total mesorectal excision for rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2006 Sep 1;94(3):182-93; discussion 1.
  20. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Hoff PM, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2006 Jun;29(3):219-24.
  21. Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, Cunningham C, George BD, Jones AC, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum*. 2004 Dec;47(12):2025-31.
  22. Bouzourene H, Bosman FT, Matter M, Coucke P. Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative hyperfractionated and accelerated radiotherapy. *Hum Pathol*. 2003 Jun;34(6):541-8.
  23. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hase K. Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann Surg*. 2001 Aug;234(2):190-7.
  24. Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A, Rodriguez-Ramirez S, Gutierrez de la Barrera M, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. *J Surg Oncol*. 2005 Apr 1;90(1):20-5.
  25. Kuvshinoff B, Maghfoor I, Miedema B, Bryer M, Westgate S, Wilkes J, et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are  $\leq 1$  cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol*. 2001 Mar;8(2):163-9.
  26. Tilney HS, Rasheed S, Northover JM, Tekkis PP. The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2009 Oct;52(10):1723-9.
  27. Bernstein TE, Endreth BH, Romundstad P, Wibe A. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg*. 2009 Nov;96(11):1348-57.
  28. Eriksen MT, Wibe A, Haffner J, Wiig JN. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2007 Feb;50(2):156-67.
  29. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Apr 1;55(5):1311-20.
  30. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook JE, et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3895-902.

**[KQ 15] 핵심질문 15**

**15-1. 질문: 수술전 항암화학방사선치료(또는 방사선 단독치료)를 받은 후 외과적 절제를 시행한 직장암종에서 치료효과의 병리학적 판정 기준은?**

Population: 직장의 원발성 샘암종으로 수술전 항암화학방사선치료를 받은 환자

Intervention or indicator: 치료 효과 및 잔존 암종에 대한 관정 등급 기준

Comparator: 없음

Outcome: 예후 예측

- [KQ 15-1]** 수술전 항암화학방사선치료 후 외과적으로 절제한 직장암종에서 치료 효과를 다섯 가지 등급 기준에 따라 숫자가 아닌 퇴행 정도로 서술하는 것으로 권고한다.  
**[Level 2C]** (권고등급 2=weak; 근거수준 C=low),
- [KQ 15-2]** 병리학적 완전 관해 여부를 판정하는 것을 권고한다.  
**[Level 1C]** (권고등급 1=strong; 근거수준 C=low)

**15-2. 논문 검색식**

Limits: Humans, English

1. ("Treatment effect"[TW] OR "Neoplasm regression"[TW] OR "grade"[TW] OR "tumor regression"[TW] OR "tumour regression"[TW] OR "response"[TW])
2. ("pathology"[Subheading] OR "pathology"[All Fields] OR "pathology"[MeSH Terms] OR patholog\*)
3. ((chemoradiation OR chemoradiotherapy) OR radiotherapy) OR ("Antineoplastic Agents/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Agents/administration and dosage"[Mesh])) OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/therapeutic use"[Mesh])) OR (chemotherapy)
4. (neoadjuvant therapy[MeSH Terms] OR ("neoadjuvant"[tw] AND "therapy"[tw]) OR "neoadjuvant therapy"[tw] OR "neoadjuvant"[tw] OR preoperative[tw] OR pre-op))
5. (large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab])
6. (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])
7. ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("rectal neoplasms"[MeSH Terms])
8. 5 AND 6
9. 7 OR 8
10. (sensitiv\*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos\*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic \* [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])
11. 1-4/AND
12. 11 AND 9 AND 10

**15-3. 논문 선택 기준**

검색한 218개 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 12개를 선택하여 근거표를 작성하였다. 선택한 논문은 모두 관찰 연구 논문이었다.

연도: 2001년 1월부터 2010년 12월  
 제외: 체계적 제외 (관계 없는 내용 및 타 장기에 대한 논문)  
 증례 보고, 단순 종설  
 포함: 원발성 직장암중에 대해 수술전 방사선 치료 또는 항암, 방사선 치료를 시행한 후 외과적 절제를 시행하여 수술전 치료 효과에 대한 등급 분류를 하고 생존분석자료를 제시한 전향적 또는 후향적 관찰 논문  
 검색식을 통해 선택한 논문: 7개  
 추가: 관련 논문 (related article) 검색을 통해 5개의 논문 추가

#### 15-4. 특이 사항

검색한 논문 중 수술전 치료 효과의 등급 분류에 대한 관찰자간 합의(interobserver agreement)를 조사한 것 2개<sup>(1,2)</sup>가 있었으며 그 중 한 개<sup>(1)</sup>는 생존분석자료를 제시하고 있지 않아 근거표에만 포함하였다. 최종적으로 11개의 논문의 자료에 의해 근거 수준과 권고 등급을 결정하였다.

#### 15-5. 근거 수준과 권고 등급 결정

11개의 관찰 연구 논문들 중 6개는 Dworak 등<sup>(3)</sup>이 제안한 등급 체계에 따라 수술전 치료 효과를 분류하였고,<sup>(4-9)</sup> 5개는 Mandard 등<sup>(10)</sup>의 체계 또는 이를 변형하여 분류를 하였다.<sup>(2, 11-14)</sup> 논문들 중 다수에서 수술전 치료 효과의 등급이 국소 재발율(7개의 논문 중 5개) 및 질병 없는 생존율(5개의 논문 중 5개)과 관련 있었고 일부에서 전체 생존율(8개의 논문 중 2개)과 관련 있었다. 그러나 대다수의 논문에서 2개 또는 3개의 단계를 합쳐서 3등급 또는 2등급으로 분류한 경우에만 관련이 있음을 보고하였고 5단계의 등급 각각에 대한 예후와의 관련성은 의미 없는 경우가 대다수였으며 다변량 생존분석을 보고한 4개의 논문도 일관된 결과를 제시하고 있지 않기 때문에 현재 시점에서 수술전 치료 효과를 5단계의 세밀한 등급으로 분류하여 병리진단지에 기재하는 것에 대해 높은 근거 수준을 결정하기 어렵다고 판단하였다.

또한 연구 논문들이 통일된 등급 체계를 사용하고 있지 않아 하나의 기준을 채택하는 것이 어렵고 혼란을 줄 수 있으므로 Chang 등<sup>(15)</sup>이 대장암 병리보고서 기재사항 표준화에서 제안한 바에 따라 치료 효과를 숫자로 기술하지 않고 퇴행 정도를 서술하는 것을 권장하였다.

근거 수준은 핵심질문에 대한 결과를 제시한 논문들이 관찰 연구 논문이므로 최초로 근거 수준 C(low quality)로 정하였고 근거의 정도 하향 또는 상향(downgrade or upgrade quality of evidence)은 해당 사항이 없어 최종적으로 근거 수준 C(low quality)로 결정하였다. 메타 분석은 하지 않았다.

권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 결정하였는데 수술전 치료 효과를 다섯 가지 등급 기준에 따라 기술하는 것은 낮은(weak) 권고 등급으로 결정하였다. 그러나 병리학적 검색을 통해 종양이 완전히 또는 거의 완전히 소실된 경우 11개의 관찰 연구 논문들 중 6개에서 5% 미만의 국소 재발율<sup>(5, 8, 9, 12, 13)</sup> 또는 90% 이상의 생존율<sup>(7, 12)</sup>을 보고하고 있으므로 수술전 치료한 후 절제한 직장암중에 대해 병리학적 완전 관해 여부를 판정하여 기술하는 것에 대한 권고 등급은 상향 조정하여 높은(strong) 권고 등급으로 결정하였다.

근거표 2. 수술전 항암, 방사선 치료 효과

Author, Year	Ref. No	Study Design (cancer type)	Grading system	N	Kappa score	Local Recurrence	Disease free survival	Overall survival	Pathology details Comments	Newcastle Ottawa Scale
Park YJ 2010	(4)	Single center retrospective study (Rectal, preop CRT)	TRG/Dworak (5 tiered) G4 (complete regress) G3 (>50% fibrosis) G2 (25%-50% fibrosis) G1 (<25% fibrosis) G0 (no regression)	108 19 65 17 6 1	NR	?-yr 0% 14% 24% 43% (G1 & G0) P=0.032	3-yr 76% 68% 51% 48% (G1 & G0) P=0.125 76% 62% P=0.034	3-yr 94% 86% 66% 51% (G1 & G0) P=0.070 94% 78% P=0.479	Grading by two pathologists CRM status NR	Selection S-1, S-2 S-3+, S-4+ Comparability C+ C+ Outcome O-1+ O-2 O-3
Bateman 2009	(1)	Single center retrospective review (Rectal, preop CRT)	Compare 3 scoring systems TRG (5 tiered) Mandard m-RCRG (3 tiered) RCPath (3 tiered)	54 54 54	0.719 0.734 0.742	NR	NR	NR	Grading by two 2 GI pathologists Raw data for each pts provided	No survival data
Lindebjerg J 2009	(11)	Single center retrospective review (Rectal, long course preop CRT)	TRG (5 tiered) Mandard TRG1 complete regress TRG2 TRG3 TRG4 TRG5 no regression major response: 1, 2 mod response: 3, 4	135 25 22 83 5 0 47 88	NR	NR	NR	5-yr CSS 79% 93% 80% 100% P=0.82 82% 81% P=0.56	Grading by single experienced pathologist ypN stage was the only significant prognostic factor CRM status NR No TRG5 case	S-1, S-2 S-3 + S-4 + C + C O-1 + O-2 + O-3 +
Betty D 2008	(12)	Single unit retrospective (Rectal, long course preop CRT)	TRG (3 tiered) Mandard TRG1 (near) complete TRG2 partial TRG3 minimal/no regress	126 27 49 50	NR	5-yr 0% 1/49 (2%) 5/50 (10%)	5-yr 100% 71% 66% P=0.01 (1 vs 2,3) P=0.53 (2 vs 3)	5-yr 100% 86% 74%	Protocol of Quirke P et al radial margin measure	S-3+, S4 + C++ O-1+, O-2+, O-3+

