

직장암의 수술전 방사선 단독치료군과 방사선-온열 병용치료군과의 임상적 및 병리학적 반응에 대한 비교 연구

고신대학교 의학부 치료방사선과, #해부병리과
문창우, 김영호, 염하용, 정태식, #장희경

The Clinical and Pathologic Response of Preoperative Radiotherapy alone and Thermoradiotherapy in Advanced and/or Marginally Resectable Rectal Cancer

Chang Woo Moon, M.D., Young Ho Kim, M.D., Ha Yong Yum, M.D.,
Tae Sig Jeung, M.D., and #Hee Jeoung Jang, M.D.

*Departments of Therapeutic Radiology and #Anatomical Pathology
Kosin Medical College, Pusan, Korea*

— Abstract —

Purpose : Authors studied to evaluate the clinical and pathologic responses of patients treated with preoperative radiotherapy alone and thermoradiotherapy for advanced and/or marginally resectable rectal cancer, retrospectively.

Materials and Methods : Eight patients(57%) were treated with preoperative radiotherapy alone(Group I), and 6(43%) were treated with thermoradiotherapy(Group II) at department of Therapeutic Radiology, Kosin Medical College from Jan. 1990 to Dec. 1993. Hyperfractionated radiotherapy (135cGy/fr., 2fr./day, 10fr./week) was given by 6-10MV linear accelerator with total doses of 40.5-54Gy (median : 42.75Gy), and RF-8MHz capacitive hyperthermic (CANCERMIA) treatment with intrarectal temperature range of 39.8-43.5°C (median : 41.9°C) with interval of 2 times/wk, 40-60min./session, total 5-7 sessions was performed within 15-20 min. following radiation. Surgery was performed in 4 to 6 wks following radiation. Nine patients(64%) were performed by Miles' operation and 5(36%) by anterior resection.

Results : Among 8 patients treated with preoperative radiation alone, 25% (2 patients) clinically downstaged after radiation, but 25% (2 patients) pathologically downstaged after operation, 37.5% (3

patients) upstaged. Among 6 patients treated with preoperative thermoradiotherapy, 50% (3 patients) clinically downstaged after thermoradiotherapy, but 16.7% (1 patient) pathologically downstaged after operation, 50% (3 patients) upstaged. The major pathologic finding of surgical specimens was tumor necrosis increased. The average percentages of tumor necrosis out of total tumor mass determined by light microscope were 41.7% and 35% in Group I and Group II, respectively. The rates of viable tumor cells determined by electromicroscope was 62.5% in Group I and 45% in Group II. The rates of tumor volume reduction compared with initial tumor volume by physical examination, ultrasonography and CT was 52.1% in Group I and 69.4% in Group II. **Conclusion** : From this study, it is concluded that preoperative thermoradiotherapy compared with preoperative radiotherapy didn't show any additive effects in pathological downstaging and tumor necrosis increased, but might be an additive effects in reduction of total tumor volume and viable tumor cell in advanced and/or marginally resectable rectal cancer.

*** Key Words** : Rectal cancer, Preoperative radiotherapy, Thermoradiotherapy.

서 론

최근 우리나라에서 발생빈도가 점차 증가하고 있는 직장암은 일반적으로 수술이 가장 근본적인 치료방법으로 알고 있지만 근치적 수술후에도 약 40-60%의 재발율을 보이고 있다.⁴⁾ 이 재발환자 중 원격전이없이 국소골반에만 재발하는 경우가 약 50%이고 국소 및 원격전이로 동시에 재발하는 경우도 약 40%였다고 보고되고 있다.¹³⁾ 이와 같이 직장암에서 근치적수술이 가장 근본적인 치료 방법으로 사용하여 왔으나 수술단독으로는 많은 환자의 국소 완치 및 생존율을 향상 시킬수 없었다. 최근에는 수술방법 외에 다른 치료방법(방사선 치료, 항암제 치료 및 온열요법)을 병용하여 생존율을 높이고 재발율을 감소시켜보려는 노력을 하여 왔으며 향상된 결과를 얻을수 있었다고 보고되고 있다.¹³⁾ 방사선 치료는 수술후 국소재발율을 줄이기 위하여 또는 수술전 방사선 치료를 함으로써 종양 조직 주위의 침윤을 감소시키거나 암의 크기를 줄임으로써 수술이 불가능한 경우를 수술이 가능하게 하여 주는 역할을 한다고 잘 알려져 있다.^{2,3,4,5,9,10,11,13)} 이 연구는 임상적으로 절제가 불가능하거나 완전하게 절제하기가 어렵다고 판단된 직장암 환자에서

