

최종보고서 [기관고유연구사업]

과제고유번호	LC0299	연구분야 (코드)	1310080 -3	지원 프로그램	단독과제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	(국문) 다양한 고형암에서 양성자선을 이용한 고형암 치료의 효과에 대한 전향적 연구 (영문) Prospective clinical research for the development of new application and treatment using proton beam therapy for solid tumors.						
과제책임자	성명	김주영	소속	양성자치료센터	직위	방사선의학연구과장	
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
		성명	소속(직위)	전공			
	(1세부)						
	(2세부)						
	(3세부)						
총연구기간	2013년 1월~ 2015년 12월 (총 3년)	해당단계 참여 연구원 수	총: 16 명 내부: 14명 외부: 2명	해당단계 연구개발비	연구비: 민간: 계:	천원 천원 천원	
		총연구기간 참여 연구원 수	총: 16 명 내부: 14명 외부: 2명			총연구개발비	연구비: 민간: 계:
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
					소계	현금	현물
	계	2013.01~2015.12	208,000				
	제1차	2013.01~2013.12	80,000				
	제2차	2014.01~2014.12	80,000				
제3차	2015.01~2015.12	48,000					
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:			상대국 연구기관명:			
위탁연구	연구기관명:			연구책임자:			

요약

1. 기존 양성자치료 임상연구의 지속 및 새 프로토콜 개발

- 1) 방사선 치료 후 재발한 척색종, 연골육종, 비정형 또는 악성 수막종에 대한 양성자치료의 1상 연구(07-243)
- 2) 전립선암에 대한 저분할 양성자치료의 2상 연구(07-253)

-
- 3) Prospective study of proton beam Craniospinal Radiotherapy in Children with Newly-Diagnosed Medulloblastoma-Assessment of Acute and Long Term Sequelae and quality of life (07-247)
 - 4) 여성생식기암환자에서 대동맥림프절로의 전이 및 재발병변의 양성자치료에 대한 효과연구 (07-281)
 - 5) 한국 소아 상의세포종의 치료에서 수술 후 양성자치료의 역할에 대한 전향적 연구 (10-480)
 - 6) 소아 뇌종양에서 양성자를 이용한 Craniospinal radiotherapy (전뇌척수방사선치료)시 독성에 대한 비교연구 (Evaluation of the treatment-related toxicities of proton beam craniospinal radiotherapy (CSRT) in the patients with brain tumors) (11-528)
 - 7) 간세포암에 대한 저분할 양성자치료의 II상 임상연구 (12-622)
 - 8) 재발 또는 잔존 간세포암종에서 고주파열치료와 저분할 양성자치료 간의 효과 비교 무작위 3상 임상연구 (13-695)
 - 9) 뇌종양으로 진단받고 양성자치료를 받은 소아청소년 환자들에서 신경인지 상태에 대한 연구 (14-044)
 - 10) 수술 불가능한 간세포암에 대한 저분할 양성자치료의 II상 임상연구 (15-042)

2. 개발된 프로토콜에 따른 임상자료의 수집

- 필요증례수 968명 중 503명 등재완료 (52%)
- 1) 07-243 : 필요증례수 24명 중 14명 등재 후 종료 (58.3%)
- 2) 07-247 : 필요증례수 37명 중 28명 등재(75.7%)
- 3) 07-253 : 필요증례수 117명 중 106명 등재 후 종료 (90.6%)
- 4) 07-281 : 필요증례수 41명 중 29명 등재(70.7%)
- 5) 10-480 : 필요증례수 43명 중 11명 등재(25.6%)
- 6) 11-528 : 필요증례수 58명 중 52명 등재(89.7%)
- 7) 12-622 : 필요증례수 159명 중 135명 등재(84.9%)
- 8) 13-695 : 필요증례수 144명 중 79명 등재(54.9%)
- 9) 14-044 : 필요증례수 300명 중 41명 등재(13.7%)
- 10) 15-042 : 필요증례수 45명 중 8명 등재(17.8%)

3. 임상적 근거를 제시할 수 있는 논문의 출판

- 총 20편의 논문 중 18편의 논문이 출판되었으며, 2편의 논문은 제출 후 검토 중임.

- 1) Curative Radiotherapy using Different Radiation Techniques for Isolated Lung Metastasis from Colorectal Cancer.
(Tumori. 2013;99(1):68-75, IF : 1.269)
 - 2) The volumetric change and dose-response relationship following hypofractionated proton therapy for chordomas.
(Acta Oncol. 2014 Apr;53(4):563-8. Epub 2013 Sep 25. IF:2.997)
 - 3) A phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate cancer.
(Acta Oncol. 2013 Apr;52(3):477-85. Epub 2013 Feb 11. IF:2.997)
 - 4) Retrospective analysis of treatment outcome of pediatric ependymomas in Korea: analysis of Korean multi-institutional data.
(J Neurooncol. 2013 May;113(1):39-48. Epub 2013 Mar 6. IF:3.070)
 - 5) 소아 신경교종 양성자치료의 조기 성적 및 선량 비교
(Clinical Pediatric Hematology-Oncology. 2013;20:40~50)
 - 6) Comparison of capecitabine and 5-fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer.
-

-
- (Radiat Oncol. 2013 Jul 3;8:160. IF:2.546)
- 7) Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer.
(Radiother Oncol. 2013 Aug;108(2):209–14. Epub 2013 Jul 25. IF:4.363)
 - 8) Effectiveness and Safety of Proton Beam Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis.
(Strahlenther Onkol. 2014 Sep;190(9):806–14. Epub 2014 Mar 4. IF:2.914)
 - 9) Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors.
(Acta Oncol. 2014 Sep;53(9):1158–64. Epub 2014 Mar 10. IF:2.997)
 - 10) Simultaneous Integrated Boost–Intensity Modulated Radiation Therapy (SIB–IMRT) for Inoperable Hepatocellular Carcinoma.
(Strahlenther Onkol. 2014 Oct;190(10):882–90. Epub 2014 Mar 18. IF:2.914)
 - 11) Phase I Dose–escalation Study of Proton Beam Therapy for Inoperable Hepatocellular Carcinoma.
(Cancer Res Treat. 2015 Jan;47(1):34–45. Epub 2014 Sep 11. IF:3.318)
 - 12) Postoperative simultaneous integrated boost–intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma: preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis.
(J Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar;100(3):1009–17. Epub 2015 Jan 12. IF:6.209)
 - 13) Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for localized prostate cancer.
(Strahlenther Onkol. 2015 Apr;191(4):321–9. Epub 2014 Oct 23. IF:2.914)
 - 14) Understanding the treatment strategies of intracranial germ cell tumors: Focusing on Radiotherapy.
(J Korean Neurosurg Soc. 2015 May;57(5):315–22. Epub 2015 May 31. IF:0.636)
 - 15) Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors.
(Radiat Oncol. 2015 Jun 26;10:135. IF:2.546)
 - 16) Prognostic indicators for radiotherapy of abdominal lymph node metastases from hepatocellular carcinoma.(Strahlenther Onkol. 2015 Jul 15. IF:2.914)
 - 17) Depression and distress in caregivers of children with brain tumors undergoing treatment: psychosocial factors as moderators. (Psychooncology. 2015 Oct 1. IF:2.443)
 - 18) Treatment of retinoblastoma:The role of external beam radiotherapy.
(Yonsei Med J. 2015 Nov;56(6):1478–91. IF:1.287)
 - 19) Basal Neurocognitive Function before Proton Beam Therapy in 40 Children with Brain Tumors.
(Under review of Child Nerv System)
 - 20) Neurocognitive and psychological functioning of children with an intracranial germ cell tumor treated with proton beam therapy. (Under review of European Journal of Cancer)
-