Author, Year	Ref. No	Study Design (cancer type)	Grading system	N	Kappa score	Local Recurrence	Disease free survival	Overall survival	Pathology details Comments	Newcastle Ottawa Scale
Gosens MJ 2007	(5)	Single center (Rectal, preop CRT)	Dworak (5 tiered) G4 (no tumor cells) G3 (few, difficult to find) G2 (few, easy to find) G1 (dominant mass) G0 (no regression) 4 different grading systems Scott (min, mod, max) Bouzourene (5 to 0) Rodel (0 to 2)	201 21 22 57 83 18	NR	2-yr 5% 0% 19% 18% 30% P=0.21  P=0.29 P=0.29 P=0.15	NR      P=0.15 P=0.66 P=0.15	2-yr 94% 75% 70% 75% 59% P=0.13	Protocol of Quirke P et al positive CRM <=1mm  Pts received different treatment regimens  CRM most important TRG less crucial	S-1, S-2 S-3 + S-4 + C + C O-1 + O-2 O-3
Benzoni E 2006	(6)	Single center Non-randomized study (Rectal, preop CRT)	Dworak (5 tiered) G4 (no tumor cells) G3 (few, difficult to find) G2 (few, easy to find) G1 (dominant mass) G0 (no regression)	58 9.5% 7.5% 58.5% 24.5% 0%	NR	?-yr Multivariate an P=0.003	NR	NR	Grading by two pathologists  mean f/u 55.25 mh	S-3+, S 4 + C+ O-1+, O-2+, O-3+
Losi L 2006	(7)	Retrospective review (Rectal, preop CRT)	Dworak (5 tiered) G4 (no tumor cells) G3 (few, difficult to find) G2 (few, easy to find) G1 (dominant mass) G0 (no regression)  G3-4 G0-2	106 16 25 30 32 3	NR	NR	3-yr 100% 85% 82% 66% 33% P=0.017  HR (95% CI) <sup>c</sup> 0.27 (0.074-0.97) 1 P=0.045	NR	Grading by One pathologist  CRM status NR	S-1, S-2 S-3 + S-4 + C + C O-1 + O-2 O-3
Rodel C 2005	(8)	Cohort prospective (Rectal, preop CRT)	TRG/Dworak (5 tiered) G4 (complete regress) G3 (>50% fibrosis) G2 (25%-50% fibrosis) G1 (<25% fibrosis) G0 (no regression)	385 40 201 53 59 32	NR	5-yr 0% 3% 8% 5% 7% P=0.25 multivariate an P=NS	5-yr (n=344) 86% 73% 83% 55% 78% P=0.04 multivariate an P=NS	5-yr (n=344) 86% 75% (G3 & G2) 63% (G1 & G0) P=0.006	Grading by local pathologists from 26 hospitals  R0 defined according to UICC  Stronger results with grouped TRG	S-1 + S-2 + S-3 + S-4 + C + C + O-1 + O-2 + O-3 +

Author, Year	Ref. No	Study Design (cancer type)	Grading system	N	Kappa score	Local Recurrence	Disease free survival	Overall survival	Pathology details Comments	Newcastle Ottawa Scale
Ryan R 2005	(2)	Single unit prospective cohort study (Rectal, long course preop CRT)	2 scoring system TRG (5 tiered) Mandard TRG (3 tiered)	60 60 60	0.64 0.84	No data No recurrence in TRG1 or 2	NR	No data No CRD in TRG1 or 2 Trend of relation but not significant	Grading by two pathologists mean f/u 22mh Better reproducibility of 3 tiered TRG	S-3+, S4+ C+ O-1+, O-2, O-3
Wheeler JMD 2004	(13)	Single center review (Rectal, long course preop CRT)	RCRG modified Mandard RCRG1 near total regress RCRG2 marked fibrosis RCRG3 little fibrosis	65 35 25 10	NR	?-yr 1/29 (3.4%) 8/34 (23.5%) P=0.03	NR	?-yr 83% 68% P=0.13	curative resection 82% med f/u 39mh	S-3+, S4+ C+ O-1+, O-2+, O-3+
Bouzourene H 2002	(14)	Retrospective review (Rectal, preop RT)	TRG/Mandard (5 tiered) G1: no residual tumor G2: rare tumor cells G3: residual tm<fibrosis G4: residual tm>fibrosis G5: absence of regress TRG/Mandard (grouped) Responder (G2,3,4) Nonresponder (G5)	103 0 20 40 21 22 81 22	NR	?-yr P=0.1	?-yr P=0.04	?-yr P=0.06	Grading by One pathologist med f/u 40mh CRM status NR	S-1, S-2 S-3+ S-4+ C+ C O-1+ O-2+ O-3+
Gavioli M 2005	(9)	Single center review (rectal, preop CRT)	Dworak (5 tiered) G4 (no tumor cells) G3 (few, difficult to find) G2, G1, G0 (gross residual tumor)	139 25 24 90	NR	5-yr 0% 0% 14% P=0.02	NR	5-yr 100% 89% 74% P=0.06	Detailed pathology NR Post-therapy pathologic staging assessed	S-3+, S4+ C+ O-1+, O-2+, O-3+

Notes for Abbreviations

Ref: reference; No: number; N: number of patients; yr: year; CSS: cancer specific survival; TRG: tumor regression grade; RCRG: rectal cancer regression grade; NR: not reported; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; <sup>5</sup>: Based on multivariate analysis; an: analysis; mh: month; f/u: follow up; R: recurrence; Pt: patient; RT: radiotherapy; CRD: cancer related death  
CRT: chemo-radiotherapy; RCT: randomized controlled trial; CRM: circumferential resection margin, min: minimal; mod: moderate; max: maximal; NS: not significant

## 「참고문헌」 [KQ 15]

1. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy--how should the changes be assessed? *Histopathology*. 2009 May;54(6):713-21.
2. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005 Aug;47(2):141-6.
3. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19-23.
4. Park YJ, Oh BR, Lim SW, Huh JW, Joo JK, Kim YJ, et al. Clinical significance of tumor regression grade in rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy. *J Korean Soc Coloproctol*. 2010 Aug;26(4):279-86.
5. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJ, Martijn H, van den Brule AJ, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15;13(22 Pt 1):6617-23.
6. Benzoni E, Intersimone D, Terrosu G, Bresadola V, Cojutti A, Cerato F, et al. Prognostic value of tumour regression grading and depth of neoplastic infiltration within the perirectal fat after combined neoadjuvant chemo-radiotherapy and surgery for rectal cancer. *J Clin Pathol*. 2006 May;59(5):505-12.
7. Losi L, Luppi G, Gavioli M, Iachetta F, Bertolini F, D'Amico R, et al. Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Oct;21(7):645-51.
8. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8688-96.
9. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Oct;48(10):1851-7.
10. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680-6.
11. Lindebjerg J, Spindler KL, Ploen J, Jakobsen A. The prognostic value of lymph node metastases and tumour regression grade in rectal cancer patients treated with long-course preoperative chemoradiotherapy. *Colorectal Dis*. 2009 Mar;11(3):264-9.
12. Beddy D, Hyland JM, Winter DC, Lim C, White A, Moriarty M, et al. A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2008 Dec;15(12):3471-7.
13. Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, Cunningham C, George BD, Jones AC, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum*. 2004 Dec;47(12):2025-31.
14. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):1121-30.
15. Chang HJ, Park CK, Kim WH, Kim YB, Kim YW, Kim HG, et al. A Standardized Pathology Report for Colorectal Cancer. *Korean J Pathol*. 2006 Jun;40(3):193-203.

**[KQ 16] 핵심질문 16**

**16-1. 질문: 전이성 대장암 환자에서 상피세포성장인자수용체(EGFR)에 대한 표적치료 결정을 위하여 KRAS 유전자 검사가 필요한가?**

Population: 전이성 대장암 환자 중 K-RAS 유전자 검사를 하고 표적 치료제를 사용한 환자

Intervention: K-RAS 야생형 유전자 환자

Comparator: K-RAS 돌연변이형 유전자 환자

Outcome: 표적 치료제 투여 후 생존기간

**[KQ 16]** 전이성 결장-직장암에서 상피세포성장인자수용체(EGFR)에 대한 표적치료 결정을 위해 종양 조직에서 KRAS 유전자의 돌연변이 검사를 권고한다.  
**[Level 1A]** (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high)

**16-2. 논문 검색식**

Limits: Humans, English

1. ("survival"[tw] OR "survival"[MeSH Terms])
2. (EGFR) OR (BRAF) OR (RAS GENE) OR (RAS) OR (K-RAS)
3. (cetuximab)
4. (large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab]) OR (colon[tiab] OR colons[tiab] OR colonic[tiab] OR large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab])
5. (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])
6. ("Colonic Neoplasms"[Mesh:noexp]) OR "Sigmoid Neoplasms"[Mesh])
7. (4 AND 5) OR 6
8. 1-3/AND
9. 7 AND 8

**16-3. 논문 선택 기준**

아래의 기준을 적용하여 논문 21개를 선택하여 근거표를 작성하고 메타분석을 하였다. 선택한 논문 중 5개는 무작위 대조 시험 논문이었고 16개는 관찰 연구 논문이었다.