수술전 방사선 치료 혹은 방사선-온열병용치료를 시행한 후 방사선 치료후의 임상적 병기변화, 수술후 추출된 종양 조직표본의 병리학적 병기 변화 및 종양 세포의 변화를 관찰해 보기 위해 이 연구를 시행하였다.

대상및 방법

1. 대상환자(Table 1)

1990년 1월부터 1993년 12월까지 임상적으로 절제가 불가능하거나 완전하게 절제하기가 어렵다고 판단된 직장암 환자에서 수술전 방사선 단독치료 혹은 방사선-온열병용치료를 받았던 21예의 환자중 방사선 치료후 수술을 거절한 6예와 불충분한 방사선 치료를 받은 1예를 제외한 14예의 환자를 대상으로 방사선 치료 후 임상적 병기 변화, 수술후 추출된 종양 조직표본에서의 병리학적 병기 변화 및 종양 세포의 변화를 방사선 단독치료군(Group I)과 방사선-온열병용치료군(Group II)으로 나누어 후향적으로 비교, 분석 하였다. 대상환자 14예중 방사선-온열병용치료를 받은 환자는 6예(43%)였고 컴퓨터 단층 촬영(CT) 또는 자기 공명 단층 촬영(MRI)상 전복부 피하지방층의 두께가 2.5cm이상

되는 환자와 온열치료를 거절한 8예(57%)는 방사선 단독치료만 받았다. 연령분포는 30-71세(중앙값: 51.2세)였으며 남자가 8예(57%), 여자가 6예(43%)였다. 초기 임상적 병기를 결정하기 위한 검사는 직장 수지검사, 대장촬영술, S상결장경검사 및 조직검사, CT 또는 MRI, 초음파검사와 동위원소검사(RI scan)등을 실시하였다. 14예 모두 선암(adenocarcinoma)이었으며 초기 임상적 병기 분포는 modified Astler-Coller 병기 분류법에 의해 B2가 10예, B3가 3예 그리고 C2가 1예였다.

2. 방사선치료

방사선 치료는 6-10MV 선형가속기(linac)를 이용하여 다분할(hyperfractionated)조사방식으로 135 cGy/fr., 2fr./day, 주 10회, 총선량 40.5-54Gy(중앙값: 42.75Gy)를 전골반부(whole pelvis) 또는 회음부(perineum)를 포함하여 4문 대향조사(4 field portals)로 치료하였으며 40.5Gy 조사후에는 종양조직을 중심으로 골반내 임파절을 포함하는 축소 조사야로 54Gy까지 치료하였다.

3. 온열치료

온열치료는 RF-8MHz 유전 가열형 온열치료기(CANCERMIA)를 이용하여 방사선 조사후 15-20분 이내에 시행하였으며 피하지방층의 과도한 열흡수를 예방하기 위하여 7-10℃로 5-10분간 예냉각을 실시한후 회당 40-60분, 주 2회, 전체 5-7회의 온열치료를 시행하였다. 지름 300(전)/250(후)mm의 극판을 이용하였으며 직장을 통하여 종양의 중심부에 일정한 거리로 온도측정기를 매번 삽입하여 직장내 온도를 측정하였으며 측정된 직장내 평균 온도의 범위는 39.8-43.5℃(중앙값: 41.9℃)였다.