2015 년 10 월 28 일

과제책임자 : 김 주 영 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p><최종목표> 양성자치료를 통하여 종양에 방사선을 국한시키면서 정상조직의 방사선조사량을 감소시킴으로써 얻을 수 있는 치료비 (therapeutic ratio)의 향상이 여러 종류의 고형종양에서 임상적인 효과로 나타날 수 있는 가를 전향적 임상시험을 통하여 규명하고자 함.</p> <p><당해연도목표> 1) 기존 양성자치료 임상연구의 지속 및 새 프로토콜 개발 2) 개발된 프로토콜에 따른 임상자료의 수집 3) 스캔빔 테크놀로지 구현 및 임상적용</p> <p>- 획기적인 암 치료법으로 알려져 있는 양성자치료시설이 우리나라 최초로 국립암센터에 설치되어 2007년 3월 19일부터 환자치료에 적용되고 있음. 이에 양성자치료의 효과를 보다 체계적으로 평가하기 위하여 여러 종류의 고형암에서 후향적/전향적 임상시험을 시행하여 결과를 보고하고자 함.</p> <p>- 국립암센터에서 이제까지 사용하던 양성자치료 기법에서 한 단계 발전된 스캔빔 테크놀로지를 환자치료에 적용시켜 효과를 관찰하고자 함.</p> <p>(1) 대표적 고형암에 대한 양성자치료를 이용한 임상시험의 시행 및 임상자료 수집</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 방사선 치료 후 재발한 척색종, 연골육종, 비정형 또는 악성 수막종에 대한 양성자치료의 1상 연구 ● 전립선암에 대한 저분할 양성자치료의 2상 연구 ● Prospective study of proton beam Craniospinal Radiotherapy in Children with Newly-Diagnosed Medulloblastoma-Assessment of Acute and Long Term Sequelae and quality of life ● 여성생식기암환자에서 대동맥림프절로의 전이 및 재발병변의 양성자치료에 대한 효과연구 ● 한국 소아 상의세포종의 치료에서 수술 후 양성자치료의 역할에 대한 전향적 연구 ● 소아 뇌종양에서 양성자를 이용한 Craniospinal radiotherapy (전뇌척수방사선치료)시 독성에 대한 비교연구 (Evaluation of the treatment-related toxicities of proton beam craniospinal radiotherapy (CSRT) in the patients with brain tumors) ● 간세포암에 대한 저분할 양성자치료의 II상 임상연구 ● 재발 또는 잔존 간세포암종에서 고주파열치료와 저분할 양성자치료 간의 효과 비교 무작위 3상 임상연구 ● 뇌종양으로 진단받고 양성자치료를 받은 소아청소년 환자들에서 신경인지상태에 대한 연구 ● 수술 불가능한 간세포암에 대한 저분할 양성자치료의 II상 임상연구 (2015-03-05승인) <p>(2) 스캔빔 테크놀로지 구현 및 이의 임상적용 국립암센터에서 양성자치료 시작 이후 추구해 왔던 새로운 테크놀로지인 스캔</p>
------------------------	---

	<p>빔 테크닉은 2014년 10월 마무리되었으며, 이 테크놀로지는 국립암센터에서 시행중인 양성자치료의 종양에 대한 conformality를 획기적으로 향상시키기 때문에 양성자치료의 적용분야를 확대시키는데 기여할 것으로 생각됨. 이 새로운 테크닉을 환자치료에 적용하기 위하여 시험운행을 2014년 12월 말 완료하였으며, 2015년부터는 각종 고형암에 대한 1/2/3상 임상시험을 계획하고있음. 특히 현재까지 사용되는 방사선치료 중 가장 앞선 형태인 세기변조 방사선치료는 두경부 종양, 전립선암, 중추신경계암등에서 건강보험 적용이 되고 있는 분야인데 이러한 암종에서 세기변조 방사선치료와 양성자치료의 3상 비교연구는 앞으로 양성자치료의 효과에 대한 근거자료가 될 수 있을 것으로 생각됨.</p>																
<p>연구개발성과</p>	<p><정량적 성과></p> <table border="1" data-bbox="462 627 1396 772"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치¹⁾</th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>18/12</td> <td>150%</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>48.334/41</td> <td>118%</td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><정성적 성과></p> <p>1) 전립선암, 뇌종양, 두경부종양, 척색종, 수모세포종, 초기 폐암, 간세포암, 여성생식기암 등의 질환에 대해 모두 10개의 양성자치료 임상연구를 시행함.</p> <p>2) 양성자치료를 이용한 프로토콜에 환자 등재 및 자료 수집 : - 프로토콜에 새로운 환자 등재 : 전체 필요 증례 수 968명 중 총 503명 등재되었음 (52%)</p>					구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수	18/12	150%	IF 합	48.334/41	118%	기타 성과		
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)															
SCI 논문 편수	18/12	150%															
IF 합	48.334/41	118%															
기타 성과																	
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<p>1) 진료적인 측면 가. 고형암에서 양성자치료를 이용한 새로운 치료법을 개발하여 암환자의 생존율 증가 및 삶의 질 개선에 대한 근거 도출 나. 고형암 암종 및 병기별 양성자치료의 표준지침 마련</p> <p>2) 지식 및 기술적 측면 가. 임상시험을 통한 양성자치료를 받은 환자의 Database를 구축 나. 고형암에서 양성자치료로 얻을 수 있는 임상적 이득을 체계적으로 증명하여 양성자치료의 적응증에 대한 세계적인 기준을 설립함 다. 논문 발표를 통하여 세계적인 암 진료 및 치료 기관으로서의 위상을 높임</p>																
<p>중심어 (5개 이내)</p>	<p>양성자</p>	<p>고형암</p>	<p>임상시험</p>	<p>전향적연구</p>													