연도: 2001년 1월부터 2010년 12월  
 제외: 체계적 제외 (관계 없는 내용 및 타 장기에 대한 논문)  
 증례 보고, 단순 종설  
 포함: 전이성 대장암을 대상으로 상피세포성장인자수용체(EGFR)에 대한 표적치료제(Cetuximab)의 치료 효과를 예측하기 위해 KRAS 유전자검사를 시행한 연구로 치료반응율 (response rate)과 생존분석 결과를 제시한 논문  
 검색식을 통해 선택한 논문: 182  
 추가: 관련 논문 (related article) 검색을 통해 5개의 논문 추가  
 제외: KRAS 유전자 검사를 시행하였으나 Cetuximab을 치료약제로 사용하지 않은 연구

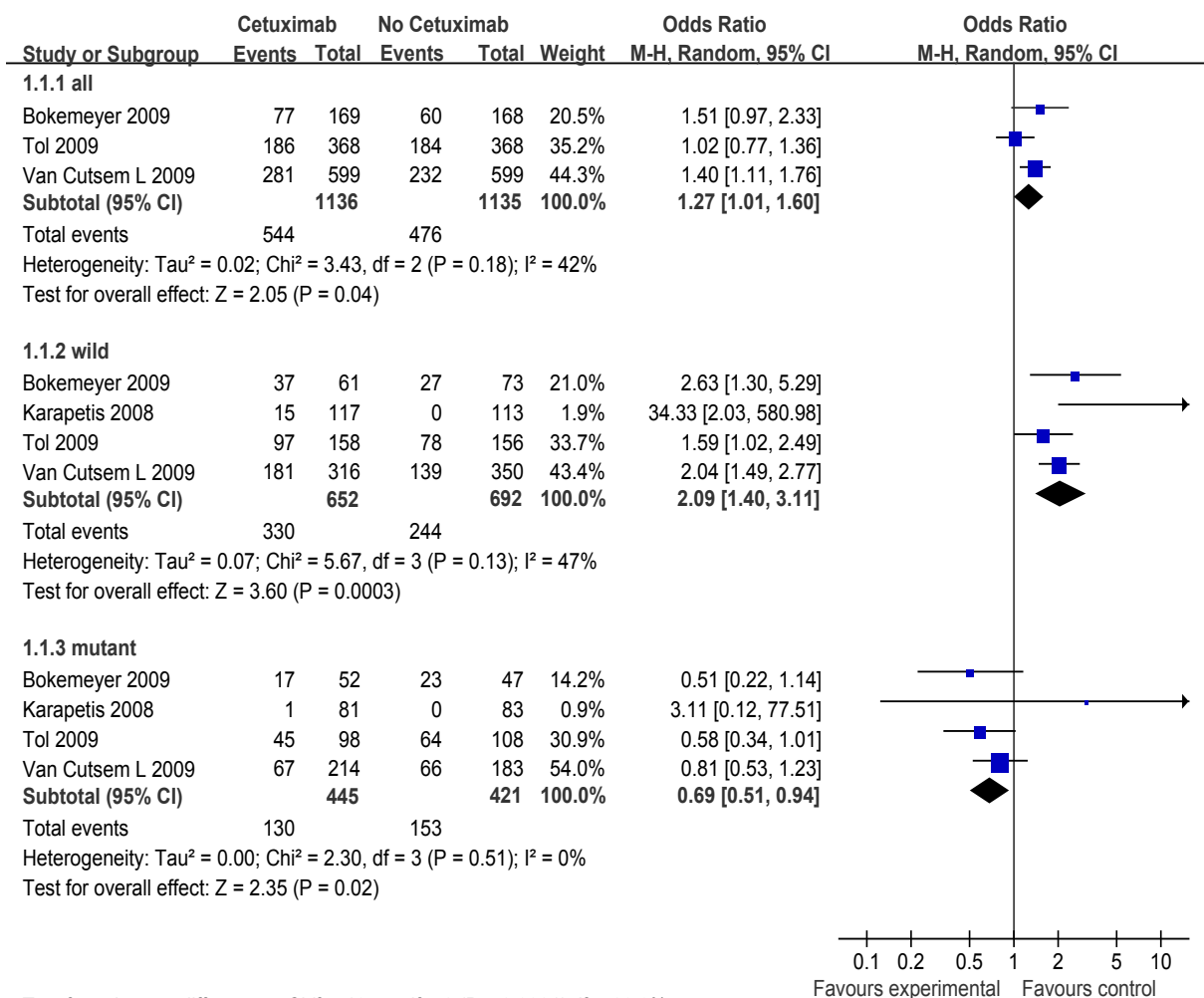
### 16-4. 근거 수준과 권고 등급 결정

Cetuximab은 chimeric immunoglobulin G1 단일항체로써 epidermal growth factor receptor(EGFR)에 대해 높은 친화력이 있어 EGF의 ligand binding 을 경쟁적으로 방해하여 세포증식을 억제하는 표적치료제이므로 관련 유전자들의 변화가 치료 효과에 영향을 미칠 수 있다. 상기한 문헌 검색식을 통하여 얻은 182개의 문헌을 검토하여 최근의 연구동향을 파악하였으며, 관련 유전자 중 KRAS 유전자의 돌연변이에 대한 논문을 선택하여 세부 검토를 시행하고 메타분석하여 근거표를 제시하였다. 핵심질문에 대한 결과를 제시한 무작위 대조 시험논문을 대상으로 메타분석을 하였을 때 결과의 일관성을 보이며 관찰연구의 결과도 일치하므로 최초 근거 수준은 A (high quality)로 하였고 근거의 정도를 하향 또는 상향 (downgrade or upgrade quality of evidence)조정해야 할 해당 사항이 없어 최종 근거 수준도 A로 결정하였다. 권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 높은 권고 등급(strong recommendation)로 결정하였다.

