

<붙임 4>

기관고유연구사업 최종보고서							
연구분야(코드)	LC0206	과제번호	1110560		지원 프로그램	창의 (일반연구)과제	
과제성격(기초,응용,개발)	응용	실용화 대상여부	실용화	공개가능여부 (공개,비공개)		비공개	
연구과제명	(국문)전이 투명세포형 신세포암 환자에서 Sunitinib치료시 혈중 순환 종양세포의 임상적 의의에 관한 연구 (영문)Clinical value of circulating tumor cells in metastatic clear cell RCC patients treated with Sunitinib						
과제책임자	소 속		비뇨생식기암연구과 /립전암센터	직 위		책임연구원 /연구(의사직)	
	성 명		정 진수	전 공		비뇨기과학	
세부과제	구분	세부과제명			세부과제책임자		
					성명	소속(직위)	전 공
	1						
	2						
	3						
총 연구기간	2011년 02월~ 2013년 12월 (총 3년)		참여연구원수 (단위: 명, MY)		2명 (2 MY)		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2011.02~2013.12		135,000	소계	현금	현물
	제1차	2011.02~2011.12		50,000			
	제2차	2012.01~2012.12		45,000			
	제3차	2013.01~2013.12		40,000			
참여기업	명칭		전화		FAX		
<p>기관고유연구사업관리규칙에 따라 본 연구개발사업을 성실히 수행하였으며 아래와 같이 최종보고서를 제출합니다.</p> <p style="text-align: center;">2013년 10월 31일</p> <p style="text-align: center;">과제책임자 정 진수 (서명)</p>							
국립암센터원장 귀하							
(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) 전이 투명세포형 신세포암 환자에서 Sunitinib치료시 혈중 순환
종양세포의 임상적 의의에 관한 연구

(영문) Clinical value of circulating tumor cells in metastatic clear
cell RCC patients treated with Sunitinib

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>연구목표 (200자 이내)</p>	<p><최종목표></p> <ul style="list-style-type: none"> - 전이 투명세포형 신세포암에서 Sunitinib치료 전 및 치료 중 혈중 순환 종양세포의 변화와 치료 반응, 전이 발생 등의 임상적 양상을 비교함으로써, Sunitinib 치료에 따른 혈중 순환 종양 세포의 변화, 예후 예측인자로서의 가치 및 그 임상적 의의를 확인. - Sunitinib치료중 혈중 순환 종양세포와 침윤-전이 관련인자의 변화를 확인함으로써 Sunitinib치료에 대한 저항 기전으로서의 침윤-전이의 가능성 확인. - Sunitinib 치료 중 혈중 순환 종양세포와 침윤-전이 관련인자의 변화를 확인함으로써, 술전 및 술후 보조 TKIs제제 사용의 전이-침윤 조장 가능성 유무를 간접적으로 확인. <p><당해연도목표>12명의 전이성 신세포암 환자에서 순환 종양세포의 확인을 위한 RT-PCR, 침윤-전이 관련인자에 대한 ELISA 시행 및 1,2차년도 결과를 바탕으로 치료 반응과의 관련성, 저항 기전의 가능성 및 임상적 의의에 대한 최종 분석</p>
<p>연구내용 및 방법 (500자 이내)</p>	<p>- 연구 대상</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 조직학적으로 전이 투명세포형 신세포암으로 진단된 환자 중, 이전에 VEGF를 표적으로 하는 표적치료제를 투여 받은 적 없이, 처음으로 Sunitinib을 투여하는 환자들을 대상으로 함. 2) 약제(Sunitinib)의 복용은 권고 약제 투여방법에 따라 경구로 하루 50mg, 4주 투약과 2주 휴약(4/2 스케줄)을 1주기로 함. 부작용의 의한 용량, 용법조절은 권고 조절 방법에 준함. <p>- 연구내용</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 환자 혈액 채취: 1, 2주기에서는 D0, D14, D28에, 그 이후는 병 진행까지 매 주기 시작일(D1)에 말초 혈액 채취 2) Sunitinib 치료 중 침윤-전이 관련 인자 분석: 환자 말초 혈액에서 침윤-전이 관련인자인 MMP-1, MMP-9, TIMP-1을 ELISA법으로 정량분석 3) Sunitinib치료중 혈중 순환 종양세포(circulating tumor cells)의 분석: 투명세포형 신세포암의 표지자인 Carbonic anhydrase - 9 (G250/MNCA-9) 대한 nested RT-PCR 방법을 통한 혈중 순환 종양세포의 확인 4) 관련 인자들의 조직내 발현유무 확인: 관련인자들을 확보 가능한 생검 또는 신장 절제조직 에서의 발현 유무를 면역 조직화학적 검사로 확인하고 병리학적 소견 재검토 5) 환자의 임상 정보 획득 및 분석: 임상 DB구축 및 환자의 임상병리학적 특성, 치료 반응, 병 진행 및 전이 발생 등의 임상 양상 확인. 치료 효과 판정은 RECIST Criteria 1.0을 기준으로 전이 신세포암에 대한 타 표적치료의 통상적인 진료와 동일하게 2주기마다 시행. 6) 통계학적 분석: 환자들의 임상병리학적 특성, 치료 경과, 병 진행 등을 치료 전후의 각각의 검사 수치와의 연관성을 Chi-square test (or Fisher's exact test)를 이용하여 분석함. 각 주기별로 측정되는 연속변수로서 각각의 검사 수

		치를 측정하여 평균비교를 하기 위해 paired t-test or ANOVA를 이용하여 분석함. 통계분석은 최신 STATA 프로그램 (Ver 10.0이상) 을 이용, P < 0.05경우를 통계학적 의미 있는 것으로 정의												
연구개발에 따른 기대성과		<정량적 성과>												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치¹⁾</th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>1/2</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>4.120/5</td> <td>82.4%</td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td>국내외 학회 발표 7 / 2</td> <td>350%</td> </tr> </tbody> </table>			구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수	1/2	50%	IF 합	4.120/5	82.4%	기타 성과
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)												
SCI 논문 편수	1/2	50%												
IF 합	4.120/5	82.4%												
기타 성과	국내외 학회 발표 7 / 2	350%												
		<p>1) 목표치는 3차년도인 2013년까지 논문 2편 및 국내외학회발표 2회 예정이었음</p> <p>2) 연구 내용 일부 논문 발표 (2012/04 대한비뇨기과학회지 종설) 및 국내외 학회 발표 (국내 3회 및 국외 4회)</p> <p>3) 일부 내용 Annals of Surgical Oncology(IF 4.120)에 2013/10 on line published 되었으며, 2013년도 제65차 대한비뇨기과학회 추계학술대회 (2013/11/29-12/01) 에 발표 예정</p> <p>4) 현재 치료가 진행 중인(연구 진행 중인) 환자가 많아 향후 치료 및 연구 완료 후 최종 결과 분석 및 최종 결과 발표 예정임</p>												
		<정성적 성과>												
		<p>1) Sunitinib치료시 순환 종양 세포가 진행 및 타 전이발생시 출현 확인 -> 치료 저항시 침윤 - 전이 기전에 의한 순환 종양 세포의 출현 가능성 확인</p> <p>2) 진행 및 새로운 전이 발생시 전이-침윤 관련 인자의 변화 확인 -> 침윤 - 전이 관련 인자에 의한 치료 저항 및 진행, 전이 발생 가능성 확인</p>												
색인어	국문	순환 종양 세포	신세포암	표적치료										
	영문	Circulating tumor cells	Renal cell carcinoma	Sunitinib										