< 영문 요약문 >

< **SUMMARY** >

Purpose& Contents	<p>The advantage of proton beam therapy (PBT) over conventional radiotherapy using photon beam is expected from its physical characteristic called "Bragg peak". It brings marked reduction of radiation dose to the normal tissues while delivering maximal dose to the target tissues. Being the first PBT center established in Korea, it was decided that we include most tumors we treat to be included in the institutional clinical studies so that the effect of PBT can be systematically evaluated. Since April 2007 when National Cancer Center, Korea started PBT for the first time in Korea, many adult and pediatric solid tumors have been treated with PBT under phase I and II clinical trials scheme. However, in the early years, PBT was only given to a small number of patients who can pay the high price for PBT out of their pockets. In this background, phase I dose-escalating studies for liver cancer and prostate cancer played an important role in that the patients who were enrolled in these trials only needed to pay a fixed low price which was exclusively set for these clinical trials. In April 2007, PBT began to be covered by National Health Insurance (NHI) for pediatric central nervous system and then the coverage expanded to several types of adult solid tumors such as tumors arising in the thorax, abdomen,</p>
----------------------	--

	<p>head and neck, and central nervous system in 2015. PBT will be available to patients with cancer not on the basis of economical availability, but by the medical rationale. We have just began to use pencil beam PBT at NCC, which is a whole different level of PBT technique, and the next research for PBT would evolve to application of this new technique to treatment of various adult and pediatric cancer.</p>				
Results	<p>Up to this time, the current project has produced a large number of publications that both patients and physicians can use as references and also provided dosimetric and clinical evidence of benefit of proton beam therapy which were difficult to find in oncology literatures.</p>				
Expected Contribution	<p>The long term clinical outcomes which include effects and possible complications of PBT would continue to come out from our research as longer-term follow-up data started to accumulate.</p>				
Keywords	proton beam therapy	Solid Tumor	Clinical Trials	Prospective Study	

< 목 차 >

1. 연구개발과제의개요	2
2. 국내외 기술개발 현황	3
3. 연구수행 내용 및 결과	3
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	11
5. 연구결과의 활용계획 등	14
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보	14
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적	14
8. 참여연구원 현황	17
9. 기타사항	18
10. 참고문헌	18

<별첨> 자체평가의견서

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

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

1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목적

- 양성자치료는 방사선치료 시 정상조직에 분포되는 방사선조사량을 줄이고 종양부위에 방사선을 국한시킬 수 있는 치료방법이므로 고형암 치료 시 치료효과 (therapeutic ratio)를 높일 수 있는 방법임. 이러한 양성자의 물리적인 특징이 다양한 고형암에서 임상적인 효과로 나타날 수 있는 것을 전향적 임상시험을 통하여 규명하고자 하는 것이 이 연구의 목표임.

1-2. 연구개발의 필요성

- 획기적인 암 치료법으로 알려져 있는 양성자치료시설이 우리나라 최초로 국립암센터에 설치되어 2007년 3월 19일부터 환자치료에 적용되어왔음. 양성자치료는 전 세계적으로 40여 곳에 설치되어있음. 설치 및 유지비용이 보통 방사선치료 기기의 약 10배에 달하고 물리학자, 양성자기술자, 의사 등의 전문가인력 또한 아직 수 적으로 적어 아직 암환자들에게 사용이 보편화 되지 못한 상태임. 또한 치료 효과는 뛰어나지만 의료비용이 높아 임상적으로 근거가 필요한 상태임. 현재로는 각 나라의 의료시스템에 따라 부분적으로 국가보조를 받거나 혹은 사보험에서 치료비를 보조받지 않는다면 양성자치료는 일부 부유한 환자들에서만 사용될 수밖에 없는 치료방법임. 따라서 양성자치료의 효과를 여러 가지 암종에서, 그리고 보다 체계적으로 평가하여 양성자치료가 필요한 분야를 규정하여 제한된 자원을 효과적으로 사용할 필요가 있음. 이는 전향적 임상시험을 시행하여 체계적으로 치료 결과를 연구하고 단기 그리고 장기적으로 종적 연구를 하여 결과를 분석함으로써만 달성할 수 있는 목표임.

- 또한 양성자치료의 기술은 점점 고도화되고 있는데 국립암센터에서도 이제까지 사용하던 double scattering technique을 기반으로 한 양성자치료 기법에서 한 단계 발전된 스캔빔 혹은 pencil beam 테크놀로지를 완성하고 환자치료에 적용시키고자 함.

1-3. 연구개발 범위

임상연구를 통하여

- 각종 고형암에서 양성자치료를 적용하기에 적합한 적응증을 규정함.
- 각 부위의 암종에서 안전하고 효과적인 양성자치료의 사용 프로토콜을 설립.
- 각종 암에서 양성자치료 시 발생하는 급성과 만성 독성의 연구
- 각종 암에서 양성자치료의 효과 (종양 관해율 및 완치율) 연구
- 양성자치료의 임상적 효과에 대한 논문의 출판