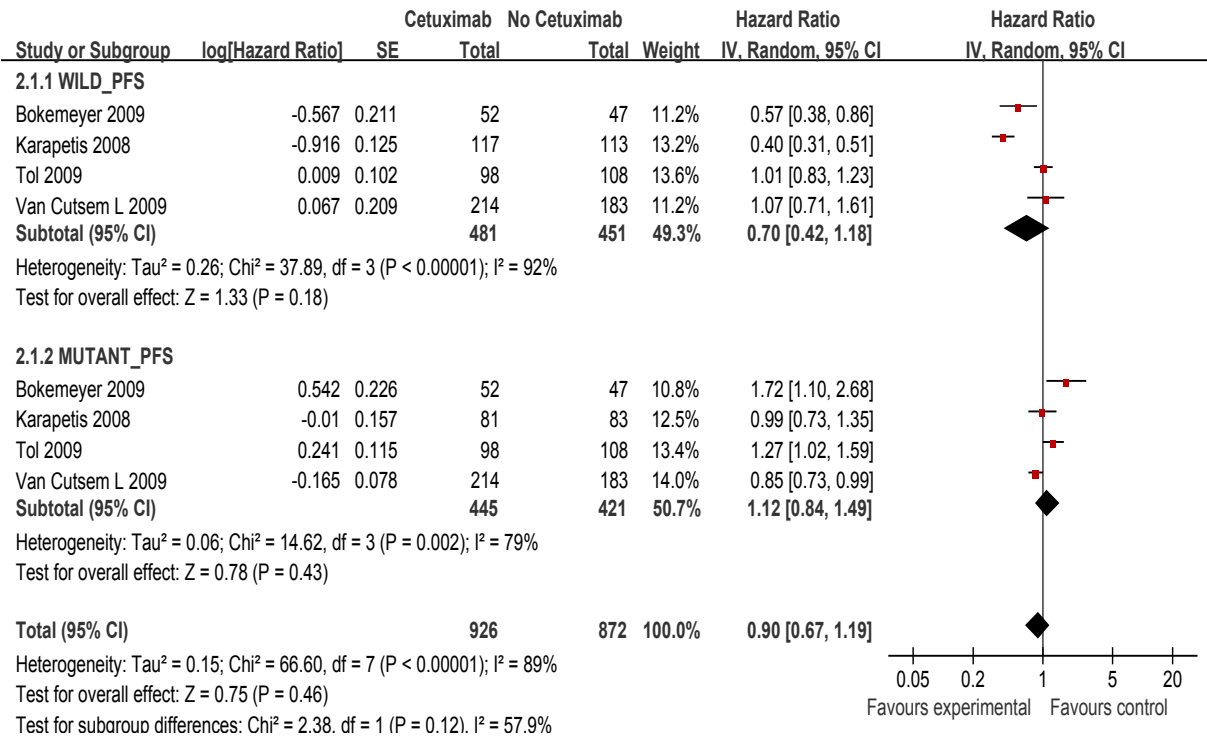
### 16-5. 메타분석 결과

#### 1. 무작위 대조시험 연구 (Randomized studies, RCT)

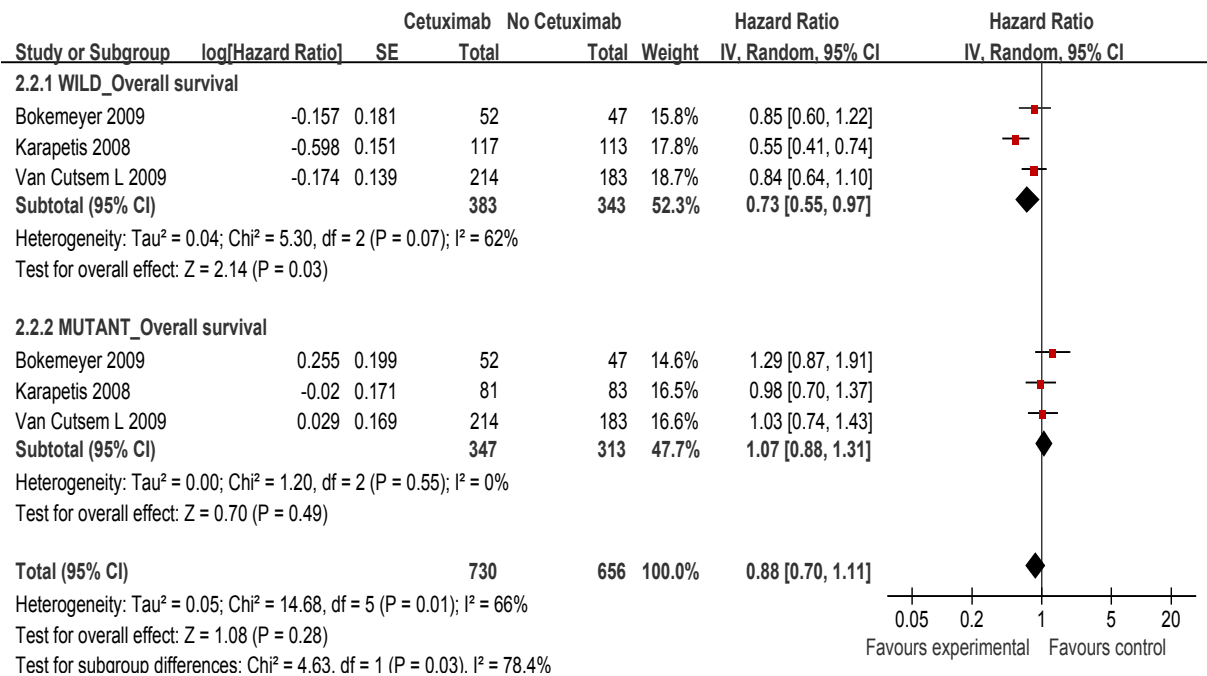
##### A. 반응율 (Response rate, RR)



B. 무진행 생존율 (Progression-free survival, PFS)



C. 생존율 (Overall survival, OS)



## D. 근거수준 평가

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cetuximab	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Response rate (follow-up 3-5 years)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	544/1136 (47.9%)	476/1135 (41.9%)	OR 1.27 (1.01 to 1.60)	59 more per 1000 (from 2 more to 117 more)	HIGH	
								0%		-		
<b>Progression Free Survival (follow-up 3-5 years)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>1</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/926 (0%)	0/872 (0%)	HR 0.90 (0.67 to 1.19)	-	MODERATE	
								0%		-		

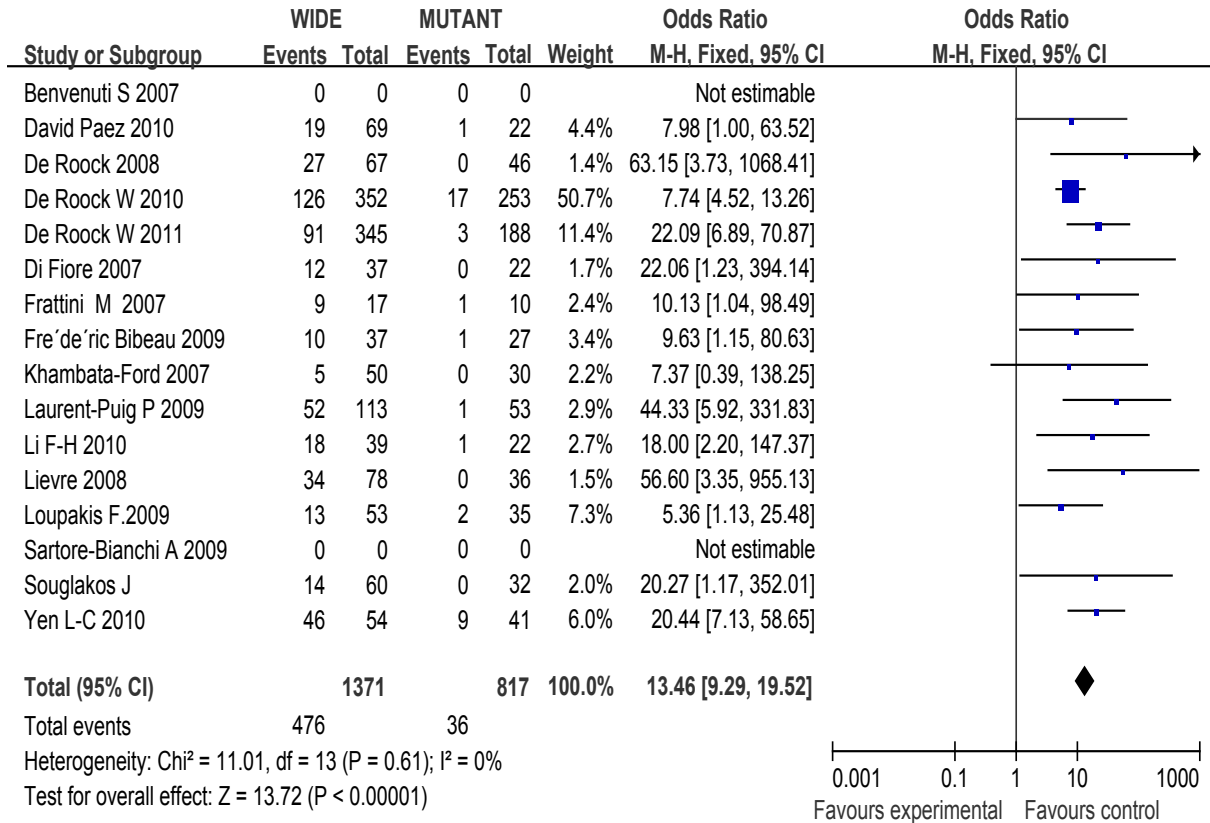
<sup>1</sup> I<sup>2</sup>=89%, P-VALUE<0.000001

무작위 대조시험 연구의 메타분석 결과, 전체 대상자에 있어서 cetuximab을 사용한 군이 그렇지 않은 군에 비해 response rate가 더 높으나 통계적으로 유의하지는 않다. 그러나 KRAS 유전자에 따라 야생형(wild type)과 돌연변이형(mutant type)으로 구분하였을 때 야생형인 경우 cetuximab을 사용한 군이 그렇지 않은 군에 비해 반응율(RR)이 더 높고 이는 통계적으로 유의하다. 돌연변이형의 경우에는 cetuximab을 사용한 군이 그렇지 않은 군에 비해 반응율이 더 낮고 이는 통계적으로 유의하다. 따라서 유전자 검사가 cetuximab치료의 반응율을 예측하는데 유용하며 돌연변이형에서 반응율이 낮은 것을 예측할 수 있다.

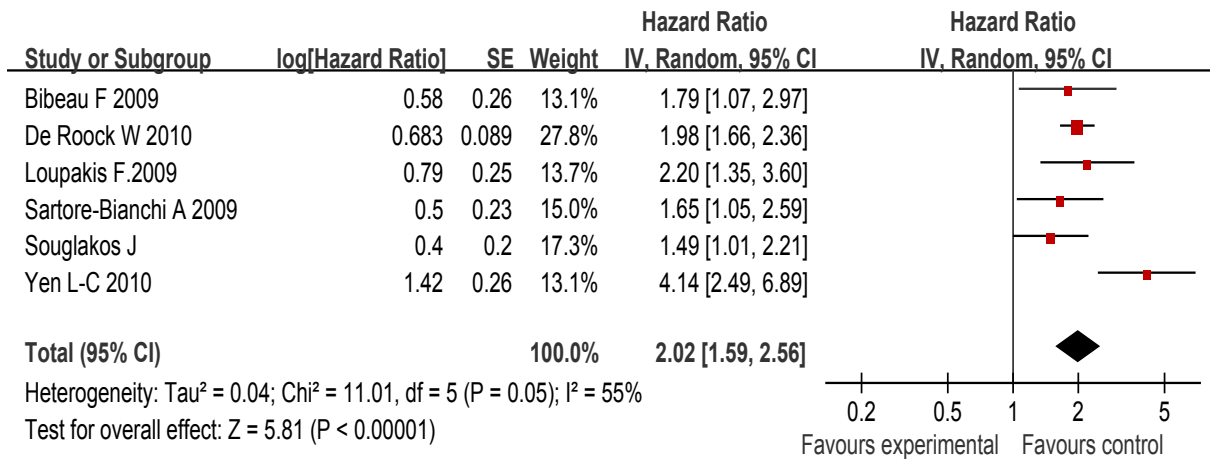
그러나 무진행 생존율(PFS)의 경우 cetuximab을 사용한 군이 그렇지 않은 군에 비해 사망률이 낮으나(HR=0.90) 통계적으로 유의한 차이는 없다. 이는 돌연변이형의 경우도 유사하다. 야생형의 경우도 cetuximab을 사용한 군이 그렇지 않은 군에 비해 사망률이 더 낮으나(HR=0.70) 통계적으로 유의한 차이는 없다. Overall survival의 경우도 이와 유사한 값을 가지나 야생형의 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다.

2. 관찰연구 (Non-randomized studies, NRS)

A. 반응율 (Response rate, RR)



B. 무진행 생존율 (Progression-free survival, PFS)



반응율 (RR)을 제시한 16개의 관찰연구를 대상으로 시행한 메타분석의 결과는 무작위 대조시험연구의 결과와 유사하다. 야생형이 돌연변이형에 비하여 반응율의 경우 추정된 OR값이 13.46으로 두 군간의 반응율의 차이가 매우 크며, 돌연변이형의 경우 반응율이 나쁜 것을 나타낸다.

그러나 16개의 논문 중 사망위험비를 제시한 6개 논문을 통해 추정된 사망위험비는 2.02(1.56, 2.59)로 야생형에 비해 돌연변이형이 통계적으로 유의하게 높아 무작위 대조연구와는 차이가 있는 결과이다. 이는 cetuximab을 치료제로 선택할 때 KRAS 유전자의 야생형 또는 돌연변이형에 대한 검사하는 것이 치료의 반응율 및 생존율을 예측하는데 유용하다는 것을 나타낸다.