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

Project Summary

Title of Project	Clinical value of circulating tumor cells in metastatic clear cell RCC patients treated with Sunitinib
Key Words	Circulating tumor cells, Renal cell carcinoma, Sunitinib
Project Leader	Jinsoo Chung M.D.,Ph.D.
Associated Company	
<p>Purpose:</p> <p>- To evaluate the clinical value of circulating tumor cells as prognostic factors in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with Sunitinib</p> <p>1) to evaluate the clinical significance of the changes in circulating tumor cells during sunitinib treatment as predicting factors for patient's outcomes</p> <p>2) to evaluate the possibilities of invasion-metastasis as resistance mechanism for Sunitinib treatment in mRCC patients</p> <p>3) to evaluate the possibilities of inducing invasion-metastasis with TKIs as adjuvant/neoadjuvant treatment in RCC</p> <p>Methods:</p> <p>- Inclusion Criteria</p> <p>1) Histologically proven metastatic clear cell renal cell carcinoma</p> <p>2) Treated with Sunitinib as first line treatment (treatment naive with VEGF targeted therapy)</p> <p>3) Standard treatment schedule with Sunitinib (50mg po qd 4weeks on/ 2weeks off) and dose adjustment with usual recommendation</p> <p>- Methods</p> <p>1) Blood sample : serial collection of patient's peripheral blood at D0, D14, D28 during 1st and 2nd cycle, after then D1 of later cycles until disease progression</p> <p>2) Measurement of invasion-metastasis related factors during sunitinib treatment: quantitative analysis of MMP-1, MMP-9, TIMP-1 using ELISA method with patient's peripheral blood</p> <p>3) Evaluation of RCC circulating tumor cells during sunitinib treatment: qualitative analysis by nested RT-PCR method with Carbonic anhydrase -9 (G250/MNCA-9) on peripheral blood</p> <p>4) Tissue immunohistochemical staining of related factors: IHC with invasion-metastasis related factors(MMP-1, MMP-9, TIMP-1) and CA-9 (G250/MNCA-9) tissue from Biopsy or nephrectomized specimen</p> <p>5) Reevaluation of patient's pathologic findings</p>	

- 6) Collection of clinical data: prospective collection of clinical data by clinical data base system including clinicopathologic findings and evaluation of response by RECIST Criteria 1.0, progression/metastasis for every 2 cycles
- 7) Statistical analysis: Chi-square test (or Fisher's exact test) for evaluation of clinicopathologic findings, response, progression with CTC and invasion-metastasis related factors. Analysis using paired t-test or ANOVA for continuous variables. Using STATA program (above Ver 10.0). statistically significant, if $P < 0.05$

Results:

According to interim analysis of this project,

- possible detection of CTC using nested RT-PCR for CA-9 on peripheral blood of mRCC patients
- newly detected CTC on progression of disease (progression of preexisting disease or development of new metastasis) during sunitinib treatment in all PD patients
- marked elevation of MMP-9 level, then elevation of TIMP-1 just before disease progression in all PD patients

Conclusions:

Elevation of invasion-metastasis related factors such as MMP-9, TIMP-1, and development of circulation tumor cell are possible mechanism of resistance to Sunitinib in patients with metastatic clear cell RCC

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

1. 연구의 최종목표

- 당초 연구계획을 참고하기 위한 자료임. 선정당시 「과제계획서」와 전년도 제출하였던 「연구차실적·계획서」상의 내용과 동일하게 작성해야 함. 연구사업의 목적, 범위 등에 대해 기술
- 전이 투명세포형 신세포암에서 Sunitinib치료 전 및 치료 중 혈중 순환 종양세포의 변화와 치료 반응, 전이 발생 등의 임상적 양상을 비교함으로써, Sunitinib 치료에 따른 혈중 순환 종양 세포의 변화, 예후 예측인자로서의 가치 및 그 임상적 의의를 확인.
- Sunitinib치료중 혈중 순환 종양세포와 침윤-전이 관련인자의 변화를 확인함으로써 Sunitinib치료에 대한 저항 기전으로서의 침윤-전이의 가능성 확인.
- Sunitinib 치료 중 혈중 순환 종양세포와 침윤-전이 관련인자의 변화를 확인함으로써, 술전 및 술 후 보조 TKIs제제 사용의 전이-침윤 조장 가능성 유무를 간접적으로 확인.

2. 연구의 내용 및 결과

○ 연구의 이론적, 실험적 연구 방법, 연구 내용 및 결과를 객관적으로 기술

(1) 연구내용

1) 연구기간: 2011년 2월부터 2013년 12월까지

2) 연구대상

- Inclusion Criteria :

- a. 국립암센터 전립선암센터 비뇨기과에서 전이 투명세포형 신세포암으로 진단받거나 확인된 환자
- b. 투명 신세포암의 진단은 비뇨기 종양학회 진단기준에 따름
- c. 연령은 80세 이하
- d. 신체활동도 (ECOG)가 0-2 등급
- e. 문서 동의를 얻은 환자
- f. 통상적인 Sunitinib치료에 적절한 자

- Exclusion Criteria :

- a. 조절되지 않은 전신적 세균성 감염이나 염증성 질환이 있는 경우.
- b. 심각한 내과적 질환이 동반된 환자
- c. 이차 악성 종양이 동시에 있는 경우
- d. 정신 질환이 있는 경우
- e. 본 연구에 동의하지 않거나 동의서 서명이 되지 않은 환자
- f. 기타 의사의 판단으로 임상시험에 참가가 불가능하나 환자
- g. 주성분 또는 용제 중의 부형제에 대한 과민 환자
- h. 포르피린증 환자
- I, 임신 중 또는 가임여성, 수유부
- J. 이전에 VEGF를 표적으로 하는 타 표적치료제를 투여 받은 자

(2) 연구방법

1) 혈액 채취

말초 혈액 (8 ML)을 채취하여 CPT tubes (Vacutainer #362761, Becton Dickson, Piscataway, NJ)에 저장함.

2) 초단핵구의 분리 및 RNA의 분리

EDTA처리된 전혈로부터 유핵세포분획을 Percoll gradient (Pharmacia, Freiburg, Germany) 원심분리로 얻음. 총 RNA를 RNeasy kit (Qiagen, Hilden, Germany)로 분리한 후 즉시 얼려 -70C에 보관한다. 조직의 RNA는 TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA)로 분리.

3) 역전사

RNA (1ug)와 4ul의 High Capacity RNA-to-cDNA master mix (Applied Biosystems, Foster city, CA)를 20ul로 만든 후 원심분리 후, 25C에서 5분, 41C에서 30분, 85C에서 5분간 반응시킨다. 반응 후 최종 cDNA를 -20C에 보관

4) nested RT-PCR을 위한 시약

G250/MNCA9에 대한 1차년도 세팅된 1st primer(product-386bp) and 2nd primer(product - 143, 175bp)와 EmeraldAmp PCR master mix(TaKaRa, Sjiga, Japan)을 사용

5) PCR 산물의 분석

10ul의 PCR product을 2% agarose gel in 0.5X TBE buffer [0.1 mol/L Tris (pH 8.4), 90 mmol/L boric acid, and 1 mmol/L EDTA)에 assay. 젤을 SyBr로 염색한 후 PCR산물을 UV-transilluminator위에 올려놓고 판독 및 촬영을 시행. 대표적인 PCR산물은 효소 절단 및 염기 서열분석을 시행.

