

<붙임 4>

기관고유연구사업 최종보고서							
연구분야(코드)	E-1	과제번호	1310690-1		지원 프로그램	창의(모험)과제	
과제성격(기초,응용,개발)		실용화 대상여부		실용화/비실용화	공개가능여부 (공개,비공개)		
연구과제명		(국문)한국인 갑상선암의 유전적, 임상병리학적, 분자생물학적 특성에 대한 예비 연구 (영문)A pilot study on the genetic, clinicopathologic and molecular characteristics of Korean thyroid cancer patients					
과제책임자		소 속		유방내분비암연구과	직 위	연구의사직 주임연구원	
		성 명		이은경	전 공	내분비내과	
세부과제		구분	세부과제명		세부과제책임자		
			성명	소속(직위)	전 공		
		1	한국인 갑상선암의 유전적, 임상병리학적, 분자생물학적 특성에 대한 예비 연구	이은경	유방내분비암연구과	내분비내과	
		2					
		3					
총 연구기간		2013년3월~2013년12월(총 1년)		참여연구원수 (단위: 명, MY)			
연구기간 및 연구비 (단위:천원)		구분	연구기간	계	국립 암센터	기업부담금	
		계	2013.3.1.~2013.12.31	50,000	50,000	소계	현금
		제1차	2013.3.1.~2013.12.31	50,000	50,000		현물
		제2차	~				
		제3차	~				
참여기업		명칭		전화		FAX	
기관고유연구사업관리규칙에 따라 본 연구개발사업을 성실히 수행하였으며 아래와 같이 최종보고서를 제출합니다.							
2013년 10월 30일  과제책임자 이은경 (서명)							
국립 암 센터 원 장 귀 하							
(첨부서류)							

## 작성요령

- 반드시 편집순서에 따라 작성하여야 함
- 전년도 연차실적을 포함하여 전체 사업기간에 대한 연구결과와 성과를 중심으로 기술함
- 필요한 경우 소제목을 설정하여 체계적인 형식을 갖추도록 함
- 요약문은 연구목표, 연구내용 및 방법, 연구성과 등을 중심으로 작성함
- 요약문중 중심단어(key words)는 5개 이내로 반드시 기재해야 함
- 번호나 기호를 사용한 보고서 형태로 작성하고 표나 그림을 이용할 수 있음. 단, 동 보고서와 함께 제출하는 전산파일에도 같은 표와 그림이 첨부되어 있어야 함

## 목 차

### < 요약 문 >

(한글)

(영문)

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

**< 요약 문 >**

<p align="center">연구목표 (200자 이내)</p>	<p>&lt;최종목표&gt; 한국인 갑상선암의 유전적, 임상병리학적, 분자생물학적 특성에 대해 확인하고자 함.</p> <p>&lt;당해연도목표&gt; 본 연구는 1년간 예비 연구로서 대상 환자의 모집 및 데이터베이스를 구축하고, 검진코호트 자료를 분석하고자 함.</p>												
<p align="center">연구내용 및 방법 (500자 이내)</p>	<p>◆ 연구내용 및 방법</p> <p>■ 검진 코호트 연구</p> <p>○ 대상 선정</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 선정 기준 : 갑상선 기능검사 및 갑상선 초음파를 시행한 모든 연령의 환자</li> <li>• 제외 기준 : 갑상선 수술을 받은 적이 있는 환자, 방사선 조사를 받은 적이 있는 환자</li> </ul> <p>○ 연구방법</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 대상 환자의 기초 자료 취합 : 나이, 성별, 검사 시기, 신장, 체중, 임신력</li> <li>• 연도별 TSH 결과와 초음파상 갑상선 결절 유무 확인</li> <li>• DNA에서 BRAF 돌연변이 검출, 소변에서 요오드양 검출</li> <li>• 설문지 : 갑상선암 가족력 및 식이 습관, 운동량 확인</li> <li>• 건강보험공단 : 갑상선암 질병코드(C73)의 입력 여부 확인 및 사망 여부 확인</li> </ul> <p>■ 갑상선암 추적 환자</p> <p>○ 선정 기준</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40세 미만의 젊은 연령에 발병한 환자</li> <li>• 재발/원격전이 환자</li> <li>• 2명 이상의 갑상선암 가족력을 가진 환자</li> <li>• 10년 이상 재발하지 않은 환자</li> </ul>												
<p align="center">연구개발에 따른 기대성과</p>	<p>&lt;정량적 성과<sup>1)</sup>&gt;</p> <table border="1" data-bbox="491 1451 1428 1592"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치<sup>1)</sup></th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>1/0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>0/0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td>0/0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 총연구기간 내 목표연구성과로 기 제출한 값</p> <p>&lt;정성적 성과&gt;</p> <p>본 예비연구를 통해 1) 갑상선암의 위험인자로서 유전적 표지자를 발굴하여, 현재 무차별적으로 시행되고 있는 선별검사의 대상을 좁혀 불필요한 선별검사의 시행을 억제하는 사회경제학적 효과를 기대하고, 2) 갑상선암 중 원격전이가 될 수 있는 분자생물학적 표지자를 찾아 꼭 필요한 환자에서만 수술의 범위를 넓히고 방사성요오드치료 등 추가적인 치료를 시행하도록 권고할 수 있는 이론적인 배경을 제공할 수 있는 연구를 기획하는</p>	구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)	SCI 논문 편수	1/0		IF 합	0/0		기타 성과	0/0	
구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)											
SCI 논문 편수	1/0												
IF 합	0/0												
기타 성과	0/0												