2. 국내외 기술개발 현황

- 암치료를 위한 의료용 양성자치료기는 2015년6월 현재 세계적으로 약 40여 곳에 설치되어 운용되거나 운영 준비 중에 있음. 양성자빔의 물리적 특성인 종양과 정상조직의 방사선량 분포의 현격한 차이를 볼 때 이론적으로 임상적으로도 큰 치료효과 및 감소된 부작용이 기대됨. 하지만 양성자치료기의 설치 및 유지비용이 보통 방사선치료 기기의 약 10배에 달하고 전문가인력 또한 아직 수적으로 적어 양성자치료에 대한 연구는 아직 미흡한 단계임. 또한 치료 효과는 뛰어나지만 의료비용이 높아 아직 암환자들에게 사용이 보편화 되지 못한 상태인데 현재로는 각 나라의 의료시스템에 따라 부분적으로 국가보조를 받거나 혹은 사보험에서 치료비를 보조받지 않는다면 양성자치료는 일부 부유한 환자들에서만 사용될 수밖에 없는 치료방법임. 이런 의료비용의 배경 때문에 양성자치료분야에서는 임상시험을 통한 임상적 근거창출은 아직 미미한 상태임. Pubmed 사이트에서 양성자치료관련 논문은 약 4220개가 뜨며 소아암에서의 논문은 218개를 찾을 수 있음. 양성자치료 연구를 통하여 국립암센터에서는 18개의 논문을 출판하였고 (출판된 논문의 94%가 SCI), 이는 모두 앞으로 양성자치료를 적용함에 있어서 유용한 자료로 사용될 것임. 2011년 7월 소아 중추신경계암과 두경부암의 건강보험 적용에 이어 2015년 9월1일 성인암으로의 양성자치료 건강보험확장은 앞으로 양성자치료에 대한 임상시험에 보다 활발한 환자등재가 이루어 질 수 있는 발판이 되리라 생각됨. 국내 첫 양성자치료에 많은 환자를 치료함으로써 본 연구는 국내 양성자치료분야에서 임상전문의를뿐 아니라 물리와 기술쪽에서도 많은 전문가를 배출하였으며 앞으로 10년 내 활발해 질 양성자치료 또는 입자치료분야에 있어서 선구자적인 연구물을 계속 배출할 것으로 생각됨.

3. 연구수행 내용 및 결과

(1) 임상시험 개발 및 시행

1) 10개 임상시험을 다양한 고형암에서 개발 및 실시함

- 가) 방사선 치료 후 재발한 척색종, 연골육종, 비정형 또는 악성 수막종에 대한 양성자치료의 1상 연구
- 나) 전립선암에 대한 저분할 양성자치료의 2상 연구
- 다) Prospective study of proton beam Craniospinal Radiotherapy in Children with Newly-Diagnosed Medulloblastoma-Assessment of Acute and Long Term Sequelae and quality of life
- 라) 여성생식기암환자에서 대동맥림프절로의 전이 및 재발병변의 양성자치료에 대한 효과 연구
- 마) 한국 소아 상의세포종의 치료에서 수술 후 양성자치료의 역할에 대한 전향적 연구
- 바) 소아 뇌종양에서 양성자를 이용한 Craniospinal radiotherapy(전뇌척수방사선치료)시 독성에 대한 비교 연구
- 사) 간세포암에 대한 저분할 양성자치료의 II상 임상연구
 - 아) 재발 또는 잔존 소간세포암종에서 고주파열치료와 저분할 양성자치료 간의 효과
 - 자) 뇌종양으로 진단받고 양성자치료를 받은 소아청소년환자들에서 신경인지상태에 대한 연구
 - 차) 수술 불가능한 간세포암에 대한 저분할 양성자치료의 II상 임상연구 (2015-03-05승인)

Protocol No.	PI	프로토콜 이름	필요 증례 수	현재 등재 수	2013	2014	2015	등재율	
1	07-243	조관호	방사선 치료 후 재발한 척색종, 연골육종, 비정형 또는 악성 수막종에 대한 양성자 치료의 1상 연구	24	14	1	0	0	종료
2	07-247	김주영	수모세포종으로 진단 받은 소아환자에서 양성자를 이용한 전뇌척수 방사선치료의 전향적 연구	37	28	6	2	4	75.7%
3	07-253	조관호	전립선암에 대한 저분할 양성자치료의 2상 연구	117	106	3	0	0	종료
4	07-281	김주영	여성생식기암환자에서 대동맥림프절로의 전이 및 재발병변의 양성자치료에 대한 효과연구	41	29	1	2	2	70.7%
5	10-480	김주영	한국 소아 상의세포종의 치료에서 수술 후 양성자치료의 역할에 대한 전향적 연구	43	11	0	3	1	25.6%
6	11-528	김주영	소아 뇌종양에서 양성자를 이용한 Craniospinal radiotherapy(전뇌척수방사선 치료)시 독성에 대한 비교 연구	58	52	11	6	4	89.7%
7	12-622	김태현	간세포암에 대한 저분할 양성자치료의 II상 임상연구	159	135	41	67	11	84.9%
8	13-695	김태현	재발 또는 잔존 소간세포암종에서 고주파 열치료와 저분할 양성자치료 간의 효과 비교 무작위 3상 임상연구	144	79	5	49	25	54.9%
9	14-044	김주영	뇌종양으로 진단받고 양성자치료를 받은 소아청소년 환자들에서 신경인지상태에 대한 연구	300	41	-	29	12	13.7%
10	15-042	김태현	수술 불가능한 간세포암에 대한 저분할 양성자치료의 II상 임상연구 (2015-03-05승인)	45	8	-	-	8	17.8%
합계			968	503	68	158	67	52%	

(2) 과제와 연관된 임상연구결과의 논문발표

1) 국내외 SCI 또는 SCIE 학회지에 연구결과에 대한 논문을 게재함.

번호	논문명	저자 (저자구분)	저널명(I.F.)	Year; Vol(No):Page	구분	지원과제 번호
1	Curative Radiotherapy using Different Radiation Techniques for Isolated Lung Metastasis from Colorectal Cancer	김대용 (교신)	Tumori. (1.269)	2013; 99(1): 68-75	국외 SCI-E	1010480
2	The volumetric change and dose-response relationship following hypofractionated proton therapy for chordomas	조관호 (교신)	Acta Oncologica (2.997)	2013;Early Online:1-6 2014 Apr;53(4):563-8	국외 SCI	1010480
3	A phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate cancer.	조관호 (교신)	Acta Oncologica (2.997)	2013 Apr;52(3):477-4	국외 SCI	1010480