근거표 1. KRAS 유전자 검사

1. 무작위 대조시험 연구

Author	Ref. No.	treatment	Patients with wild K-ras						Patients with mutant K-ras							
			No.	RR no. (%)	RR p value OR (CI)	Median PFS (ms)	PFS p value HR(CI)	Median OS (month)	OS p value HR (CI)	No.	RR no. (%)	RR p value OR (CI)	Median PFS (ms)	PFS p value HR (CI)	Median OS (month)	OS p value HR (CI)
Karapetis [2008]	(1)	Cetuximab + supportive care	117	15 (12.8)	<0.001	3.7	<0.001	9.5	<0.001	81	1 (1.2)	0.32	1.8	0.99	4.5	0.89
			113	0 (0)		1.9		4.8		83	0 (0)		1.8		4.6	
Bokemeyer [2009]	(2)	Cetuximab + FLOFOX-4	61	37 (60.6)	0.011 2.544 (1.238-5.227)	7.7	0.0163 0.570 (0.358-0.907)	22.8	0.385	52	17 (32.7)	0.029	5.5	0.0192 1.83 (1.095-3.056)	13.4	0.2
			73	27 (37)		7.2		18.5		47	23 (49)		8.6		17.5	
Tol [2009]	(3)	Cetuximab + CAPOX + bevacizumab (CBC)	158	97 (61.4)	0.043	10.5	0.3	NR	NR	98	45 (46)	0.063	5.5	0.003	NR	NR
			156	78 (50)		10.6				108	64 (59)		12.5			
Van Cutsem L [2009]	(4)	Cetuximab + FOLFIRI	316	181(57.3)	<0.0001 1.91 (1.24-2.93)	9.9	0.0012 0.68 (0.50-0.94)	23.5	0.0094 0.84 (0.64-1.11)	214	67 (31)	0.348 0.80 (0.44-1.45)	7.4	0.266 1.07 (0.71-1.61)	16.2	0.755 1.03 (0.74-1.44)
			350	139(39.7)		8.4		20		183	66 (36)		7.7		16.7	
Ocvirk J. [2010]	(5)	Cetuximab + FOLFOX6	34	19 (56)	2.9 (0.95-8.84)	9.1	0.0196 0.49 (0.27-0.91)	22.5	0.0201 0.48 (0.26-0.90)	23	7 (30)	NR	7.2	NR	15.2	NR
			28	14 (50)	1.46 (0.53-4.07)	8.4	0.1737 0.66 (0.36-1.21)	19.9	0.3608 0.74 (0.39-1.40)	32	13 (41)		8.1		18.9	

NR : No record.

2. 관찰연구

Author	Ref No.	Study Design	Population	Treatment	Mean Age(range), M:F	K-ras Status	RR no.		RR	OR (CI)	Median PFS (ms)		HR (CI)	OS		HR (CI)
							(%)	p value			p value	p value				
Benvenuti S [2007]	(6)	single institutional	23 mCRC	Cetuximab + CT 11	58 (39-74), 8:3	W 8 / M 3	4 (25)	0.40 <sup>a</sup>	NR	4.2	NR	NR	NR	NR	NR	
				Cetuximab alone 12	71 (53-84), 9:3	W 9 / M 3	3 (43)		NR	1.7	0.044 <sup>a</sup>	NR	NR	NR	NR	
De Roock [2008]	(7)	multi institutional data set from RCT	108 irinotecan refractory mCRC	CTX monotherapy	W 58.8, 6.6 : 3.4	W 18 / M 12	5 (28)	0.126	NR	2.4	NR	NR	NR	0.33	NR	
				CTX + irinotecan	M 60.7, 5.7 : 4.3	W 49 / M 34	22 (46)	< 0.0001	NR	2.4	0.074	NR	NR	NR	0.003	
					Cetuximab + irinotecan or oxaliplatin	NR	Wild 37 / Mutant 22	12 (32)	0.004 <sup>a</sup>	NR	5.5	NR	NR	NR	NR	NR
Frattini M [2007]	(9)	single institutional	27 mCRC	Cetuximab + irinotecan	W 64 (29-82), 7.6:2.4	Wild 17 / Mutant 10	9 (53)	0.05 <sup>a</sup>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
				Cetuximab monotherapy (Standard dose)	61 (25-89), 5.5:4.5	Wild 50 / Mutant 30	5 (10)	0.078 <sup>a</sup>	NR	2.03	0.14 <sup>a</sup>	NR	NR	NR	NR	NR
Khambata-Ford [2007]	(10)	prospective human cohort	110 mCRC	Cetuximab mono 2	NR	Wild 65 / Mutant 24	26 (40)	<0.001 <sup>a</sup>	NR	7.8	NR	NR	NR	0.026 <sup>a</sup>	NR	
				Cetuximab + irinotecan + 5FU 9			0 (0)	<0.001 <sup>a</sup>	NR	2.5	0.0001 <sup>a</sup>	NR	14.3	NR	NR	NR
Lievre [2008]	(11)	multi institutional	89 mCRC	Pooled analysis	NR	Wild 78 / Mutant 36	34 (43.5)	<0.001 <sup>a</sup>	NR	8	NR	NR	NR	0.0017 <sup>a</sup>	NR	
				Cetuximab mono 3	NR	Wild 113 / Mutant 53	0 (0)	<0.001 <sup>a</sup>	NR	2.3	<0.0001 <sup>a</sup>	NR	NR	NR	NR	NR
Laurent-Puig P. [2009]	(12)	multi institutional	173 mCRC	Cetuximab + irinotecan 141	NR	Wild 113 / Mutant 53	52 (46)	<0.001 <sup>a</sup>	NR	6	NR	NR	NR	<0.001	NR	
				Cetuximab + FOLFIRI 28			1 (1.9)	<0.001 <sup>a</sup>	NR	2	<0.001	NR	14.4	NR	NR	<0.001

Author	Ref No.	Study Design	Population	Treatment	Mean Age(range), M:F	K-ras Status	RR no.		RR p value	OR (CI)	Median PFS (ms)		PFS p value	HR (CI)	OS		HR (CI)
							(%)								p value		
Li F-H [2010]	(13)	single institutional	90 mCRC	Cetuximab mono 3	53 (23-75), 6.6:3.4	Wild 39 Mutant 22	18 (46.1) 1 (4.5)	0.001	NR	6.9 3.1	NR	19 11	<0.001	NR	<0.001	NR	
				Cetuximab + irinotecan 58													
				Cetuximab + Oxaliplatin 29													
De Roock W. [2010]-1	(14)	multi institutional data set from RCT	579 mCRC	Cetuximab mono 247	W 62 (26-85), 3.4:6.6 M G13D 65 (39-80), 4:6 M 62 (34-89), 4.1:5.9	Wild 345	91 (26.4)	0.02	0.16 (0.04-0.72)	4.2	1	10.1	0.79	1	0.94 (0.60-1.48)		
				Cetuximal + Chemotherapy 332													
				Cetuximab mono 42													
De Roock W. [2010]	(15)	multi institutional	706 mCRC	Panitumumab mono 15	61 (22-86), 5.8:4.2	Mutant 253	17 (6.7)	<0.0001	0.13 (0.07-0.22)	2.4	1.98 (1.66-2.36)	6.4	<0.0001	1.75 (1.47-2.09)			
				Cetuximab + chemotherapy 649													
				Cetuximab irinotecan/ FOLFIRI 72/14													
David Paez [2010]	(16)	single institutional	104 mCRC	Cetuximab + FOLFOX/ capecitabine 5/1	64 (34-85), 3.6:6.4	Wild 69	19 (27.5)	0.035	NR	7	NR	NR	NR	NR			
				Panitumumab irinotecan 8													
				Panitumumab mono 4													
Yen L-C [2010]	(17)	single institutional	95 mCRC	Cetuximab+ FOLFOX 74	66 (39-86), 5.8:4.2	Wild 54	46 (83.6)	0.0001	NR	0.241 (0.144-0.401)	NR	NR	<0.0001	0.148 (0.069-0.319)			
				Cetuximab + FOLFIRI 21													
				Mutant 41													
Loupakis F. [2009]	(18)	multi center, longitudinal, cohort	102 mCRC	Cetuximab mono 2	62 (38-78), 5.9:4.1	Wild 53	13 (25)	0.024	1	4.2	0.45 (0.27-0.74)	13.5	0.0004	0.45 (0.22-0.65)			
				Cetuximab + irinotecan 100													
						Mutant 35	2 (6)		0.186 (0.039-0.886)	3.1	1	6.1		1			

Author	Ref No.	Study Design	Population	Treatment	Mean Age(range), M:F	K-ras Status	RR no. (%)	RR p value	OR (CI)	Median PFS (ms)	PFS p value	HR (CI)	Median OS (month)	OS		
														HR (CI)	p value	
Souglakos J [2009]	(19)	single institutional	168 mCRC	First line therapy with or without Cetuximab	59 (23-86), 5.2:4.8	Wild 106	NR	NR	NR	11.8	0.7	1	40.5	1	0.6	1.1 (0.7-1.8)
						Mutant 60										
Sartore-Bianchi A [2009]	(20)	multi institutional	132 mCRC	Salvage therapy	63.5 (26-85), 6.5:3.5	Wild 60	14 (23)	0.002	NR	4.8	0.09	1	NR	1	NR	NR
				Mutant 32		2.5				1.5 (0.9-2.3)						
Bibeau F [2009]	(21)	multi institutional	69 mCRC	Cetuximab mono	60 (23-81), 6.7:3.3	Wild	10 (27)	0.001	0.06 (0.001-0.469)	NR	0.033	1	NR	1	0.043	1.72 (1.017-2.903)
				Panitumumab mono		3										
				Cetuximab + irinotecan 68		Wild 37			5.3			1				
				Cetuximab + irinotecan + 5FU 1		Mutant 27	1 (4)	NR	NR	3	0.24	1.8 (1.1-3.1)	NR	1.6 (0.8-2.9)	0.151	