		것이 가능함을 확인하였음.		
색인어	국문	한국인 갑상선암	유전적	임상병리학적
		분자생물학적	특성	
	영문	Korean thyroid cancer	genomic	clinicopathological
		molecular	characteristics	

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

## Project Summary

<b>Title of Project</b>	A pilot study on the genetic, clinicopathologic and molecular characteristics of Korean thyroid cancer patients
<b>Key Words</b>	
<b>Project Leader</b>	Eun Kyung Lee
<b>Associated Company</b>	none
<p>Background : Thyroid cancer is rapidly increasing worldwide, which was suspected to be the result of the technical development of more sensitive ultrasonography and medical industrys' needs to make new source of income. However, there was no solid evidence to prove the suspect and none the effort were given to clarify the candidate who need to screen for thyroid cancer or not. We investigated through this pilot study to narrow the range of the group who requires more thorough management or screening.</p> <p>Method : 1) genetic factor of patients with strong family history of thyroid cancer : to collect blood sample from patients with three or more 1<sup>st</sup> degree family member affected by thyroid cancer and perform genome wide association study(GWAS) analysis 2) genetic factor predicting distant metastasis : to extract DNA from formalin fixed paraffin embedded(FFPE) tissues in both primary and distant metastatic cancer and perform next generation sequencing(NGS) or targeted sequencing.</p> <p>Results : 1) We established database of thyroid cancer patients and extracted the list of 19 patients with strong family history. Five family were selected since two or more family members visit our hospital regularly. IRB papers were submitted and under review. 2) We searched patients with distant metastasis using our database and found 70 patients. Among them, the candidate whose tissues of primary and metastatic cancer were located in our hospital were 14. After that, the method of DNA extraction from FFPE tissues were set via several times' of trial and error, and now the tissues of three patients were on analyzing.</p>	

※ 연구목표, 연구방법, 연구성과를 영문으로 요약하여 2쪽이내의 분량으로 작성

## 1. 연구의 최종목표

한국인 갑상선암의 유전적, 임상병리학적, 분자생물학적 특성에 대해 확인하고자 함.

- 본 연구는 1년간 예비 연구로서 대상 환자의 모집 및 데이터베이스를 구축하고, 검진코호트 자료를 분석하고자 함.

## 2. 연구의 내용 및 결과

### ■ 검진 코호트 연구

#### ○ 대상 선정

- 선정 기준 : 갑상선 기능검사 및 갑상선 초음파를 시행한 모든 연령의 환자
- 제외 기준 : 갑상선 수술을 받은 적이 있는 환자, 방사선 조사를 받은 적이 있는 환자

#### ○ 연구방법

- 대상 환자의 기초 자료 취합 : 나이, 성별, 검사 시기, 신장, 체중, 임신력
- 연도별 TSH 결과와 초음파상 갑상선 결절 유무 확인
- DNA에서 BRAF 돌연변이 검출, 소변에서 요오드양 검출
- 설문지 : 갑상선암 가족력 및 식이 습관, 운동량 확인
- 건강보험공단 : 갑상선암 질병코드(C73)의 입력 여부 확인 및 사망 여부 확인