4. 수술

수술은 방사선 치료후 4-6주후에 시행하였으며 9예(64%)에서는 Miles' 수술을, 5예(36%)는 전방절제술(anterior resection)을 실시하였다.

5. 방사선 치료후 임상적인 관찰

방사선 치료후 수술을 시행하기 전까지 4-6주간 동안 계속적인 임상적인 진찰 및 검사를 시행하여 방사선 치료로 인한 임상적 병기변화를 관찰하였다. 직장 수지검사, CT 또는 MRI 및 초음파 검사등을 실시하여 방사선 치료전의 종양 병기와 비교하였다.

6. 수술후 병리학적 관찰

수술후 추출된 종양 조직표본을 광학 및 전자 현미경으로 관찰하여 최종적인 병리학적 병기를 결정하고 초기 임상적 병기와 비교하여 병기 변화를 확인하고 또한 잔존하고 있는 종양의 크기를 결정하고 종양 세포의 변화를 확인하였다.

결 과

방사선 치료후 여러 검사방법에 의한 임상적 병기 변화와 수술후 추출된 종양 조직표본에서 광학 및 전자 현미경으로 관찰한 병리학적 병기 변화를 비교하여 보면 전체 14예중 초기 병기에 비해 방사선 치료후 임상적인 병기 감소로 관찰된 경우는 35.7%(5예)였고 병기 변화가 없는 경우가 64.8%(9예)였다. 수술후 병리학적 병기 감소로 관찰된 경우는 21.4%(3예)였고 병기 변화가 없는 경우는 35.7%(5예)였으며 병기 증가의 경우가 42.9%(6예)로 관찰되었다. 방사선-온열병용치료를 받았던 6예에서의 병기 변화는 방사선 치료후의 임상적 병기 감소는 50%(3예)였고 병기 변화가 없는 경우가 50%(3예)였다. 수술후의 병리학적 병기 감소는 16.7%(1예)였고 병기 변화가 없는 경우가 33.3%(2예)였으며 병기 증가의 경우가 50%(3예)로 관찰되었다. 방사선 단독치료만 받는 8예에서의 병기 변화는 방사선 치료후 관찰된 임상적 병기 감소는 25%(2예)였고 병기 변화가 없는 경우가 75%(6예)였다. 수술후의 병리학적 병기 감소는 25%(2예)였고 병기 변화가 없는 경우가 37.5%(3예)였으며 병기 증가의 경우가 37.5%(3예)로 관찰되었다(Table 1).

수술후 추출된 종양 조직표본을 세밀하게 관찰한 후 방사선 치료전 초기 종양의 크기에 비해 잔존하고 있는 종양의 감소 비율을 정량화하여 본 결과 방사선

단독치료군에서는 평균 52.1%가 감소 하였고 방사선-온열병용치료군에서는 평균 69.4%가 감소한 것으로 관찰되었다. 수술후 추출된 종양표본을 Low power field의 광학 현미경상에서 관찰된 전체 종양(volume) 중 종양 세포의 괴사 부위 비율을 정량화하여 본 결과 방사선 단독 치료군에서는 평균 41.7%였고 방사선-온열병용치료군에서는 평균 35%였다. 종양 세포의 괴사 부위를 제외한 나머지 종양부위에 잔존하고 있는 종양세포에 대하여 High power field(HPF)의 전자 현미경으로 세밀하게 관찰한 후 병리학적으로 생활력(viability)이 있다고 판단되는(전자현미경상 종양세포의 형태를 그대로 유지하고 있는 상태) 종양세포의 비율을 정량화하여 결과 방사선 단독치료군에서는 평균 62.5%였고 방사선-온열병용치료군에서는 평균 45%로 관찰되었다(Table 2). 방사선 치료로 인한 종양 세포의 가장 특징적인 병리학적 변화는 광범위하게 증가된 종양세포의 괴사였으며 두 군 모두에서 두드러지게 관찰되었다. 방사선 단독치료군에서의 관찰된 특징적인 병리학적 소견은 종양주변부(edge)에 심한 패양(ulceration)이 관찰되었고(Fig. 1) 종양 중심부(center)에는 광범위한 괴사(necrosis)가 관찰되면서(Fig. 2) 때때로 석회화(calcification)현상도 동반되었다(Fig. 3). 주위 임파절의 변화는 관찰되지 않았다. 방사선-온열병용치료군에서는 종양주변부에 미약한 패양 변화를 보이면서 많은 염증세포(inflammatory cell)들의 침윤이 관찰되었고(Fig. 4) 종양 중심부에는 광범위한 괴사가 관찰되었지만 석회화 현상은 보이지 않았다. 주위 임파절에서는 임파절 중심부에 때때로 괴사가 관찰되었다.