6) nested RT-PCR 측정의 민감도

nested RT-PCR은 암센터 core lab의 applied biosystem 회사의 sequence detector 시스템을 이용. Reverse transcription반응을 거쳐 생산된 cDNA를 이용하여 nested RT-PCR을 시행. Internal control로 actin을 이용. 측정의 민감도는 HeLa 세포를 음성 대조군의 말초 단핵세포로 희석하여 측정. 말초단핵 세포는 앞에 기술된바와 같이 분리하고 세포 수를 측정.

7) PCR 결과 분석

8) ELISA검사 시행: MMP-1, MMP-9, TIMP-1에 대한 ELISA법을 이용한 혈청내 정량 분석 시행

9) 면역조직화학염색

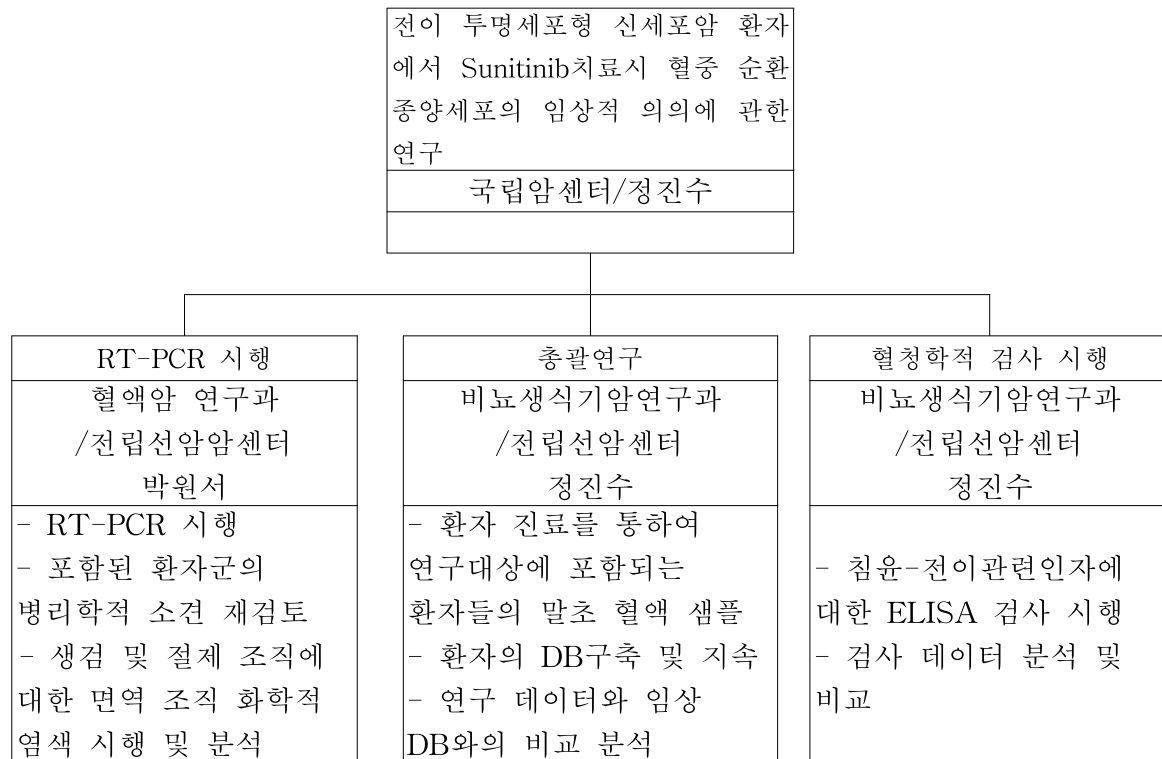
환자의 생검 또는 절제된 신장 조직의 파라핀블록을 병리과에서 검색하여 면역조직화학적 검사를 통해 조직내 발현 유무를 확인함 (CA9, MMP-1, MMP-9, TIMP-1). 파라핀 포매 조직을 박절하여 탈 파라핀 후 SLAB kit (Dako Co., Carpinteria, USA)를 이용하여 면역 조직 화학 염색을 시행함. 먼저 과산화수소수로 조직의 peroxidase 활성을 없애고, 정상 염소 혈청을 1시간 반응시켜 비특이적 반응을 억제한 후 일차 항체(CA9, MMP-1, MMP-9, TIMP-1)를 4도에서 18시간 반응시키고, 연결항체(linking antibody)로 정제된 바이오틴을 붙인 마우스 IgG에 대한 염소의 항체 (goat anti-mouse IgG)를 적용하고, 스트렙트아비딘과 서양고추냉이 과산화효소(horseradish peroxidase)복합체를 첨가함. 발색은 diaminobenzidine (DAB, Dako)을 이용하며, 과산화수소를 첨가한 DAB용액을 가한 후 양성 대조군 조직이 양성을 보이는 순간에 증류수로 세척하여 반응을 중지시킴. 각 반응 사이에는 인산화 완충 식염수(phosphate buffered saline, PBS)로 세척하고, 반응 양상은