W: Wild, M: mutant, NR: No record

## 「참고문헌」 [KQ 16]

1. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1757-65.
2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):663-71.
3. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):563-72.
4. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
5. Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Beslija S, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol.* 2010 Jul 7;16(25):3133-43.
6. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res.* 2007 Mar 15;67(6):2643-8.
7. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):508-15.
8. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer.* 2007 Apr 23;96(8):1166-9.
9. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V, Molinari F, Ghisletta M, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2007 Oct 22;97(8):1139-45.
10. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3230-7.
11. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):374-9.
12. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 10;27(35):5924-30.
13. Li FH, Shen L, Li ZH, Luo HY, Qiu MZ, Zhang HZ, et al. Impact of KRAS mutation and PTEN expression on cetuximab-treated colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 14;16(46):5881-8.
14. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA.* 2010 Oct 27;304(16):1812-20.
15. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):753-62.
16. Paez D, Pare L, Espinosa I, Salazar J, del Rio E, Barnadas A, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and KRAS mutations: are they useful biomarkers of clinical outcome in advanced colorectal cancer treated with anti-EGFR-based therapy? *Cancer science.* 2010 Sep;101(9):2048-53.
17. Yen LC, Uen YH, Wu DC, Lu CY, Yu FJ, Wu IC, et al. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Ann Surg.* 2010 Feb;251(2):254-60.
18. Loupakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, Scartozzi M, Santini D, et al. PTEN expression and KRAS mutations

- on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2622-9.
19. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M, Tzardi M, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Aug 4;101(3):465-72.
  20. Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Nichelatti M, Molinari F, De Dosso S, Saletti P, et al. Multi-determinants analysis of molecular alterations for predicting clinical benefit to EGFR-targeted monoclonal antibodies in colorectal cancer. *PLoS ONE*. 2009;4(10):e7287.
  21. Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, Thezenas S, Ychou M, Blanchard F, et al. Impact of Fc{gamma}RIIa-Fc{gamma}RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 1;27(7):1122-9.

**[KQ 17] 핵심질문 17****17-1. 질문: 절제 불가능한 전이성 대장암에서의 항암화학요법의 효용성은?**

**[KQ 17]** 절제 불가능한 전이성 대장암은 항암화학요법을 권고한다.  
**[Level 1A]** (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high) (단, 환자의 전신 상태, 동반질환의 유무 및 중증도, 환자의 선호도 등을 고려하여 항암화학치료와 항암화학약제를 선택한다.)

**17-2. 논문 검색식**

Limits: Humans, English  
 1. (large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab]) OR (colon[tiab] OR colons[tiab] OR colorectal[tiab] OR large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab])  
 2. (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])  
 3. ("Colonic Neoplasms"[Mesh:noexp] OR "colorectal Neoplasms"[Mesh])  
 4. ("Palliative Chemotherapy"[TW] AND "first line chemotherapy"[TW])  
 5. (1 AND 2) OR 3  
 6. 4-5/AND

**17-3. 논문 선택 기준**

검색한 약 1,000여개 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 3개를 선택하여 근거표를 작성하였다. 선택한 논문은 모두 대규모 3상 무작위 배정 연구였다.

연도: 1990년 1월부터 2010년 12월  
 제외: 체계적 제외 (관계 없는 내용 및 타 장기에 대한 논문)  
 증례 보고, 단순 종설, 1상 또는 2상 임상연구 결과에 대한 논문  
 3상 무작위 연구이기는 하나 그 규모나 연구설계가 미흡한 논문  
 항암화학요법사이의 효과를 비교한 논문  
 포함: 3상 무작위 연구로 그 규모나 설계에 문제가 없으며, 결과의 타당성이 입증된 논문  
 항암화학요법과 최적의 보존적 치료를 비교한 논문  
 검색식과 기준을 통해 선택한 논문: 3개

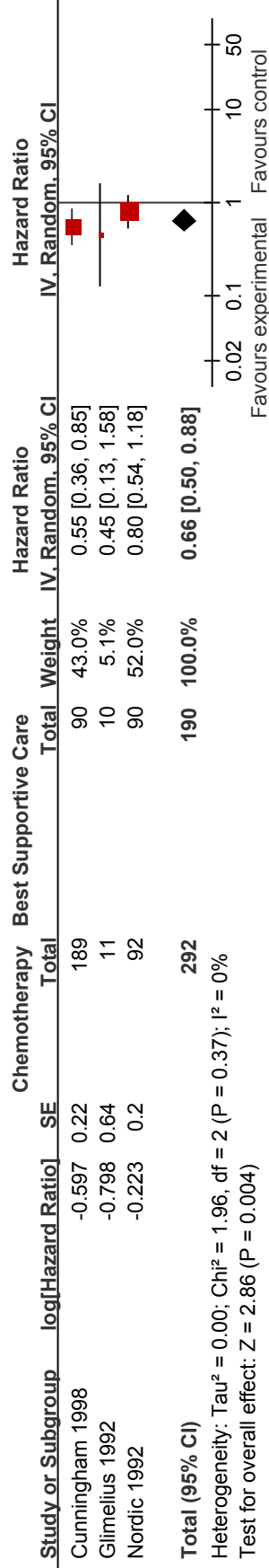
**17-4. 근거 수준과 권고 등급 결정**

검색 및 기준에 의해 최종 선택된 3개의 논문들은 3상 무작위 배정을 통해 잘 설계된 임상연구의 결과이며, 3개 논문 모두 평가결과 우수한 질의 연구 결과물로 판단되었다.

근거 수준은 절제 불가능한 전이성 대장암은 항암화학요법의 시행에 대하여 high로 결정하였다. 절제 불가능한 전이성 대장암 환자군에서 항암화학요법과 최적의 보존적 치료만을 시행한 경우를 비교한 연구결과 항암화학요법을 시행받는 환자에서 유의한 생존의 향상이 여러 연구에서 입증되었다. 이들 연구는 주로 1990년대에 시행된 연구로 지금에 사용되는 항암화학요법에 비해 그 효과가 떨어지는 항암화학요법을 사용했음에도 불구하고 유의한 생존의 향상을

근거표 1. 절제불가능한 전이성 대장암의 완화 항암화학요법(palliative chemotherapy)의 효용성

Author /Yr	Method	Participant	Feasibility	Control	Intervention	OS	HR	Cross over
(1) Cunningham et al. / 1998	Multicenter randomized controlled trial	N=279 (189 vs 90)	Age 18-75, ECOG PS 0-2, previous treated by 5-FU based regimen	Supportive care	Irinotecan 350mg/m <sup>2</sup> q 3 W	-	0.55 (0.36-0.84), p<0.001	Supportive care 28/90(31%) received chemotherapy
(2) Nordic et al. / 1992	Multicenter randomized controlled trial	N=183 (92 vs 90)	Age ≤ 75, previously untreated, asymptomatic and metastatic colorectal ca.	Supportive care	MTX 250mg IV +5-FU 500mg iv bolus x 2 + Leucovorin rescue (15mg x 8)	-	0.80 (0.54-1.19), p=0.148	Supportive care 51/90 (57%) received chemotherapy when became symptomatic
(3) Glimelius et al. / 1992	Single center randomized controlled trial	N=21 (11 vs 10)	Age ≤ 75, previously untreated	Best supportive care	5-FU 500mg/m <sup>2</sup> and leucovorin 60mg/m <sup>2</sup> on D1 & D2 q 2 W	-	0.45 (0.13-1.60), p=0.106	Unknown
Subtotal (meta-analysis)							0.66 (0.53-0.82), p<0.001	



나타냈다. 현재는 새로운 항암제 개발과 항암화학요법의 발전에 힘입어, 1990년대 비교하여 다양한 항암화학요법이 대장암의 완화항암치료에 사용되고 있다. 따라서 환자의 전신 상태, 동반질환의 유무 및 중증도, 환자의 선호도 등을 고려하여 항암화학치료와 항암화학약제를 선택해야 한다.

선별된 3개의 연구를 가지고 시행한 메타분석에서도 절제 불가능한 전이성 대장암 환자군에서 항암화학요법과 최적의 보존적 치료만을 시행한 경우를 비교한 결과 항암화학요법을 시행 받는 환자에서 유의한 생존의 향상을 입증할 수 있었다.

권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 높은 권고 등급으로 결정하였다.

#### 「참고문헌」 [KQ 17]

1. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1413-8.
2. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1992 Jun;10(6):904-11.
3. Glimelius B, Graf W, Hoffman K, Pahlman L, Sjoden PO, Wennberg A. General condition of asymptomatic patients with advanced colorectal cancer receiving palliative chemotherapy. A longitudinal study. *Acta Oncol*. 1992;31(6):645-51.

[KQ 18] 핵심질문 18

18-1. 질문: 전이성 대장암에서의 표적치료제의 병용 항암화학요법은?

**[KQ 18-1]** 절제 불가능한 전이성 대장암의 표적치료제 Bevacizumab은 세포독성 항암화학요법과 함께 병용치료를 권고한다.

**[Level 2A]** (권고등급 2=weak; 근거수준 A=high)

**[KQ 18-2]** 표적치료제 Anti-EGFR 단클론항체(Cetuximab, Panitumumab)는 KRAS 야생형의 전이성 대장암에 국한하며, 세포독성 항암화학요법과 함께 병용치료를 권고한다.

**[Level 2B]** (권고등급 2=weak; 근거수준 B=moderate)

18-2. 논문 검색식

Limits: Humans, English

1. (large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab]) OR (colon[tiab] OR colons[tiab] OR colorectal[tiab] OR large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab])
2. (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neoplasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])
3. ("Colonic Neoplasms"[Mesh:noexp]) OR "colorectal Neoplasms"[Mesh]
4. ("Palliative chemotherapy"[TW] OR "bevacizumab"[TW] OR OR "Cutuximab/Panitumumab"[TW])
5. (1 AND 2) OR 3
6. 4-5/AND

18-3. 논문 선택 기준

검색한 약 240여개 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 11개를 선택하여 근거표를 작성하였다. 선택한 논문은 모두 대규모 3상 무작위 배정 연구였다.