고 찰

직장암에서 수술전 방사선 단독치료 및 온열병용치료로 인한 임상적 및 병리학적 병기 감소의 효과는 방사선 분할조사 선량, 총 방사선량, 방사선 치료의 마지막날과 수술한 날짜와의 간격, 온열치료시의 종양내 온도, 온열치료의 횟수 및 방사선과 온열치료의 시간 간격등에 영향을 받는다. 45Gy이

상의 방사선 치료(180-200 cGy/fr.)와 방사선 치료후 4-6주후의 기간에 수술을 시행하는 경우에 가장 높은 병기 감소 및 종양 감소의 효과가 있다고 보고 되고 있다.^{3,4,7,8,11,12)} 본 연구자들이 시행한 수술전 방사선 치료는 다분할조사(135cGy/fr. 2 times/day) 방식을 이용하였으며 온열치료를 병용함으로써 방사선 단독치료에 비해 종양세포에 어떠한 변화를 주는지 그리고 병기 감소에 대한 부가효과가 있는지를 확인하기 위해 후향적으로 이 연구를 시작하였다. 본 연구자들이 관찰한 결과에 의하면 비록 대상환자의 수가 적어 통계학적인 산술계산은 할수 없었지만 방사선-온열병용치료의 부가효과는 미미한 것으로 관찰되었다. 그러나 Berdov¹⁾등에 의하면 국소진행된 직장암환자 56예를 대상으로 수술전 방사선 단독치료(정규분할조사)와 방사선-온열병용치료를 실시한 결과 완전 관해율과 병기 감소의 비율이 방사선 단독치료군에서는 1.7%와 33.9%였고 방사선-온열병용치료군에서는 16.1%와 53.6%로 나타나 병기 감소에 대한 부가효과에 대한 통계학적 의의가 있었다고 보고하였으며 또한 수술후 5년 생존율도 각각 6.6%와 35.6%로 통계학적 의의가 있었다고 보고하였다. Minsky⁸⁾등에 의하면 수술이 불가능한 직장암환자에서 50.4Gy의 수술전 방사선 치료로써 병리학적 완전관해를 획득한 예는 0-6%였고 64%의 절제 가능성을 경험하였다고 보고하였으나 방사선(정규분할조사)-항암제병용치료를 한 결과는 20%의 병리학적 완전관해를 획득할 수 있었고 90%의 절제 가능성을 경험하였다고 보고하였다. 이러한 보고 등에 의하면 방사선-온열병용 및 항암제 병용치료의 부가효과는 있는 것으로 생각되어지며 본 연구자들도 대상환자의 수를 증가시키고 총 방사선량 및 온열치료의 횟수를 늘린 후 계속적인 연구를 진행시켜볼 필요성은 있다고 생각되어 졌다. Emami,⁴⁾ Dosoretz,³⁾ Reed,¹¹⁾ Marks⁷⁾등은 수술이 불가능한 직장암환자에서 수술전 방사선치료(정규분할조사)를 평균 45-50Gy를 조사한후 절제 가능성을 각각 평균 75%, 64%, 73%, 100%등으로 보고하였다. Pahlman⁹⁾등에 의하면 수술전 방사선 치료(과분할조사)를 평균 25.5Gy를 조사한후 89%의 절제 가