#### ○ 연구 결과

- 2002년~2010년까지 구축된 검진 코호트 환자 329,387명 중 최소 1개월 이후 340명의 환자에서 갑상선암으로 진단되었고, 그 중 혈액샘플이 있는 환자는 257명임.
- 이들을 대상으로, 1:1 연령-성별 대조군에 비교하여 갑상선 호르몬과 자가항체 검사 결과(fT4, TSH, thyroid peroxidase antibody(TPO Ab), thyroglobulin antibody(TgAb))를 분석한 결과 TPO Ab 양성인 경우 갑상선암의 위험도가 증가함을 확인하였음.
- 2010년 이전 enroll된 검진 코호트에서 55-75세의 연령대에서 갑상선 기능 검사와 갑상선 초음파가 정상인 supernormal군을 검색한 결과 500명이었음.

### ■ 갑상선암 추적 환자

#### ○ 선정 기준

- 40세 미만의 젊은 연령에 발병한 환자
- 재발/원격전이 환자
- 3명 이상의 갑상선암 가족력을 가진 환자
- 10년 이상 재발하지 않은 환자

○ 제외 기준

- 방사선 조사 과거력이 있는 환자
- 외부 병원에서 갑상선암 수술 받은 환자

○ 연구 방법

- 대상 환자의 모집 : 설문지 및 동의서 작성
- 혈액/병리검사 결과 확인 : 하시모토 갑상선염 여부 확인
- 의무기록 분석 : 병기, 세포형, 림프절 전이 여부, 피막 침습 여부, 원격 전이 여부, 방사성 요오드 치료에 대한 반응, 재발 여부, 사망 여부
- 갑상선암 조직과 혈액 내 후보 유전자들의 돌연변이 여부 확인 (BRAF, RET/PTC, Ras, Pax8/PPAR $\gamma$ , ER $\alpha$ / $\beta$  등)

○ 연구 결과

<갑상선암 코호트 구축>

- 현재 본 센터에서는 매년 500-700건의 갑상선암 수술이 이루어지고 있음.
- 이 환자들에 대한 prospective cohort를 구축한 결과 현재 4000여 환자의 임상자료 데이터베이스를 구축하였음.
- survival 차이를 보이기에는 median follow up 기간이 짧아 당분간은 이 코호트에 대한 지속적인 임상경과 업데이트가 필요함.

<가족력>

- 3명 이상의 가족력이 있는 환자군 19 가족 중 2명 이상 본원에 추적 관찰 중인 환자 5가족

Family 1	Family 2	Family 3	Family 4	Family 5
33151047	30729775	30377927	90196997	33183781
33125631	30660427	33112045	31206206	90216411
33150686	31583679	33126535		
	30656853			
모두 자매	모두 자매	5남매 중 4남매	언니-본인-딸	모-남매

- genomic DNA 추출하여 GWAS 시행 예정임.
- IRB 심의 중임.

<원격전이>

- 본원에 내원한 적 있는 갑상선암 원격전이 환자 70명에 대해 본원에서 수술 혹은 조직검사를 시행 받아 파라핀 고정 조직(formalin fixed paraffin embedded tissue; FFPE)이 본원에 보관되어 있는 환자를 확인함.
- 원발암과 전이암 둘다 조직이 보관된 경우 14명, 전이 부위만 조직 보관된 경우 8명, 원발 부위만 조직 보관된 경우 30명, 외부 병원에서 수술 및 조직검사한 경우 18명이었



음.

- 그 중 비교적 최근에 수술을 한 환자 3명의 원발암과 전이암에 대해 whole genome/exome sequencing을 하기 위해 파라핀 조직을 이용하여 DNA를 추출한 결과 total amount 0.2~7.9ug (quality 260/280 1.7-2.02)까지 추출됨.
- Whole genome sequencing을 하기 위한 3ug을 얻기 위해 추가로 DNA 추출 중임.
- IRB 심의 완료된 상태
- 특히 10년 이상 재발되지 않은 환자들을 대조군으로 이용하기 위해 장기 추적 환자 코호트를 보유하고 있는 서울대학교병원 박영주 교수팀과 연계하기로 함.