연도: 2002년 1월부터 2010년 12월

제외: 체계적 제외 (관계 없는 내용 및 타 장기에 대한 논문)

증례 보고, 단순 종설, 1상 임상연구 결과에 대한 논문

2상, 3상 무작위 연구이기는 하나 그 규모나 연구설계가 미흡한 논문

포함: 2상 혹은 3상 무작위 연구이면서 그 규모나 설계에 문제가 없으며, 결과의 타당성이 입증된 논문

검색식과 기준을 통해 선택한 논문: 11개

18-4. 근거 수준과 권고 등급 결정

검색 및 기준에 의해 최종 선택된 11개의 논문 중 10개는 3상 무작위 배정을 통해 잘 설계된 임상연구의 결과이며, 나머지 1개는 비록 2상 무작위 배정을 통해 설계된 연구이나 그 연구설계나 환자수 등 연구의 질 평가결과 우수하여 근거산출을 위한 연구로 선정되었다.

근거 수준은 절제 불가능한 전이성 대장암의 표적치료제 Bevacizumab의 세포독성 항암화학요법과 함께 병용 치료 하는 것에 대해서는 근거 수준 high로 결정하였다. 일차 요법 혹은 이차요법의 항암화학요법에 병용 사용한 Bevacizumab 의 치료효과에 대한 3상 연구들에서 무질병진행기간 뿐만 아니라 전체 생존기간의 연장을 보고함에 따라 Bevacizumab의 병용사용에 대한 근거는 확인되었다.

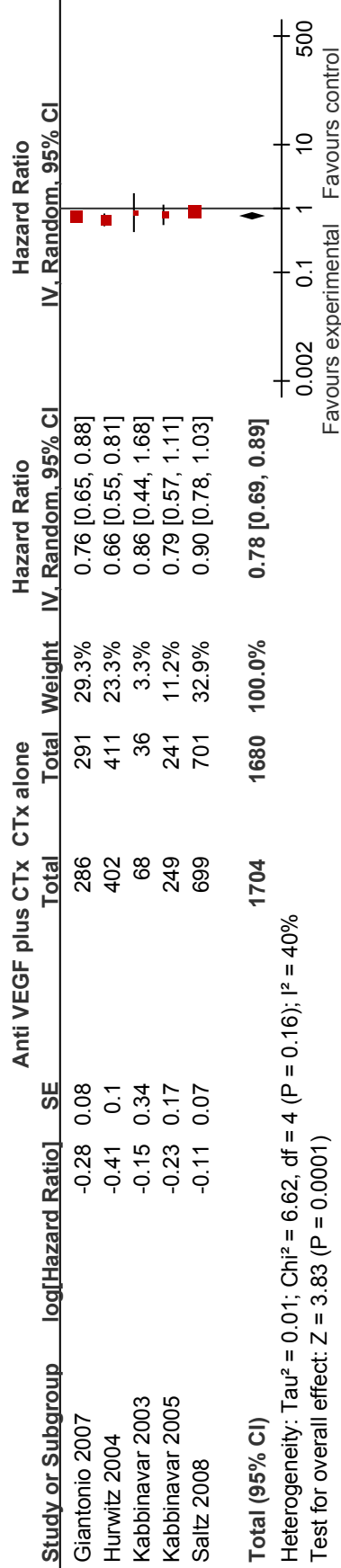
다른 표적치료제인 Cetuximab/Panitumumab 또한 1차, 2차, 3차 항암화학요법과 병용 투여한 연구들에서 무질병 진행기간의 연장을 보고하였다, 특히 이러한 연구들의 소그룹 분석에서 KRAS 라는 특정 유전자의 변이상태로 환자를 분류 하였을 때, 야생형 상태인 환자군에서만 표적치료제인 Cetuximab/Panitumumab 의 효과가 두드러지게 나타남을 알 수 있었다. 뿐만 아니라 이러한 선택적 환자군에서는 전체 생존기간의 연장도 나타남을 보고하였다. 따라서 표적치료제 Anti-EGFR 단클론항체(Cetuximab, Panitumumab)는 KRAS 야생형의 전이성 대장암에 국한하며, 세포 독성 항암화학요법과 함께 병용치료를 해야 한다는 것을 근거 수준 moderate로 평가하였다. Bevacizumab과 Cetuximab/ Panitumumab 의 연구들로 메타분석을 하였을 때에도, 이러한 약제들의 병용효과를 입증하였다.

권고 등급은 근거 수준과 고가의 약물에 대한 사회적 여건을 함께 고려한 패널 토의 및 투표에서는 낮은(weak) 권고 등급으로 결정하였다.

근거표 1. Anti-VEGF (Bevacizumab) 치료의 효과

Author/phase	Feasibility	End-point	No	Regimen	PFS (median month)	OS (median month)	HR for death (95% CI)
(1) Hurwitz et al/ phase III (2004)	First-line Proteinuria<500mg/day	OS	813 2 arm	IFL vs IFL + BV	6.2 vs 10.6 (p<0.001)	15.6 vs 20.3 (p<0.001)	0.66 (0.54-0.81)
(2) Saltz et al/ phase III (2008)	First-line Proteinuria<500mg/day	OS	1401 4 arm	FOLFOX/CAPOX vs FOLFOX/CAPOX + BV	8.0 vs 9.4 (p=0.002)	19.9 vs 21.3 (p=0.77)	0.89 (0.78-1.03)
(3) Giantonio et al/ phase III (2007)	Second-line Previously treated with irinotecan and 5-FU Proteinuria<500mg/day	OS	829 3 arm	FOLFOX (n=291) FOLFOX+BV (n=286) BV alone (n=243)	4.7 vs 7.3 vs 2.7 (p<0.001)	10.8 vs 12.9 vs 10.2 (p=0.0011)	0.75 (0.63-0.89)
(4) Kabbinar et al/ Phase III (2005)	First-line Proteinuria≤500mg/day	OS	209 2 arm	FL FL + BV	5.6 vs 8.8 (p=0.0001)	14.6 vs 17.9 (p=0.0081)	0.79 (0.56-1.11)
(5) Kabbinar et al / Phase II (2003)	First-line No serious nonhealing wounds or ulcers or bone fx,	RR	104 3 arm	FL FL + BV (5mg/kg) FL + BV (10mg/kg)	5.2 vs 9.0 vs 10.9 (p=0.013)	13.8 vs 21.5 vs 16.1	0.86 (0.44-1.68)

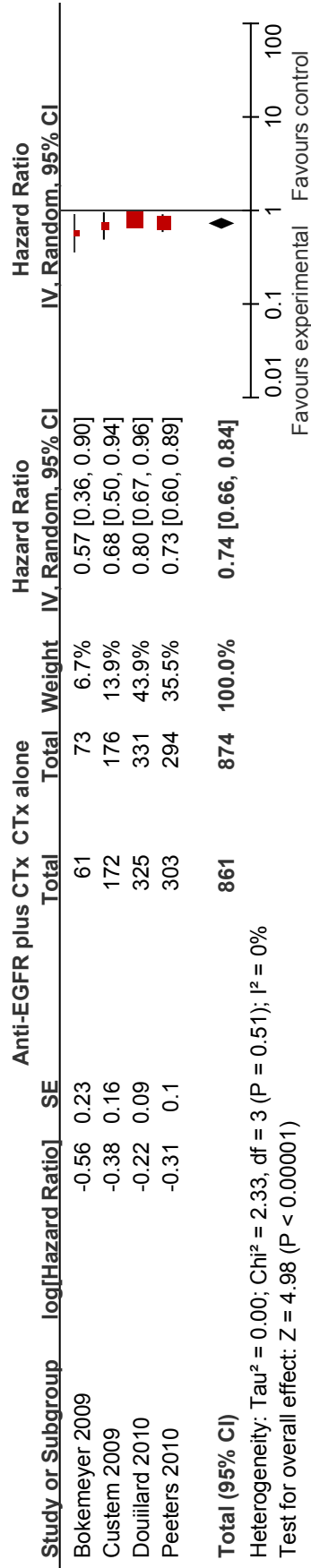
IFL : Irinotecan, 5-FU and Leucovorin, FL : 5-FU and Leucovorin, BV : Bevacizumab