				85		
4	Retrospective analysis of treatment outcome of pediatric ependymomas in Korea: analysis of Korean multi-institutional data	김주영 (교신)	Journal of Neuro-oncology (3.070)	2013 May;13 (1):39-48	국외 SCI	1010480
5	소아 신경교종 양성자치료의 조기 성적 및 선량 비교	김주영 (교신)	Clinical Pediatric Hematology-On cology	2013; 20:40~50	국내	1310080
6	Comparison of capecitabine and 5-fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer	김태현 (교신)	Radiation Oncology (2.546)	2013 Jul 3; 8(1):160	국외 SCI-E	1310080
7	Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer.	신경환 (교신)	Radiother Oncol. (4.363)	2013 Aug; 108(2):209-214	국외 SCI	1310080
8	Effectiveness and Safety of Proton Beam Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis.	김태현 (교신)	Strahlentherapie und Onkologie (2.914)	2014 Sep; 190(9):806-814	국외 SCI	1310080
9	Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors.	김주영 (교신)	Acta Oncol. (2.997)	2014 Sep; 53(9):1158-1164	국외 SCI	1010480
10	Simultaneous Integrated Boost-Intensity Modulated Radiation Therapy (SIB-IMRT) for Inoperable Hepatocellular Carcinoma.	김태현 (교신)	Strahlentherapie und Onkologie (2.914)	2014 Oct;190(10):882-890	국외 SCI	1310080
11	Phase I Dose-escalation Study of Proton Beam Therapy for Inoperable Hepatocellular Carcinoma.	김태현 (교신)	Cancer Res Treat. (3.318)	2014 Published Online. 2015 Jan;47(1):35-45	국외 SCI	1310080 1340940 1241110
12	Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma: preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis.	김태현 (교신)	J Clin Endocrinol Metab. (6.209)	2015 Mar;100(3):1009-17	국외 SCI	1310080 1410160
13	Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for localized prostate cancer.	조관호 (교신)	Strahlenther Onkol. (2.914)	2014 Published Online. 2015 Apr;191(4):321~329	국외 SCI	1010480
14	Understanding the treatment strategies of intracranial germ cell tumors: Focusing on Radiotherapy	김주영 (교신) 제1저자	J Korean Neurosur Soc. (0.636)	2015 May;57(5):315-322	국내 SCI-E	1310080
15	Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors.	김주영 (교신)	Radiation Oncology (2.546)	2015 Jun 26;10:135	국외 SCI-E	1310080
16	Prognostic indicators for	김태현	Strahlenther	2015 Jul	국외	1310080

	radiotherapy of abdominal lymph node metastases from hepatocellular carcinoma	(교신)	Onkol. (2.914)	15.	SCI	1410160
17	Depression and distress in caregivers of children with brain tumors undergoing treatment: psychosocial factors as moderators.	김주영 (공동)	Psycho-Oncology (2.443)	2015 Oct 1.	국외 SCI-E	1310080 1010073
18	Treatment of retinoblastoma: The role of external beam radiotherapy.	김주영 (교신)	Yonsei Medical Journal (1.287)	2015 Nov;56(6): 1478-91	국내 SCI	1310080

(3) 기타 논문으로 아직 발간되지는 않았으나 양성자치료의 임상시험에서 얻은 결과들

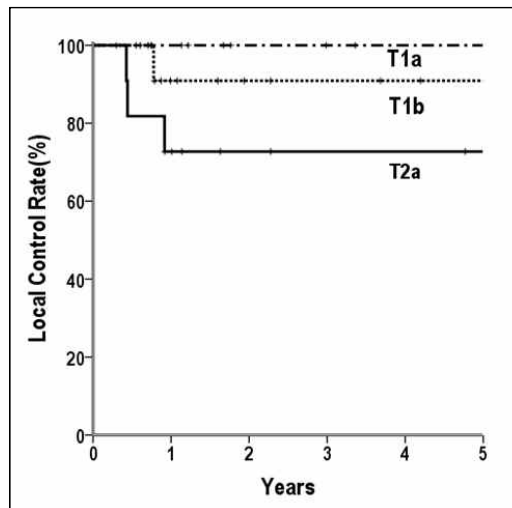
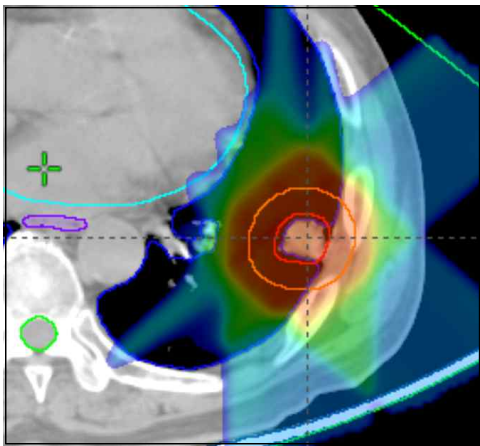
(요약)

: 제1기 비소세포성 폐암의 표준 치료는 수술 이지만, 많은 수의 환자에서 기저질환, 고령 등의 이유로 수술이 시행되지 못하는 경우가 있다. 이 경우 최근 수술의 대안으로 방사선치료가 사용되고 있다. 방사선치료의 방법 중 양성자치료를 사용한 조기 폐암치료에 관한 연구는 아직 부족한 상황이다.

2007년부터 2013년까지 36명의 제1기 비소세포성 폐암 환자를 대상으로 저분할 양성자치료로 치료 하였다. 치료 결과 종양의 크기가 3cm 이하 인 경우 95%, 3 cm 초과 5cm 이하의 경우 73%의 국소종양제어를 나타내었고, 2년 전체 환자 생존율은 73%였다. 치료에 따른 독성 중 3등급 이상의 독성은 전체 환자 중 3%의 환자에서만 관찰되었고 대부분 경미하였다.

본 연구에서 저분할 양성자치료를 이용한 조기폐암 치료의 효과와 안정성을 확인 할 수 있었다. 가장 최신 기법인 정위신체양성자치료 또한 곧 임상에 적용될 것이다.

※ 조기폐암환자에서 저분할 양성자치료의 선량 분포도



※ 국소제어율 분석

2년 국소제어율을 T병기별 분석해보았을 때, T1a 100%, T1b 91%, T2a 73%로 분석되었다.

※ 타 연구 결과와의 비교

Author	n	Tx modality	T1/T2 (%)	Total dose (Gy, GyE)	Dose per fraction	Local Control Rates	Toxicity (≥G3)
--------	---	-------------	-----------	----------------------	-------------------	---------------------	----------------

					(Gy, GyE)		
Koto (2007)	31	X-ray	61/39	45-60	7.5-15	3-yr T1 78% T2 40%	RP 3%
Onishi (2007)	257	X-ray	64/36	30-84	4.4-35	3-yr 80%	RP 5%
Timmerman (2010)	55	X-ray	80/20	54	18	3-yr 97%	RP 16%
Nihei (2006)	37	Proton	46/54	70-94	3.5-4.7	2-yr 80%	RP 8%
Iwata (2010)	21	Carbon	67/33	52.8	13.2	2-yr 86%	0%
Present study	36	Proton	67/33	50-72	6-12	2-yr 87%	RP 3%

RP = Radiation pneumonitis.