### 3. 연구결과 고찰 및 결론

- 검진코호트에서 추출한 supernormal군 500명은 추후 유전적 연구를 시행할 때 중요한 대조군으로 이용될 것으로 생각됨.
- 3명 이상의 가족력을 지닌 환자군에 대해서는 혈액에서 추출한 genomic DNA를 이용한 GWAS 분석을 통해 갑상선암 고위험에 대한 germline mutation을 확인해볼 예정임.
- 원격전이가 있는 갑상선암의 원발암과 10년 이상 재발하지 않은 갑상선암의 원발암의 유전적 특성을 비교함으로써 좋은 예후와 나쁜 예후를 구분할 수 있는 분자표지자를 찾을 수 있을 것으로 기대함.
- 갑상선암의 원발암과 전이암의 비교를 통해 clonal evolution을 알아볼 수 있을 것으로 생각되며, 이 역시 전이암의 grave prognosis를 예측할 수 있는 표지자를 발견할 수 있을 것으로 기대됨.

### 4. 연구성과 및 목표달성도

#### (1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 <sup>1)</sup> )	저널명 (I.F.)	Year; Vol(No):Page	구분 <sup>2)</sup>	지원과제번호 <sup>3)</sup>
Rare Concurrence of Triple Primary Thyroid Cancer: a Patient of Papillary Thyroid Carcinoma, Follicular Thyroid Cancer, and Primary Lymphoma of the Thyroid	이은경 (교신)	Thyroid	on submission	국외 SCI	1310690

1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동

2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등

3) 지원과제번호(Acknowledgement)

- 과제번호를 연차 표시(-1, -2, -3 등)를 생략하고 7자리로 기재하고, 과제와 관련성은 있으나 불가피하게 Acknowledgement가 누락된 경우에는 '없음'으로 기재

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 <sup>1)</sup>	지원과제번호

1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

구분 <sup>1)</sup>	특허명	출원인	출원국	출원번호

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

라. 저서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수 (공저일 경우)

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
한국인 갑상선암의 유전적, 병리학적 특성을 파악하기 위한 예비연구로 기반구축 및 자료 현황 파악	1차년도	검진 코호트 대상 환자의 선정 및 자료 수집	·갑상선암에 대한 ‘supernormal’군 500명 명단 확보 ·검진코호트 내 갑상선암 발생 환자의 DNA 현황 확인 완료	100	100
		갑상선암 추적 환자들의 조직 내 돌연변이 분석	·가족력 코호트 명단 확보 및 종양 은행내 샘플 보관여부 확인 완료 ·가족력 코호트에 대한 IRB 심의 진행 중 ·원격전이암에 대한 명단 확보 및		

		과라핀 고정조직에서 DNA추출조건화 완료 및 DNA 추출단계 ·갑상선암센터에서 수술받는 환자들의 prospective cohort DB구축 완료		
	2차년도			
	3차년도			

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
갑상선암 코호트 구축	4000명 이상의 갑상선암환자 명단을 확보함으로써 추후 임상 연구의 기초 자료로 활용될 것으로 기대함.
원격전이암의 유전적 변이 확인	대상군과 실험 방법을 정립함으로써 예비연구로서의 목표를 달성한 것으로 생각됨.

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	2	1. 갑상선암의 원발암과 전이암의 유전적 특성 및 clonal evolution 연구 2. 가족성 갑상선암의 유전적 특성 연구
산업재산권 등록		해당사항 없음
기 타		DB 보완 및 업데이트하여 임상 연구에 이용할 예정임.

(2) 연구성과의 활용계획

• supernormal군을 대조군으로 1) 원격전이암, 2) 가족력이 강한 갑상선암의 유전적 취약성에 대해 GWAS 연구 예정임.

• 본 예비연구를 통해 1) 갑상선암의 위험인자로서 유전적 표지자를 발굴하여, 현재 무차별적으로 시행되고 있는 선별검사의 대상을 좁혀 불필요한 선별검사의 시행을 억제하는 사회경제학적 효과를 기대하고, 2) 갑상선암 중 원격전이가 될 수 있는 분자생물학적 표지자를 찾아 꼭 필요한 환자에서만 수술의 범위를 넓히고 방사성요오드치료 등 추가적인 치료를 시행하도록 권고할 수 있는 이론적인 배경을 제공할 수 있는 연구를 기획하는 것이 가능함을 확인하였음.

6. 참고문헌

7. 첨부서류