헤마톡실린을 동시에 시행하여 현미경 검경을 시행하여 분석함

10) 전이성 신세포암 표적치료 DB 구축

11) 최종 결과 분석

(3) 연구 사업 추진 업무 분장

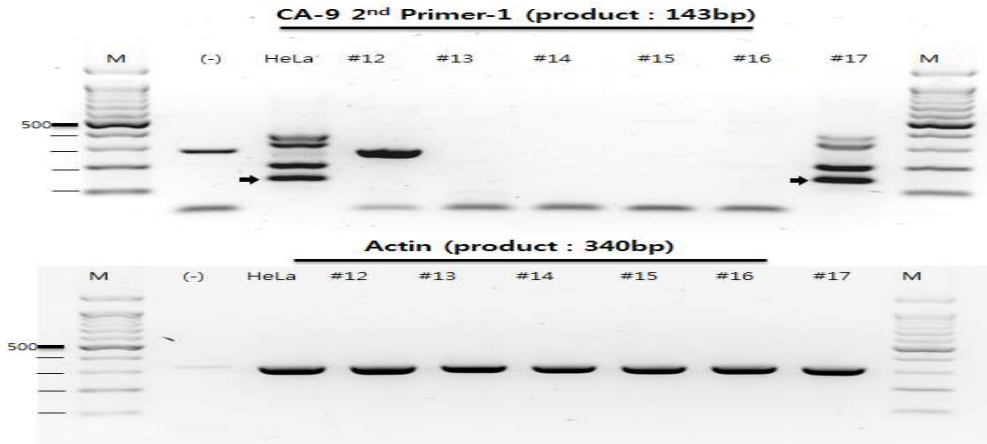


3) 연구 결과

1) 현재 많은 환자가 치료 진행 중으로 지속적으로 샘플 수집중으로 3차년도 연구는 진행중인 상태임

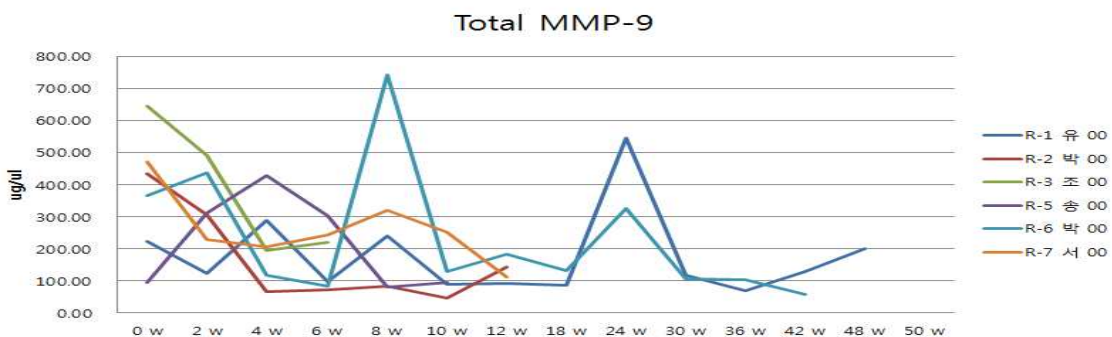
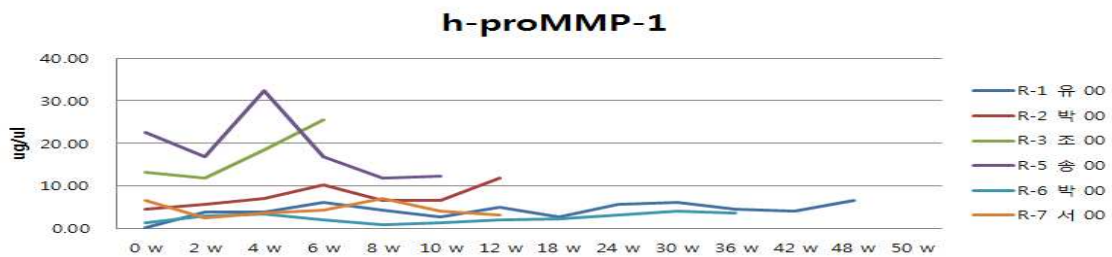
2) 혈중 순환 종양 세포에 대한 1, 2차년도 누적 연구 결과

: 치료 종료된 6명 환자 모두에서 병 진행(기존 병변 진행 또는 새로운 전이 발생) 전 혈중 순환 종양세포가 새로이 출현

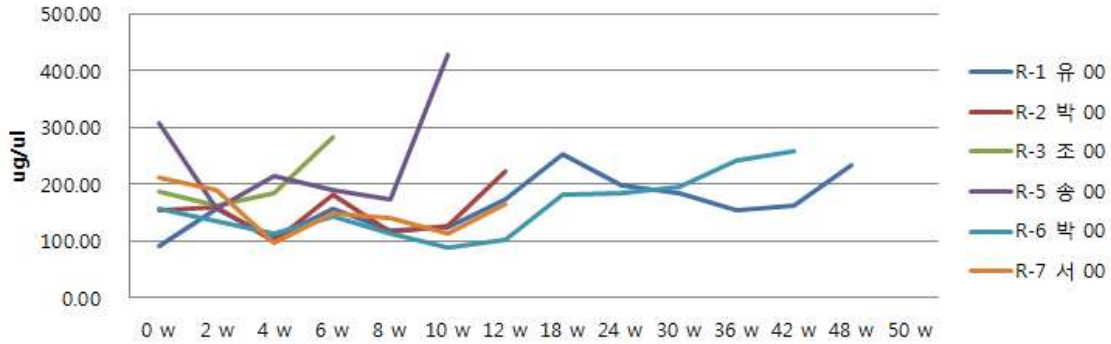


대표적인 결과로 환자 8주기 0일(C8D0, #11)까지 nested RT-PCR에서 밴드 보이지 않았으나 (Partial response상태 유지), 9주기 0일(C9D0, #1) 에서 Thick band 관찰됨. 이 환자는 C8D28 검사에서 병 진행(PD) 확인됨

3) 전이-침윤 관련 인자에 대한 1, 2차년도 누적 연구 결과 :
 치료 종료된 6명 환자에서 병 진행(기존 병변 진행 또는 새로운 전이 발생) 전 혈중 MMP-9 수치 급격한 상승 기간 존재 후 진행 직전 TIMP-1 수치 상승 확인



TIMP-1 (Human)



3. 연구결과 고찰 및 결론

- 국내·외 관련분야의 기술개발 현황과 연구결과가 국내·외 기술개발 분야에서 차지하는 위치 등을 기술
- 연구결과 해석 및 다른 결과와의 비교분석 등에 대해 고찰하고 결론을 서술함

1) 개요

신세포암은 국내에서 비뇨기계 암 중에서는 세 번째로 흔한 암으로, 2009년의 통계를 보면 전체 암 발생의 1.78%를 차지하고 있으며, 매년 그 발생이 증가하고 있음(1999년 1,402명 발생 -> 2004년 2,081명, 2009년 3,435명 발생-중앙암등록자료). 미국은 서구에서는 국내보다 발생률이 높아 전체 암의 3%정도이며, 매년 2-3%씩 발생이 증가하고 있음. 2007년 미국에서 51,190명의 환자가 신세포암으로 진단을 받았으며 12,890명의 환자가 신세포암으로 사망한 것으로 보고되어 있음. 신세포암이 조기에 발견되는 경우에는 수술적 절제로 완치가 가능하나, 진단 당시에 이미 약 25-30% 정도의 환자가 타 장기로 전이가 발생한 상태로 발견됨. 또한 국소 신세포암이라고 하더라도 약 20-40%의 환자가 추적관찰기간 중 재발하거나 전이가 발생함. 전이 신세포암은 항암 치료나 방사선치료가 잘 듣지 않는 대표적인 암으로 지난 수십 년 동안 인터페론이나 인터류킨 같은 사이토카인을 이용한 면역치료가 주로 시행되어 왔음. 그러나 전이 신세포암에 대한 면역치료는 상당한 치료 부작용에도 불구하고, 반응률이 10-30%, 평균생존기간도 13개월 정도로 전이 신세포암은 예후가 매우 불량한 암이었음.

최근 신세포암의 분자유전학적 발생 기전에 대한 지속적인 연구의 결과로, von Hippel-Lindau (VHL) 유전자의 비활성화가 투명세포형 신세포암의 발생에 직접 관여한다는 사실이 밝혀지면서, VHL 유전자의 비활성화와 관련된 VHL단백의 기능 부전 -> Hypoxia inducible factor(HIF)-a의 축적 -> Vascular endothelial growth factor (VEGF), Platelet-derived growth factor (PDGF), Transforming growth factor (TGF)-a의 발현 증가 -> 세포증식, 신생혈관 형성, Apoptosis의 감소로 이루어지는 일련의 과정이 투명세포형 신세포암의

발생 및 성장에 결정적 역할을 하는 것이 알려졌다. 이러한 이론적 배경을 바탕으로 신세포암의 발생, 성장 및 진행의 일련의 과정을 억제하기 위한 표적치료제가 개발되기 시작했으며, 특히 신생혈관생성에 결정적 역할을 한다고 알려진 VEGF의 작용을 억제하는 새로운 약제(소위 말하는 antiangiogenesis를 주 작용기전으로 하는 표적치료제)가 개발되어 임상에 도입되었음. 이러한 표적치료제들은 VEGF-A에 대한 단클론항체인 Bevacizumab(+Interferon)을 시작으로, multikinase inhibitor (Tyrosine kinase inhibitors-TKIs)인 Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib 등이, mTOR inhibitor인 Temsirolimus, Everolimus 등이 개발되어 대단위 3상 임상연구 결과를 기초로 전이 신세포암 환자의 치료에 있어 일차 혹은 이차 표준 치료로 자리매김하였음.