2) 양성자치료를 시행 받은 소아 두개내 생식세포종양 환자들의 신경인지기능 및 심리문제의 변화

2008년 6월부터 2014년 4월까지 국립암센터 양성자치료센터에서 양성자치료를 시행 받은 소아 두개내 생식세포종양 환자들을 대상으로 신경인지기능 및 심리문제의 변화를 확인하는 연구를 진행하였다. 또한 이러한 기능이 종양의 위치에 따라 차이가 있는지 확인하였다. 신경인지기능 및 심리검사는 양성자치료 전과 치료 후 1년 간격으로 시행하였으며 한국 웨슬러 아동지능검사, 아동용 Rey-kim 기억검사, Kim's 전두엽-관리기능 신경심리검사 및 한국판 CBCL(소아 행동 체크 리스트)를 이용하였다. 신경인지기능의 경우 검사 값이 높을수록 좋은 기능을 가지는 것을 의미하며 심리검사의 경우 값이 높을수록 심리적 문제를 가지고 있음을 의미한다.

총 35명의 환자가 분석에 포함되었으며 이 환자들의 양성자치료 전과 치료 후 1년째 되는 시점의 신경인지기능 및 심리문제를 평가하였다. 환자들의 치료 전 기능을 치료후 기능의 변화에 대한 기준으로 삼기 위하여 치료전 신경기능을 대조군인 정상 소아의 평균값인 100과 비교하였고, 심리검사의 경우 평균값 50과 비교를 하였고, 그 결과를 표 1에 정리하였다.

[표1]

	환자수	전체 환자 평균 (표준편차)	T-test p	종양의 위치				ANOVA p	사후검증
				안상부	송과선	기저핵	송과선 및 안상부		
				평균 (표준편차)	평균 (표준편차)	평균 (표준편차)	평균 (표준편차)		
총 IQ	34	96.74 (21.36)	0.379	110.50 (17.98)	92.70 (25.60)	76.83 (8.66)	101.70 (15.69)	0.016	BG<suprasellar
언어성 IQ	33	101.36 (19.13)	0.685	112.00 (20.84)	99.80 (18.78)	83.33 (10.52)	106.30 (16.21)	0.033	BG <suprasellar
동작성 IQ	33	91.55 (22.80)	0.041	107.57 (14.67)	86.10 (36.46)	73.83 (10.82)	96.40 (15.59)	0.035	BG <suprasellar
기억	32	84.75 (19.35)	0.000	86.50 (23.85)	90.78 (16.13)	81.50 (16.51)	79.33 (20.92)	0.633	
관리기능	23	84.52	0.010	86.83	104.14	60.60	78.20	0.024	BG <pineal

		(26.18)		(19.93)	(14.65)	(24.80)	(29.82)		
내재화	27	54.89 (10.26)	0.020	58.00 (8.25)	55.11 (13.68)	57.75 (3.78)	50.88 (9.55)	0.579	
외재화	27	48.74 (10.62)	0.543	49.67 (9.14)	47.11 (9.44)	63.25 (5.85)	42.63 (8.70)	0.008	Pineal, Bifocal < BG
총문제행동	27	52.33 (10.15)	0.243	54.00 (8.41)	52.67 (9.94)	62.25 (5.32)	45.75 (99.94)	0.050	Bifocal < BG

전체 환자에서 동작성 IQ, 기억, 관리기능에서 통계적으로 유의하게 정상환자군보다 낮은 기능을 보였으나 동작성 기능의 경우 평균값이 정상범위 (85 - 115점)이내에 있었다. 또한 내재화에서 정상환자들보다 좋은 기능을 보였으나 그 평균값이 정상 범위 (40 - 60점)이내에 속하여 있었다. 이를 종양의 위치별로 분석해 보았을 때 기억 및 내재화를 제외한 나머지 모든 기능에서 기저핵에 종양이 있었던 환자들의 경우 다른 부위 종양보다 현저하게 나쁜 기능을 보이는 것을 확인할 수 있었다.

또한 환자들의 치료 후 1년째 되는 시점에서 시행한 기능검사를 치료 전 기준 검사와 비교한 결과를 표2에 정리하였다.

[표 2]

		총 IQ	언어성 IQ	동작성 IQ	기억	관리기능	내재화	외재화	총문제행동	
전체 환자	환자수	20	19	19	19	12	14	14	14	
	치료전	96.74	101.36	91.55	84.75	84.52	54.89	48.74	52.33	
	치료후	102.24	105.05	97.00	88.90	90.63	48.18	46.65	48.53	
	p	0.227	0.573	0.314	0.556	0.401	0.975	0.575	0.551	
종양의 위치	안상부	환자수	6	5	5	6	4	4	4	4
		치료전	108.67	110.00	105.80	92.17	82.75	57.75	49.00	53.75
		치료후	104.17	104.20	99.00	84.83	90.25	60.50	53.50	59.75
		p	0.297	0.076	0.348	0.117	0.557	0.266	0.321	0.116
	송과선	환자수	4	4	4	4	3	3	3	3
		치료전	109.00	107.00	110.25	101.50	112.00	42.00	44.00	44.33
		치료후	114.00	109.50	116.75	108.50	114.00	44.33	45.00	45.00
		p	0.247	0.287	0.437	0.084	0.423	0.781	0.91	0.934
	기저핵	환자수	3	3	3	3	3	2	2	2
		치료전	78.67	87.00	74.67	93.00	76.00	60.00	67.50	66.50
		치료후	86.00	92.67	82.00	102.00	66.00	52.50	56.00	57.00
		p	0.270	0.570	0.050	0.400	0.340	0.040	0.410	0.380
	송과선 및 안상부	환자수	7	7	7	6	2	5	5	5
		치료전	99.43	106.00	92.57	67.83	70.00	45.20	36.80	39.60
		치료후	101.86	109.14	91.86	73.00	87.50	40.80	38.60	38.60
		p	0.740	0.670	0.910	0.480	0.500	0.670	0.870	0.920

이 결과에서 전체적인 환자에서 양성자 치료 전과 후에 통계적으로 유의한 기능의 변화는 확인할 수 없었다. 그러나 종양의 위치별로 기능의 변화를 분석해 보았을 때 안상부 종양의 경우 신경인지 검사에서 치료 전보다 치료 후의 기능이 나빠지는 경향을 확인할 수 있었고, 기저핵의 종양의 경우 치료 후 기능이 좋아지는 경향을 확인할 수 있었다.

결론적으로 본 연구에서 양성자치료 전 환자들의 신경인지기능 및 심리문제에 종양의 위치가 중요한 영향을 주는 것을 확인할 수 있었고 양성자 치료 후의 기능의 변화에서도 종양의 위치에 따라 다른

변화의 경향을 확인할 수 있었다. 양성자 치료 전 후의 기능의 변화를 확인하기 위해 추가 연구를 통해 더 많은 수의 환자를 대상으로 장기간 추적검사가 필요할 것으로 생각된다.