능성이 있었다고 보고하였으며 Higgins⁶⁾등은 20-25 Gy의 수술전 방사선 치료(과분할조사)후 87.6%의 절제 가능성을 경험하였다고 보고하였다. 수술전 방사선 치료의 결과에 대해 보고한 많은 연구자들은 수술전 방사선 치료가 병기 감소 및 절제 가능성을 증가시키고 국소재발율을 의미있게 낮출수 있다고 보고하였지만 5년 생존율의 의미있는 증가는 없었다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 방사선 치료후 추적기간이 짧아 5년 생존율의 통계학적 산술계산은 하지 못하였지만 8-56개월의 추적 조사기간동안 방사선-온열병용치료군에서는 6예 모두 무병상태로 생존해 있고 방사선 단독 치료군에서는 5예는 무병으로 있고 1예는 국소 재발 상태로 있으며 2예는 사망한 상태로 있어 지속적인 추적관찰이 요망되고 있다.

수술후 추출된 종양 조직표본에서 관찰한 종양세포의 병리학적 변화를 보면 잔존하고 있는 종양조직 중 광범위하게 진행된 종양세포의 괴사부위를 정량화한 비교에서 방사선-온열병용치료군이 방사선 단독치료군에 비해 부가효과가 있다는 결과를 획득하지는 못하였지만 온열치료를 병용함으로써 방사선 단독치료에 비해 전체 종양의 크기가 훨씬 높은 비율의 감소가 관찰되었고 괴사부위를 제외한 나머지 종양부위에 잔존하고 있는 종양세포중 생활력이 있는 종양세포의 비율이 상대적으로 상당히 적은 비유로 잔존하고 있음을 관찰할수 있었다. 따라서 본 연구자들은 수술전 방사선-온열병용치료가 방사선 단독치료에 비해 병기 감소 및 종양세포의 괴사율에 대한 부가효과는 관찰하지 못하였지만 전체 종양의 크기 및 생활력이 있는 종양세포의 감소에 대해서는 부가효과가 있을 수도 있다는 것을 확인할수 있었다. Berdov¹⁾등에 의하면 수술후 추출된 종양 조직표본에서의 가장 특징적인 병리학적 변화는 종양세포의 광범위한 괴사와 기질의 변화였으며 종양세포의 괴사 비율은 방사선 단독치료(정규분할조사)군에서는 평균 20.3%였고 방사선-온열병용치료군에서는 평균 38.2%로 보고하여 온열병용치료가 종양세포를 더 많이 괴사시키는데 큰 역할을 하고 있다고 보고하였으며 기질의 변화는

각각 평균 32.6%와 54.6%로 보고하였다. 그러나 정상조직인 실질의 병리학적 변화는 평균 39.8%와 6.0%로 방사선-온열병용치료군에서 오히려 낮았다고 보고하였다. 이 연구에서도 마찬가지로 종양세포의 광범위한 괴사가 가장 특징적인 병리학적 변화였지만 종양세포의 괴사 비율은 방사선 단독치료군(평균 41.7%)과 방사선-온열병용치료군(평균 35%)에서 차이는 없었다. 그러나 전체 대상환자의 수가 너무 적어 더 많은 환자를 대상으로 향후 계속적인 연구의 필요성은 있다고 생각되었다.

결 론

1990년 1월부터 1993년 12월까지 고신대학교 복음병원 치료방사선과에서 임상적으로 절제가 불가능하거나 완전하게 절제하기가 어렵다고 판단된 직장암 환자를 대상으로 수술전 방사선 단독치료와 방사선-온열병용치료를 받은 후 수술을 시행한 14예에 대하여 임상적 및 병리학적 병기 감소에 대한 변화와 수술후 추출된 종양 조직표본에서 종양세포의 병리학적 변화를 후향적으로 비교, 분석한 결과에 대한 결론은 다음과 같다.