그러나 전이 신세포암치료에 새로운 시대를 열었다고 평가되는 이러한 표적치료제도 20-30%환자는 처음부터 반응하지 않으며, 초기에 반응하던 대부분의 환자에서 6-12개월 내에 치료에 저항하게 되어 완전 관해가 되는 경우는 거의 없음. 특히 전이 투명세포형 신세포암 환자에서 Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib등의 TKIs제제들이 일차 치료제로 치료의 근간을 이루고 있지만, 이들에 대해 처음부터 반응하지 않는 intrinsic resistance에 대한 연구는 거의 없으며, 대부분의 환자에서 수개월내 치료에 반응하지 않는 acquired resistance에 대한 기전은 아직 확립되어 있지 않음. 또한 현재까지 치료 전에 이러한 TKIs제제에 대한 치료 반응을 예측 할 수 있는 확립된 분자생물학적 표지자는 전무함. 최근 일부에서 예후인자에 대한 몇몇 연구 결과가 보고되고 있지만 연구자마다 상이한 결과를 보고하여, 임상적으로 적용할 수 있는 분자생물학적 표지자는 없는 실정임. 일부 연구에서 전이 투명세포형 신세포암의 Sunitinib치료시의 치료 반응에 대한 예측 인자로서 Circulating endothelial cell (CEC) (Grunwald V, et al. BMC Cancer 2010), CEC 및 progenitors (CEPs) (Namdarian B, et al. BJU Int 2010) 등의 혈중 혈관 순환 내피세포가 Sunitinib치료에 대한 반응과 예후 예측에 도움이 된다는 보고가 있으나 추가적인 연구 결과가 있어야 할 것으로 사료됨. Sunitinib은 Interferon- α 와 비교한 대규모 3상 임상시험에서 47%의 반응률, 11개월의 중간 무진행 생존기간(Median PFS)을 보여, 투명세포형 전이 신세포암 치료의 1차적인 표준치료(Reference standard)로 간주되고 있으나, 완전관해가 거의 없으며(1-3%이하), 평균 생존기간도 2년 남짓(18개월-26개월)하여 여전히 치료에 한계를 보이고 있음. 이러한 이유로 이러한 Antiangiogenesis치료의 저항기전에 대한 많은 연구가 있었지만 신세포암에 대해서는 Huang등이 (Huang D, et al. Cancer Research, 2010) IL-8이 신세포암에서 Sunitinib에 대한 저항과 관련이 있음을 밝힌 동물실험이후, myeloid derived suppresser cells (MDSCs) (Finke J, et al. Int Immunopharmacol 2011), HGF/c-Met pathway (Shojaei F, et al. Cancer research 2010), epithelial-mesenchymal-transition (EMT) (Hammers HJ, et al. Mol Cancer Ther 2010) 등이 신세포암의 Sunitinib 저항에 관련이 있을 것이라는 in vitro 및 Xenograft 실험 결과가 발표되었음. 실제로 VEGF외의 다른 proangiogenic growth factors나, the recruitment of bone marrow derived cells, increased pericyte coverage, angiogenesis independent growth patterns 등과 함께 Hypoxia조장에 의한 침윤-전이(invasion-metastasis)도 Sunitinib등의 치료 저항의 한 기전으로 추정되고 있으나, 아직까지 정확한 기전은 알려져 있지 않음. 2010년 ASCO annual meeting에서 FGF, angiopoetin이 Sunitinib 저항과 관련이 있을 가능성에 대한 초기 보고가 있었으나 추가적인 연구 결과가 있어야 할 것으로 생각됨. 그러므로 전이 투명세포형 신세포암에 대한 TKIs 제제, 특히 가장 많이 사용되며, reference standard인 Sunitinib에 대한 저항 기전 연구는 향후 치료 계획 설정과 저항시 치료 대책 마련에 필수적인 사항으로 생각됨.

최근까지 전이 신세포암의 표준 치료였는 면역치료는 원발 병소인 신장 자체 종양에는 거의 반응하지

않아, 다른 암에서 활발히 시행되었던 신보조치료 (neoadjuvant therapy)가 신세포암에서는 적용이 되지 않았음. 그러나 여러 후향적 연구에서 TKIs제제들이 신장병변 자체에도 반응한다는 것이 알려짐으로써, 표적치료제를 이용한 신보조치료가 시도되고 있고, 특히 Sunitinib이 가장 많이 연구되고 있고 임상에 시도되고 있는 약제임. 또한 수술 후 재발하는 20-40%의 신세포암환자의 전이나 재발을 방지하기 위해, 표적 치료제를 이용한 보조 요법 (Adjuvant therapy)이 전세계적으로 대규모 임상 시험 중임. 하지만 최근 Sunitinib을 비롯한, antiangiogenesis제제가 동물실험에서 침윤 및 전이를 조장할 수도 있음이 발표(Ebos JM. et al, Cancer Cell, 2009; Paez-Ribes M. et al, Cancer Cell, 2009)되어 현재 임상 시험 중인 수술 전 TKIs 투여나 수술 후 보조 TKIs치료에 대한 우려가 있음. 즉 Antiangiogenesis치료에 대한 저항성 발현과 되먹임 조절, hypoxia의 유도 등으로 인해 치료 시기에 따라서는 오히려 신세포암의 침습적, 전이 조장의 역효과도 가져올 수도 있어 이에 대한 반드시 연구가 필요할 것으로 사료됨. 이러한 관점에서 전이 신세포암에 대해 표준적인 TKIs 제제인 Sunitinib에 대해 치료 전이나 치료중의 전이-침윤 관련인자, 혈중 순환 종양세포에 대한 연구는 전이-침윤의 치료 저항과의 관련성 및 TKIs 제제의 전이-침윤 조장 가능성에 대한 과학적 근거를 간접적으로 제시해줄 수 있을 것으로 사료됨. 특히 전이 신세포암에 대한 표적치료제 사용시의 분자생물학적 예후 예측인자가 확립되어 있지않고,, 저항 기전에 대한 연구도 극히 미미한 상황에서 이에 대한 연구는 매우 필요한 실정임.