3) Basal Neurocognitive Function before Proton Beam Therapy in 40 Children with Brain Tumors

<방법>

2007년 3월부터 2012년 12월까지 양성자치료를 받기 전 신경인지기능 검사를 받은 6세부터 20세까지의 소아환자 40명을 분석하였다. 신경인지기능 검사로서 웨슬러 지능검사, 레이킴 기억 검사, 및 전두엽 실행능 검사가 각각 전반적인 지능, 기억 및 학습능력, 그리고 초인지 기능 (meta-cognitive function) 평가를 위해 사용되었다. 웨슬러 지능 검사는 언어적 지능과 동작성 지능 점수의 합으로 전체 지능 점수를 구하는데 피검사자의 나이가 16세 미만인 경우 언어적 지능의 하위항목으로 언어이해와 주의결핍을 그리고 동작성 지능의 하위항목으로 지각 조직화와 처리속도 항목이 추가적으로 평가되었다. 모든 검사 점수는 표준 점수로 변환되어 같은 나이 또래의 정상 인구집단에 비해 신경인지기능이 저하되었는지 비교되었고 또한 성별, 수두증, 종양의 위치, 수술횟수, 항암제 투여여부 등과 같은 인자들에 의해 차이가 발생하는지 분석되었다.

<결과>

신경인지기능 검사 각 항목에서 표준 점수로 변환된 값을 정상인구집단 (평균 100, 표준편차 15)과 비교한 결과는 다음과 같다(그림 1). 전체 환자 그룹에서는 웨슬러 지능 검사 중 동작성 지능(91.86 ± 19.91 , $p=0.013$)과 그 하위 항목인 처리속도(83.81 ± 21.41 , $p<0.001$), 그리고 레이킴 기억 검사(87.70 ± 20.73 , $p=0.001$)에서 유의한 차이가 있었고 그 중 처리속도 항목에서만 평균이 정상인구집단 점수의 1표준편차 미만을 기록하였다. 16세 미만의 환자 그룹에서는 전체 환자그룹과 마찬가지로 웨슬러 지능 검사 중 동작성 지능(92.39 ± 20.85 , $p=0.044$), 처리속도(83.81 ± 21.41 , $p<0.001$), 그리고 레이킴 기억 검사(90.65 ± 19.98 , $p=0.025$)에서 유의한 차이가 있었고 역시 처리속도 항목에서만 평균이 정상인구집단 점수의 1표준편차 미만을 보였다. 반면 16세 이상 그룹에서는 웨슬러 지능 검사 중 전체 지능 (92.14 ± 8.09 , $p=0.042$)과 레이킴 기억 검사(76.71 ± 21.23 , $p=0.027$)에서 유의한 차이가 있었고 기억 검사에서만 평균이 1표준편차 미만을 기록하였다. 신경인지기능에 영향을 미치는 위험인자를 알기 위한 분석에서는 여러 가지 임상적 요인 중에서 성별과 종양의 위치만이 기저 신경인지기능과의 연관성을 보였다 (그림 2). 웨슬러 지능 검사의 처리속도 (78.09 ± 18.27 vs. 96.40 ± 23.32 , $p=0.022$) 항목에서는 남자환자가 더 낮은 점수가 나왔고 레이킴 기억 검사(84.04 ± 21.19 vs. 101.29 ± 12.15 , $p=0.049$)와 전두엽 실행능 검사(86.00 ± 45.50 vs. 116.50 ± 21.00 , $p=0.033$)에서는 모두 천막상부의 종양을 가진 소아들이 더욱 저하된 신경인지기능 검사 결과를 보여주었다.