- 1) 수술전 방사선 온열병용치료군이 방사선 단독치료군에 비해 방사선 치료 후의 임상적 병기 감소의 비율은 높았지만(50% vs 25%) 수술후 추출된 종양 조직표본에서 세밀하게 관찰한 최종적인 병리학적 병기 감소 비율은 차이를 발견할 수 없었다(16.7% vs 25%).
- 2) 방사선 단독치료군에 비해 방사선-온열병용치료군의 종양세포 괴사에 대한 부가효과는 발견할 수 없었지만(35% vs 41.7%) 전체 종양 크기의 감소(69.4% vs 52.1%)와 생활력이 있는 종양세포의 감소(62.5% vs 45%)에는 부가효과가 있을 수도 있다는 것을 알수 있었다.
- 3) 수술전 방사선 치료로 인한 가장 두드러진 종양세포의 병리학적 변화는 광범위하게 증가된 종양세포의 괴사였다.
- 4) 온열병용치료의 효과를 정확하게 확인하기 위해서는 수술전 방사선 치료의 목적에 부합하는

많은 환자를 대상으로 향후 계속적인 연구의 필요성은 있다고 사료된다.

참고문헌

1. Berdov BA, Menteshashvili GZ : Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* 6 : 881-890, 1990
2. Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, et al : Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-Fluorouracil followed by radical surgery ; Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer-Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Cancer* 53 : 1811-1818, 1984
3. Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, et al : Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinomas. *Cancer* 52 : 814-818, 1983
4. Emami B, Pilepich M, Willett C, et al : Effect of preoperative irradiation on resectability of colorectal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8 : 1295-1299, 1982
5. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al : Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer ; Final results of a Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 208 : 606-614, 1988
6. Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW, et al : Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum ; Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer* 58 : 352-359, 1986
7. Marks G, Mohiuddin M, Goldstein SD : Sphincter preservation for cancer of the distal rectum using high dose preoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 : 1065-1068, 1988
8. Minsky BD, Cohen AM, Kemeng N, et al : Enhancement of radiation induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high dose leucovorin chemotherapy. *J of Clinical Oncology* 10 : 79-84, 1992
9. Pahlanan L, Glimelius B : Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma ; Report from a Randomized Multicenter Trial. *Ann Surg* 211 : 187-195, 1990
10. Pigliucci GM, Andrea FG, Venditti D, et al : Optimization of pre-, intra-and postoperative hyperthermic treatment in operable lower bowel and liver tumors. *Oncology* 50 : 390-392, 1993
11. Reed WP, Garb JL, Park WC, et al : Long-term results and complications of preoperative radiation in the treatment of rectal cancer. *Surgery* 103 : 161-167, 1988
12. Roswit B, Higgins GA Jr, Keehn RJ : Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon ; Report of a National Veterans Administration Randomized Study. *Cancer* 35 : 1597-1602, 1975
13. Stockholm rectal cancer study group : Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma ; A Prospective Randomized Trial. *Cancer* 66 : 49-55, 1990

Table 1. Patient Characteristics

Tx.	Age/ sex	PreRT stage	RT dose (Gy)	HT session	PostRT stage	Postop. stage	Follow up status
RT+HT							
	44/F	B2	40.5	6	B2	C2	NED
	45/F	C2	54.0	7	B1	B1	NED
	62/M	B3	54.0	7	B2	C2	NED
	53/M	B2	40.5	6	B2	B2	NED
	30/F	B2	40.5	6	B2	B2	NED
	59/M	B2	40.5	6	B1	B2	NED
RT alone							
	44/M	B3	54.0	7	B2	B2	NED
	51/M	B2	40.5	6	B2	C3	DWOD
	53/M	B2	40.5	6	B2	C2	NED
	63/M	B3	51.3	7	B2	B2	NED
	46/F	B2	40.5	6	B2	B2	NED
	71/M	B2	40.5	6	B2	B2	DWOD
	50/F	B2	40.5	6	B2	B2	LWD
	46/F	B2	40.5	6	B2	C2	NED