혈중 순환 종양세포(circulating tumor cells, CTCs)의 임상적 의의에 대해서는 전이 및 재발과의 관련성, 예후와의 관련성(국소 신세포암에서 수술전 혈중 순환 종양 세포의 발현 유무가 향후 재발, 전이 및 예후와 관련이 있다는 연구가 있음)에 대한 연구와 함께 항암치료시의 치료 반응과의 관련성에 대한 연구(주로 유방암, 대장암등에서)가 있어 혈중 순환 종양세포는 암 환자의 예후 및 치료 반응과 밀접한 관계가 있을 것으로 예상됨. 물론 최근에 전이 유방암환자에 대한 일차 치료로써 Bevacizumab 과 항암화학요법에서 CellsSearch® 방법을 이용한 혈중 순환 종양 세포 및 혈관 내피세포에 대한 의의에 대한 연구결과(Bidard FC, et al. Ann Oncol 2010)가 발표되었으나, 항암화학 요법제의 병용 및 특이 tumor marker의 문제, CellSearch® 방법자체의 문제 등으로 인해 TKIs단독 요법이 적용되고 있는 전이 신세포암에서의 혈중 순환 종양세포의 임상적 의의와는 차이가 있을 것으로 사료됨. Cytokeratin이나 Cadherin-6, VHL gene mutation등과 함께 신세포암의 혈중 순환 종양세포연구에 이용되었던 대표적인 생화학적 표지자는 G250/MNCA9으로, 이는 막성 단백질로 투명 신세포암 환자에서 특이적으로 발현 (CA9-Carbonic anhydrase 9-은 다른 표지자와는 달리 투명 신세포암의 tissue specific marker로, sensitivity와 specificity면에서 다른 marker와 달리 투명세포형 신세포암에 specific한 marker로 알려져 있음)되므로, RT-PCR assay를 통해 정량화한 혈청내 G250/MNCA9의 mRNA 발현은 혈중 순환 투명세포형 신세포암 세포의 표지자로 활용할 수 있음. 이전의 국소 신세포암에 대한 여러 연구들 (McKiernan JM et al, Cancer 1999, Urology 2000; Uemura H et Urology 2003; Ohlmann C-H et al, Urol Oncol 2006; Gilbert SM et al, Urol 2006)에서, 혈청내 G250/MNCA9 발현은 투명세포 신세포암환자에서 예후 인자 및 혈청내 순환 종양세포의 표지자로서의 가치가 확인된 바 있으며, 특히 전이 상태이거나 혈관 침범 등이 있을시 발현률이 더 높고, 특이도도 매우 높은 것(투명세포형 신세포암의 경우 Sensitivity 31 - 49%, Specificity 100%)으로 알려져 있음. 특히 RT-PCR 방법은 Saiki 등에 의해서 1985년 처음 소개된 방법으로, 적은 양의 환자의 혈액에서 tumor- (or tissue-) specific messenger RNAs (mRNAs) in RNAs 등을 뽑아내어 정량화할 수 있는 방법으로, 혈액 채취, 초단핵구의 분리 및 RNA 분리, 역전사, 시약 처치, 효소 절단 및 염기 서열분석 등의 과정을 거쳐, Real time RT-PCR로 viable 순환 종양세포를 정량화 할 수 있

음. CellSearch® 방법은 CTCs을 측정할 수 있는 새로 개발된 방법으로 최근에 각광받는 방법이나, 고가의 기계가 필요함. 또한 세포가 살아있는 상태에서 즉시 측정해야하는 단점이 있음. 또한 키트 값이 지나치게 고가의 연구 방법이어서 본 연구에서는 시행할 수 없음.

본 연구에서는 전이 투명세포형 신세포암 환자에서, 일반적인 antiangiogenesis치료에 대한 저항 기전의 하나로 추정되고 있는 침윤-전이에 중점을 두어 Sunitinib치료 전 및 치료중의 혈중 순환 종양세포를 주기적으로 측정함으로써 그 양적 변화와 치료 저항 발생, 치료 반응, 새로운 전이 발생 등의 임상적 양상을 비교함으로써 Sunitinib치료시 혈중 순환 종양 세포의 변화 및 그 임상적 의의를 알아보고자 함. 또한 이와 함께 전이-침윤 관련 인자들로 알려진 MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 혈청내 정량분석을 통해, 이러한 지표들의 Sunitinib치료 저항과 혈중 순환 종양 세포 변화와의 관련성을 확인하여 Sunitinib치료에 대한 저항 발현의 한 기전으로서의, 침윤-전이의 가능성을 알아보고자 함. 특히 TKIs제제의 수술 전 치료 및 수술 후 보조 TKIs 치료시에 침윤-전이 조장 가능성에 대한 우려를 Sunitinib치료에 따른 순환 종양세포의 변화 양상을 serial하게 측정하여 간접적으로 확인하고자 함.

2) 연구 결과의 고찰 및 결론

현재 3차 년도 치료 및 연구가 진행중으로 혈중 순환 종양 세포에 대한 1, 2차년도 누적 연구 결과를 본다면

- 실제 환자의 샘플에서 nested RT-PCR을 통해 혈중 순환 종양세포(CTC)의 존재 확인
- 치료 종료된 6명 환자 모두에서 병 진행(기존 병변 진행 또는 새로운 전이 발생) 전 혈중 순환 종양세포가 새로이 출현됨을 확인
- 전이-침윤 관련 인자는 치료 종료된 6명 환자에서 병 진행(기존 병변 진행 또는 새로운 전이 발생) 전 혈중 MMP-9 수치 급격한 상승 기간 존재 후 진행 직전 TIMP-1 수치 상승을 확인

즉 진행된 모든 환자에서 검출되지않던 혈중 순환 종양세포가 병 진행시(진행 직전 혹은 진행 확인 시) 검출되어, 혈중 순환 종양세포의 검출이 환자의 임상상(진행 및 치료 반응)과 연관이 있을 것으로 사료됨. 또한 치료 종료 환자에서 전이-침윤 관련인자인 MMP-1, MMP-9, TIMP-1에 대한 ELISA검사시 먼저 MMP-9 수치의 급격한 상승 이후, 진행 직전 TIMP-1 수치 상승을 확인하여 약제 내성 및 병 진행에 전이-침윤(MMP-9, TIMP-1등의 인자가 관련된) 및 혈중 순환 종양세포의 출현이 관련이 있을 것으로 추정됨.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

- 과제시작시점부터 과제종료시점까지의 연구성과(학술지 게재, 학회발표, 학위논문, 산업재산권 출원·등록, 워크숍 또는 심포지움 개최, 전시회 참가, 임상응용, 기술성과 이전, 벤처 창업 등의 실적)를 기재하되, 본 과제와 관련성이 있는 성과에 한하여 기재
 - ※ 논문, 특허성과는 과제 시작시점 이후 게재 신청 또는 출원된 실적만 기재.
- 다만, 후속과제의 경우는 예외