근거표 2. Anti- EGFR 단클론 항체(Cetuximab/ Panitumumab) 치료의 효과

Author/phase	Feasibility	End-point	No	Regimen	PFS (median month)	OS (median month)	HR for death (95% CI)	KRAS wild type HR (95% CI)
(6) Jonker et al/ Phase III (2007)	Resistant to 5-FU, IRI and Ox EGFR expressing mCRC by IHC	OS	456	BSC (n=234) vs CET (n=222)	- (HR=0.68)	4.6 vs 6.1 (p=0.005)	0.77 (0.64-0.92)	NA
(7) Cutsem et al/ Phase III (2009)	First-line EGFR expressing mCRC by IHC	OS	1198	FOLFIRI (n=599) vs FOLFIRI + CET (599)	8.0 vs 8.9 (p=0.048)	18.6 vs 19.9 (p=0.31)	0.93 (0.81-1.07)	0.84 (0.64-1.11)
(8) Sobrero et al/ Phase II (2008)	Second-line EGFR expressing mCRC by IHC	OS	1298	Irinotecan Irinotecan + CET	4.0 vs 2.6 (p< 0.0001)	10.0 vs 10.7 (p=0.71)	0.975 (0.854-1.114)	NA
(9) Bokemeyer et al/ Phase II (2009)	First-line EGFR expressing mCRC	PFS	337	FOLFOX-4 (n=168) FOLFOX-4 + CET(n=170)	7.2 vs 7.2 (p=0.617)	NA	NA	0.57 for PFS (0.358-0.907)
(10) Peeters et al/ Phase III (2010)	Second-line EGFR expression (Not required) KRAS status (Not required)	OS	1186	FOLFIRI (n=595) FOLFIRI+Panitu (n=591)	3.9 vs 5.9 (p=0.004) 0.73(0.59-0.90) (wild type)	12.5 vs 14.5 (p=0.12)	NA	NA
(11) Douillard et al/ Phase III (2010)	First-line No	OS	1183	FOLFOX-4 FOLFOX-4 + Panitu	8.0 vs 9.6 (p=0.02)	19.7 vs 23.9 (p=0.72)	0.83 (0.067-1.02)	0.83 (0.067-1.02)

5-FU : Fluoropyrimidine/ IRI : irinotecan/ Ox : oxaliplatin/ CRC : Colorectal cancer/ EGFR ; Epidermal growth factor receptor/ BSC : Best supportive care/CET : Cetuximab/ PANITU : Panitumumab



「참고문헌」 [KQ 18]

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
2. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
3. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
4. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3697-705.
5. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):60-5.
6. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2040-8.
7. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
8. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2311-9.
9. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):663-71.
10. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4706-13.
11. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4697-705.

**[KQ 19] 핵심질문 19****19-1. 질문: 일차 완화 항암화학요법에 실패한 전이성 대장암에서 이차 완화 항암화학요법의 효용성은?**

**[KQ 19]** 일차 완화 항암화학요법에 실패한 전이성 대장암은 이차 완화 항암화학요법을 권고한다.  
**[Level 1A]** (권고등급 1=strong; 근거수준 A=high) 단, 1차 화학요법의 종류, 환자의 전신 상태, 동반질환의 유무 및 중증도, 환자의 선호도 등을 고려하여 항암화학치료와 항암화학약제를 선택한다.

**19-2. 논문 검색식**

Limits: Humans, English

1. (large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab] OR rect\*[tiab]) OR (colon[tiab] OR colons[tiab] OR colorectal[tiab] OR large bowel[tiab] OR bowel[tiab] OR large intestin\*[tiab])
2. (malignan[tiab] OR Neoplasia[tiab] OR Neoplasm[tiab] OR cancer[tiab] OR carcinoma[tiab] OR adenocarcinoma[tiab] OR cancers[tiab] OR malignant[tiab] OR Neop lasms[tiab] OR carcinomas[tiab] OR adenocarcinomas[tiab])
3. ("Colonic Neoplasms"[Mesh:noexp]) OR "colorectal Neoplasms"[Mesh])
4. ("second line chemotherapy"[TW] OR "Salvage"[TW])
5. (1 AND 2) OR 3
6. 4-5/AND

**19-3. 논문 선택 기준**

검색한 약 700여개 논문에 대해 아래의 기준을 적용하여 논문 6개를 선택하여 근거표를 작성하였다. 선택한 논문은 모두 대규모 3상 무작위 배정 연구였다.

연도: 1998년 1월부터 2010년 12월  
 제외: 체계적 제외 (관계 없는 내용 및 타 장기에 대한 논문)  
 증례 보고, 단순 종설, 1상 또는 2상 임상연구 결과에 대한 논문  
 3상 무작위 연구이기는 하나 그 규모나 연구설계가 미흡한 논문  
 표적치료제가 포함된 논문  
 포함: 3상 무작위 연구이면서 그 규모나 설계에 문제가 없으며, 결과의 타당성이 입증된 논문  
 검색식과 기준을 통해 선택한 논문: 6개

**19-4. 근거 수준과 권고 등급 결정**

검색 및 기준에 의해 최종 선택된 6개의 논문들은 3상 무작위 배정을 통해 잘 설계된 임상연구의 결과이며, 6개 논문 모두 평가결과 우수한 질의 연구 결과물로 판단되었다.

근거 수준은 일차 요법에 실패한 전이성 대장암에서의 이차 항암화학요법의 시행에 대하여 high 로 결정하였다. 일차 요법에 실패한 전이성 대장암 환자군에서 항암화학요법과 최적의 보존적 치료만을 시행한 경우를 비교한 연구결과 항암화학요법을 받은 환자에서 유의한 생존의 향상이 연구에서 입증되었다. 또한 이차요법으로 다양한 항암화학요법간의 효과를 비교한 여러 연구들에서도, 보존적 치료만을 시행한 과거연구의 결과와 간접비교에서, 여전히 항암

화학요법이 환자들의 생존 향상을 가져옴을 시사했다. 하지만 이러한 연구들에서 사용된 이차 항암화학요법은, 대상 환자들이 받은 보조 항암화학요법과 일차 항암화학요법에 따라, 다양하게 사용되어, 특정 이차 항암화학요법을 표준 치료로 정립하기는 어렵다. 따라서 이차 항암화학요법은 1차 화학요법의 종류, 환자의 전신 상태, 동반질환의 유무 및 중증도, 환자의 선호도 등을 고려하여 치료의 여부와 약제의 종류를 선택하여야 한다. 6개의 연구 중 이차 항암화학요법과 최적의 보존적 치료만 시행한 경우를 비교한 연구는 하나에 불과하여 메타분석은 하지 않았다.

권고 등급은 근거 수준을 고려한 패널 토의 및 투표를 통하여 높은 권고 등급으로 결정하였다.

근거표 1. 절제 불가능한 전이성 대장암의 이차 완화 화학요법이 생존을 향상에 미치는 영향

Author/Yr	Method	Participant	Feasibility	Intervention	End-point	mOS	Safety	Etc
Cunningham et al. / 1998 (1)	RCT	N=279 (189 vs 90)	Age 18-75, previous treated by 5-FU based regimen	Irinotecan 350mg/m <sup>2</sup> q 3 W	OS	9.2 vs 6.5 months	- Diarrhoea 22% / Neutropenia 22% / Asthenia 15% - Diarrhoea 6% / Neutropenia 0% / Asthenia 19%	Supportive care 28/90(31%) received chemotherapy
Fuchs et al / 2003 (2)	RCT	N=291	Patients progressing to 5-FU	- Irinotecan 350mg/m <sup>2</sup> q 3W - Irinotecan 125mg/m <sup>2</sup> weekly	OS	9.9 vs 9.9 months	- Diarrhoea 19% - Diarrhoea 36%	16.5% previous chemotherapy treatment was adjuvant
Kim et al. / 2009 (3)	RCT	N=491	Patient progressing to one prior 5-FU treatment	- Irinotecan 350/m <sup>2</sup> q 3W - FOLFOX4	Survival	14.7 vs 13.5 months	- Diarrhoea 30%/Nausea 24% / Neutropenia 40% / Parasthesia 1% - Diarrhoea 11%/Nausea 12% / Neutropenia 54% / Parasthesia 11% BSC:	Previous chemotherapy : 31% was adjuvant chemotherapy
Rothenberg et al. / 2003 (4)	RCT	N=459	Patient progressing to IFL	- 5-FU/LV continous infusion - Oxaliplatin - FOLFOX4	ORR	mPFS 2.7 vs 1.6 vs 4.6 months	- Diarrhoea 3% / Neutropenia 5% - Diarrhoea 4% / Neutropenia 0% - Diarrhoea 11% / Neutropenia 44%	30% previous chemotherapy treatment was adjuvant.
Rougier et al. /1998 (5)	RCT	N=267	Patients progression to 5-FU	- Irinotecan 350mg/m <sup>2</sup> q 3W - 5-FU/LV in continous infusion	Survival	10.8 vs 8.5 months	- Diarrhoea 22% / Asthenia 13% - Diarrhoea 11% / Asthenia 12%	
Tsavaris et al. / 2003 (6)	RCT	N=120	Patients progressing to 5FU/LV	- irinotecan 350 mg/m <sup>2</sup> i.v. every 3 weeks - irinotecan 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. every 10 days.	Survival	7.4 vs 9 months	- Diarrhoea 41% / Nausea-Vomits 30% / Asthenia 24% - Diarrhoea 66% / Nausea-Vomits 12% / Asthenia 18% Percentage of cycles	

## 「참고문헌」 [KQ 19]

1. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1413-8.
2. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):807-14.
3. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, Rowland KM, Jr., Philip PA, Mitchell E, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 10;27(17):2848-54.
4. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2059-69.
5. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1407-12.
6. Tsavaris N, Ziras N, Kosmas C, Giannakakis T, Gouveris P, Vadiaka M, et al. Two different schedules of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced colorectal carcinoma relapsing after a 5-fluorouracil and leucovorin combination. A randomized study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Dec;52(6):514-9.



# 대장암진료권고안 v.1.0

Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer v.1.0

인쇄일 | 2012년 10월 19일

발행일 | 2012년 10월 24일

발행인 | 대한의학회 대장암진료권고안v.1.0위원회

발행처 | 대한의학회

서울시 용산구 이촌로 46길 33

Tel : 02) 798-3807

Fax : 02) 794-3148

E-mail : kams@kams.or.kr

인쇄처 | 아이비기획

서울시 중구 을지로 18길 5 무광빌딩 6층

Tel : (02) 2274-9275 (代), 2274-9273

E-mail : ib9275@ibmed.co.kr



# 대장암진료권고안 v.1.0

**Korean Clinical Practice Guideline for Colon and Rectal Cancer v.1.0**