**Modified Astle-Coller stage

NED : no evidence of disease

DWOD : died without disease

LWD : live with disease

cli. : clinical

path. : pathologic

Table 2. Pathological Responses of Tumor in Postop. Specimen

Average percentage of tumor necrosis volume

RT + HT : 35%

RT alone : 41.7%

Average percentage of viable tumor cell

RT + HT : 45%

RT alone : 62.5%

Average percentage of tumor volume reduction

RT + HT : 69.4%

RT alone : 52.1%

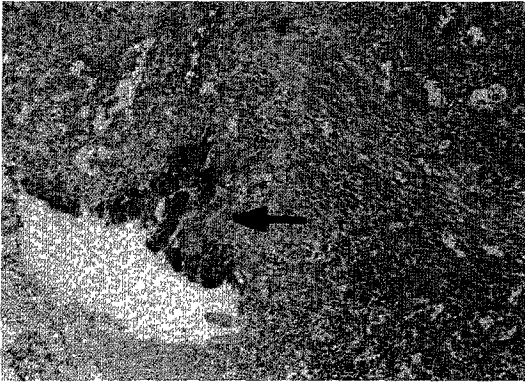


Fig. 1. Histopathologic section showing ulceration (arrow) in edge of tumor in postoperative specimen after preoperative radiotherapy alone.

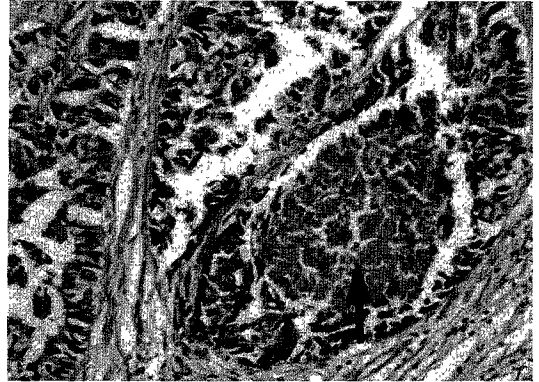


Fig. 3. Histopathologic section showing necrosis and calcification (arrow) in center of tumor after preoperative radiotherapy alone.

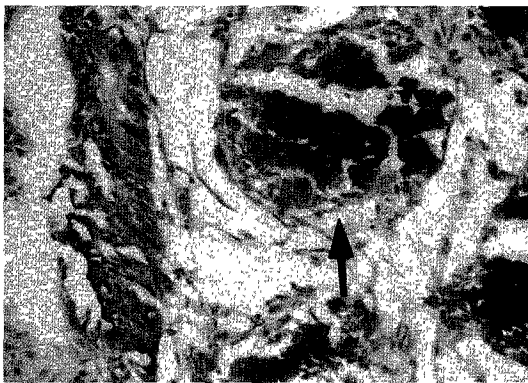


Fig. 2. Histopathologic section showing necrosis (arrow) in center of tumor after preoperative radiotherapy alone.

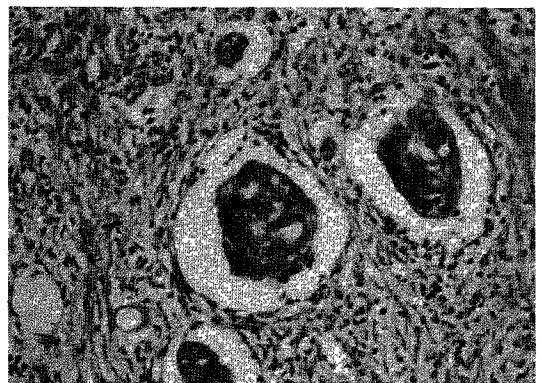


Fig. 4. Histopathologic section showing inflammatory cell infiltration surrounding tumor necrosis after preoperative thermoradiotherapy.