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(I.F.)	Year; Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾
Validation of the MSKCC and Heng Risk Criteria Models for Predicting Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib	정 진 수 (교신)	Annals of Surgical Oncology (4.12)	2013;10 Online published	국외 SCI	1110560
Current Status of Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma	정 진 수 (교신)	Korean Journal of Urology (-)	2012; 53(4):217-228	국내 저널	1110560
Pelvic Floor Musculature and Bladder Neck Changes Before and After Continence Recovery After Radical Prostatectomy in Pelvic MRI	정 진 수 (공동)	Journal of Magnetic Resonance Imaging	2013; Online published	국외 SCI	
Pretreatment assessment of tumor enhancement on contrast-enhanced computed tomography as a potential predictor of treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving antiangiogenic therapy	정 진 수 (교신)	Cancer (5.418)	2010; 116(1010):2332-42	국외 SCI	
Overestimation of Nuclear Matrix Protein 22 in Concentrated Urine	정 진 수 (공동)	Urology (2.424)	2013: Online published	국외 SCI	
Urologic complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy	정 진 수 (공동)	International urogynecology journal (1.832)	2013; 23(11): 16065-11	국외 SCIE	
Association of common variations of 8q24 with the risk of prostate cancer in Koreans and a review of the Asian population	정 진 수 (공동)	BJU International (2.844)	2012: 110(6ptB) E318-325	국외 SCI	0810220 0910221
Adjuvant Intravesical Instillation for Primary T1G3 Bladder Cancer: BCG versus MMC in Korea	정 진 수 (공동)	Anticancer research (1.725)	2012; 32(4):1493-8	국외 SCI	1010850
Prostate Volume has Prognostic Value Only in Pathologic T2 Radical Prostatectomy Specimens	정 진 수 (공동)	Journal of Korean Medical Science (0.834)	2011; 26:807-813	국내 SCI	
Haplotype Analysis of Prostate Stem Cell Antigen and Association With Prostate Cancer Risk	정 진 수 (공동)	Journal of Urology (3.862)	2011; 185(6):2112-8	국외 SCI	
Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma after failure of two courses of platinum-based regimens	정 진 수 (공동)	International journal of urology (1.46)	2011; 18(5):350-7	국외 SCIE	
A prospective evaluation of conventional cystography for detection of urine leakage at the vesicourethral anastomosis site after radical	정 진 수 (공동)	Clinical Radiology (1.765)	2011; 66(3):215-6	국외 SCI	

prostatectomy based on computed tomography					
Renal safety and efficacy of cisplatin-based chemotherapy in patients with a solitary kidney after nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract.	정진수 (공동)	Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2,759)	2011; 67: 769-74	국외 SCI	

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 ¹⁾	지원과제번호
Recent advances in treating mRCC	정진수	2013 44 th Japanese Society of Renal Cancer	국외	없음
Prognostic factors and treatment outcome in mRCC with targeted therapy: Experiences from NCC, Korea	정진수	2012 43 th Japanese Society of Renal Cancer Symposium	국외	없음
Predictive factors for time to maximal size reduction of renal target lesion in metastatic renal cell carcinoma patients receiving targeted therapies	정진수	2012 11 th Asian Congress of Urology	국외	없음
Locally Advanced Kidney Cancer: Role of Neoadjuvant Therapy	정진수	2012 6 th World Urological Oncology Federation (WUOF) symposium	국외	없음
Detection of Human Papilloma Virus DNA by Chip Assay and P16 Expression in Squamous Cell Carcinoma of Bladder in Korean	정진수	2012 32 nd Congress of Société Internationale d'Urologie (SIU)	국외	
Treatment Outcome of Docetaxel plus Prednisolone for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Korea	정진수	2012 32 nd Congress of Société Internationale d'Urologie (SIU)	국외	
Changes of Pelvic Floor Anatomy before and after Obtaining Continence in Post-Radical Prostatectomy	정진수	2012 32 nd Congress of Société Internationale d'Urologie (SIU)	국외	
Establishment of Korean kidney cancer data base	정진수	2013 제11회 대한 비뇨기종양학회 MDC	국내	없음
Present status of RCC management in Korea	정진수	2012 제10회 대한 비뇨기종양학회 MDC	국내	없음
Metastatic RCC: TKIs, mTOR-Inhibitors or antibodies	정진수	대한 비뇨기과 학회 KUCE 2012	국내	없음

1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

구분 ¹⁾	특허명	출원인	출원국	출원번호

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

라. 저 서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수 (공저일 경우)
암예방 100문100답	정 진수 (공저)	국립암센터	1-143	다른 질병들과 암의 연관성(93-100)
전립선암 100문 100답	정 진수 (공저)	국립암센터	1-139	전립선암에 대한 이해 (1023)

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

- 사업목표에 대한 달성내용 및 관련분야 기술발전예의 공헌도 등을 기술
- 달성도(%)는 연차별목표대비 당해연도 달성도 및 최종목표대비 당해연도까지의 누적 달성도를 반드시 기입

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
총 36명의 전이성 신세포암 환자에서 RT-PCR, ELISA 시행 및 치료 반응과의 관련성, 저항 기전의 가능성 및 임상적 의의에 대한 분석	1차년도	RT-PCR, ELISA세팅	T-PCR, ELISA 세팅 및 시행	100%	30%
		12명의 전이 신세포암 환자에서 RT-PCR, ELISA 시행	6명의 환자에서 말초 혈액 채취 및 연구 진행 (4명환자- 치료 및 연구 종료)		
	각 지표들 간의 연관성 및 임상적 유용의 가능성 추론	혈중 순환 종양세포의 확인 및 변화 의 임상적 유용성에 대한 가능성 확 인			
	2차년도	12명의 전이 신세포암 환자에서	7명(9-2012년 2명포함)의 환자에서 말초 혈액 채취 및 연구 진행		

		Sunitinib 투여 및 RT-PCR, ELISA 시행	5명(2011년 2명 포함)-치료 및 연구 종료 4명-치료 및 연구 진행 중	80%	60%
		임상 DB 지속 및 RT-PCR, ELISA의 중간 결과 분석	임상 DB 지속, 안정된 결과 확인 및 침윤-전이 인자의 혈중 변화와 그 임상적 유용성에 대한 가능성 확인		
		혈중 순환 종양세포의 임상적 의의 중간 분석	혈중 순환 종양세포 변화의 임상적 유용성에 대한 가능성 확인		
	3차년도	12명의 전이성 신세포암 환자에서 Sunitinib 투여 및 RT-PCR, ELISA 시행, 임상 DB 및 상관관계 분석	4명(8명-2012년 4명포함)의 환자에서 말초 혈액 채취 및 연구 진행 3명(2012년 3명)-치료 및 연구 종료 5명(2012년 1명 포함)-치료 및 연구 진행 중 임상 DB 지속, 안정된 결과 확인 및 침윤-전이 인자의 혈중 변화와 그 임상적 유용성에 대한 가능성 확인	60%	70%
		확보 가능한 환자의 생검 또는 절제된 신장 조직의 파라핀블록으로 CA9, MMP-1, MMP-9, TIMP-1에 대한 조직내 발현 유무 면역조직화학적 염색으로 확인	2013년 12월 중 환자 모집 종료시 예정		
		전체 환자의 최종 분석 및 보고	혈중 순환 종양세포 변화의 임상적 유용성에 대한 가능성 확인		

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
12명의 전이성 신세포암 환자에서 RT-PCR, ELISA 시행- 목표증례의 추가 정도	10월 현재 4명 환자 추가, 목표 33.3% 달성
임상 정보와의 상관관계 분석-시행여부	중간 분석 실시

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

- 연구종료 2년후까지 연구사업 결과로 발생할 것으로 예상되는 성과, 즉 학술지 게재, 산업재산권 등을 단계별로 다음의 양식에 의거하여 작성함. 학술지 게재는 게재 예상 학술지 명과 Impact Factor 등을 기재함
 - 연구사업의 내용이 논문이나 산업재산권과 연결되기 힘든 과제인 경우, 자유 형식으로 예상연구성과 및 활용정도를 기재하되 최대한 계량화할 것
- 예) DB 몇 건 구축완료, OOO 시스템 구축 및 OO사업 완료

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	1건	British Journal of Cancer (5.082) 또는 European J of cancer (5.061)
산업재산권 등록		특허 등록 예상 국가, 예상 특허명 등
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

- 연구성과물의 활용분야 및 활용방법, 활용범위 등을 구체적(특히 시간적 구체성, 예를 들어 몇 년 안에 치료기술 실용화 등)으로 기술하되, 참여기업이 포함되어 있는 과제의 경우 기업과 연계한 활용방안에 대해서도 기술함
- 추가 후속연구의 필요성에 대해서도 간략하게 기술함

- 신세포암의 anti-angiogenesis 치료중의 혈중 순환 종양세포의 의의에 대한 연구가 거의 없는 상황 (2012년 British journal of Cancer에 Rossi E 등이 44명의 전이 신세포암환자에서 CellSearch® system을 이용하여 EpCAM, M30 integrated CTC, CEC와 Sunitinib치료 반응을 본 것이 유일한 논문임)에서 Sunitinib치료중의 혈중 순환 종양세포 변화는 치료반응, 치료 저항, 전이 및 병 진행 등을 예측할 수 있는 예측인자로서의 가치가 기대됨.
- 본 연구는 혈중 순환 종양세포의 변화만 보는 것이 아니라, 대표적인 침윤-전이 관련인자로 알려진 MMP-1, MMP-9, TIMP-1의 변화를 주기적(serial)으로 측정함으로써 Sunitinib치료 저항 기전으로서의 침윤-전이 기전의 역할 및 이에 따른 순환 종양세포의 발현이라는, 보다 기초적인 이론적 토대를 제공할 수 있을 것으로 기대됨.
- TKIs제제가 침윤 및 전이를 조장할 수도 있다는 동물실험 연구결과에 대해, 실제 임상에서 Sunitinib 치료시의 혈중 순환 종양세포의 변화를 확인하고, 대표적인 침윤-전이 관련인자들의 변화를 주기적(serial)으로 측정하여 이를 임상 양상과 비교함으로써, 술전 신보조 치료 및 술후 보조 치료제로서의 TKIs제제에 대한 우려(침윤 및 전이 조장)에 대한 가능성을 간접적으로 추정해 볼 수 있을 것으로 기대됨.
- 본 연구는 아직까지 전이 신세포암의 anti-angiogenesis 치료 저항의 기전이 확실하게 확립되

어 있지 않은 상황에서(IL-8, FGF, Angiopoetin 등의 가능성 제시 수준) Sunitinib치료 전 및 치료중 순환 종양 세포의 임상적 가치와 침윤-전이의 저항 기전 가능성에 대한 연구를 주기적(serial)으로 임상에서 시행하는 장점이 있으며, 특히 임상외가 연구를 총괄함으로써, 임상 자료와 실험실 데이터를 효율적으로 correlation할 수 있는 장점이 있음.

- 본 기관은 국내 기관 중 전이 신세포암에 대한 targeted therapy를 가장 활발히 시행하는 기관 중의 하나로 환자 진료의 Knowhow가 축적되어 있고, 술전 및 술후 TKIs제제의 효과에 대한 2, 3상 임상시험도 시행 중으로, 전문성이 확보된 상황으로, 상기의 모든 결과를 바탕으로 전이 신세포암 환자의 생명을 연장시키며, 전체적인 치료 효과의 증대를 가져올 것으로 기대됨.

- 현재 연구가 진행 중인 환자 및 증례수 증가, 후속과제와의 연계로 전이 신장암 환자에 대한 Sunitinib치료시 전이-침윤 및 혈중 순환 종양세포로 이어지는 약제 저항에 대한 이론적 토대를 제공해 줄것으로 기대됨.

- 후속 연구로 증례수의 증가와 함께 투명세포형 신장암에서 과발현 되어있는 transglutaminase 2의 임상적 의의 및 약제 내성, 전이-침윤 기전으로서의 TG-2에 대한 역할에 대한 연구를 지속하여 VEGF 표적 치료제의 약제 내성 및 전이-침윤의 치료 내성 기전을 규명하고 TG-2 inhibitor의 임상적 사용에 대한 이론적, 임상적 배경을 마련할 계획임.

6. 참고문헌

○ 보고서 작성시 인용된 모든 참고문헌을 열거

1. Zurita AJ, Jonasch E, Wu HK, et al. Circulating biomarkers for vascular endothelial growth factor inhibitors in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009 115: 2346-54.
2. Vroling L, van der Veldt AA, de Haas RR, et al. Increased numbers of small circulating endothelial cells in renal cell cancerpatients treated with sunitinib. *Angiogenesis* 2009 12: 69-79.
3. Tan KV, Namdarian B, Costello AJ, et al. Potential use of circulating endothelial cells as a biomarker of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2009 Nov 12. [Epub ahead of print].
4. Kontovinis LF, Papazisis KT, Touplikioti P, et al. Sunitinib treatment for patients with clear-cell metastatic renal cell carcinoma: clinical outcomes and plasma angiogenesis markers. *BMC Cancer* 2009 9: 82.
5. Bhatt RS, Seth P, Sukhatme VP. Biomarkers for monitoring antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 777-80.
6. de la Taille A, Katz A, Cao Y, et al. Blood-based RT-PCR assays of MN/CA9 or PSMA: clinical application in renal cancer patients. *Urology* 2000 56: 393-8.
7. Deprimo SE, Bello CL, Smeraglia J, et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med* 2007 5: 32.
8. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009 15: 232-9.
9. Huang D, Ding Y, Zhou M, et al. Interleukin-8 mediates resistance to antiangiogenic agent sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010 70: 1063-71.
10. Azam F, Mehta S, Harris AL. Mechanisms of resistance to antiangiogenesis therapy. *Eur J Cancer* 2010 46: 1323-32.
11. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF. Rising incidence of renal cell carcinoma in the United States. *JAMA*. 1999;281:1628 - 1631. doi: 10.1001/jama.281.17.1628.
12. Linehan WM, Walther MM, Alexander RB, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy of

- renal cell carcinoma: studies from the Surgery Branch, National Cancer Institute. *Semin Urol.* 1993;11:41 - 43.
13. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003;30:843 - 852.
14. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996;335:865 - 875.
15. Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, Takahashi A, Maruyama R, Saika T, Hoshi S, Nagao K, Yamamoto S, Sugimura I, Uemura H, Koga S, Takahashi M, Ito F, Ozono S, Terachi T, Naito S, Tomita Y. Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients. *Eur Urol.* 2009;57:317 - 326.
16. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115 - 124.
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125 - 134.
18. Motzer R., Hudes G., Curti B., McDermott D., Escudier B., Negrier S., et al. (2007a) Phase I/II trial of temsirolimus combined with interferon alfa for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 25: 3958 - 3964.
19. Motzer R., Hutson T., Tomczak P., Michaelson M., Bukowski R., Rixe O., et al. (2007b) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 115 - 124.
20. Escudier B., Eisen T., Stadler W., Szczylik C., Oudard S., Siebels M., et al. (2007a) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 125 - 134.
11. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P., Ravaud A., Bracarda S., Szczylik C., et al. (2007b) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370: 2103 - 2111.

7. 첨부서류

- 본 연구의 성과로 논문, 저서, 산업재산권, 정책정책 기여 등이 있을 경우 관련 증빙자료를 첨부토록 함