그림 1. 정상인구집단과 비교한 연령에 따른 신경인지기능 점수

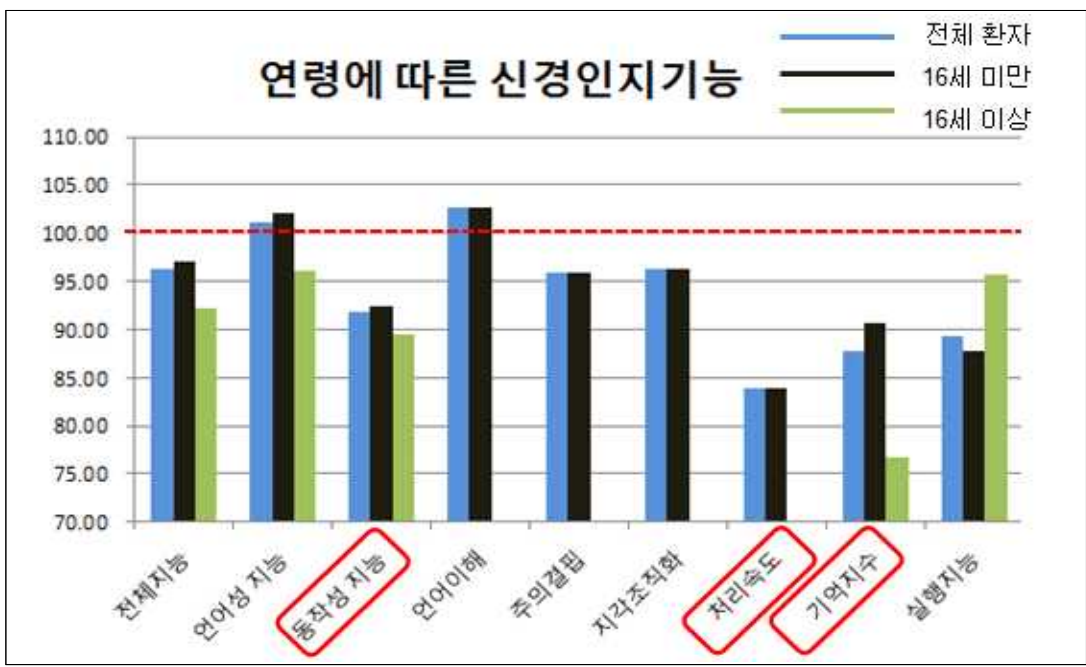
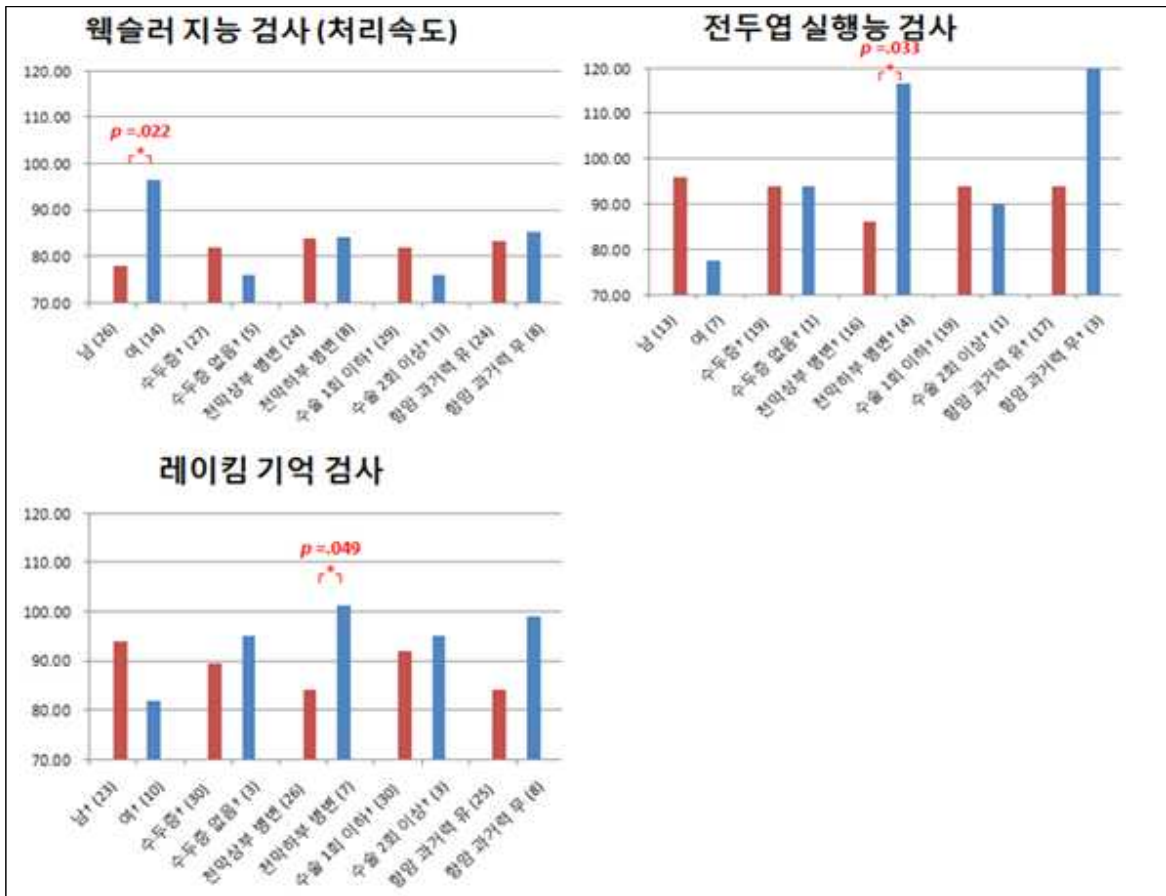


그림 2. 신경인지기능에 영향을 미치는 위험인자



4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

4-1. 목표달성도					
최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
전향적 임상시험을 통한 고형암에 대한 양성자치료의 새로운 응용 및 치료법 개발	1차년도	새로운 양성자치료 프로토콜의 개발	전립선암, 뇌종양, 두경부종양, 척색종, 수모세포종, 초기 유방암, 초기 폐암, 간세포암에 대한 과제의 양성자치료 프로토콜 개발		40
		개발된 프로토콜에 따른 환자 등재 및 임상자료의 수집	- 간암 : 재발 또는 잔존 소간세포암종에서 고주파열치료와 저분할 양성자치료 간의 효과 비교 무작위 3상 임상연구 (13-695) (2013-09-30 IRB승인 후 8명 등재)		30
		해당기관고유사업번호를 인용하여 출판된 논문의 수	- 7개 논문 출판 1) Curative Radiotherapy using Different Radiation Techniques for Isolated Lung Metastasis from Colorectal Cancer 2) The volumetric change and dose-response relationship following hypofractionated proton therapy for chordomas 3) A phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate cancer. 4) Retrospective analysis of treatment outcome of pediatric ependymomas in Korea: analysis of Korean multi-institutional data 5) Proton Beam Therapy for Pediatric Gliomas: Early Outcomes and Dose Comparison 6) Comparison of capecitabine and 5-fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer 7) Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer.		30
	2차년도	새로운 양성자치료 프로토콜의 개발	- 뇌종양 : 뇌종양으로 진단받고 양성자 치료를 받은 소아청소년 환자들에서 신경인지상태에 대한 연구 (2014-04-09 IRB 승인)		30
		개발된 프로토콜에	외래 환자 중 프로토콜 적용가능한 환자		30

		다른 환자 등재 및 임상자료의 수집	의 동의서 취득, 담당연구간호사에 의해 자료를 수집, CRF의 형태로 수집된 자료의 데이터베이스화, 자료에 대한 검증.		
		해당기관고유사업번호를 인용하여 출판된 논문의 수	<ul style="list-style-type: none"> - 5개 논문 출판 1) Effectiveness and Safety of Proton Beam Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis. 2) Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. 3) Simultaneous Integrated Boost-Intensity Modulated Radiation Therapy (SIB-IMRT) for Inoperable Hepatocellular Carcinoma. 4) Phase I Dose-escalation Study of Proton Beam Therapy for Inoperable Hepatocellular Carcinoma. 5) Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for localized prostate cancer. 	40	
3차년도		새로운 양성자치료 프로토콜의 개발	- 간암 : 수술 불가능한 간세포암에 대한 저분할 양성자치료의 II상 임상연구 (2015-03-05승인)	20	
		개발된 프로토콜에 따른 환자 등재 및 임상자료의 수집	외래 환자 중 프로토콜 적용 가능한 환자의 동의서 취득, 담당연구간호사에 의해 자료를 수집, CRF의 형태로 수집된 자료의 데이터베이스화, 자료에 대한 검증.	30	
		해당기관고유사업번호를 인용하여 출판된 논문의 수	<ul style="list-style-type: none"> - 6개 논문 출판 1) Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma: preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis. 2) Understanding the treatment strategies of intracranial germ cell tumors: Focusing on Radiotherapy 	50	

			<p>3) Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors.</p> <p>4) Prognostic indicators for radiotherapy of abdominal lymph node metastases from hepatocellular carcinoma</p> <p>5) Depression and distress in caregivers of children with brain tumors undergoing treatment: psychosocial factors as moderators.</p> <p>6) Treatment of retinoblastoma: The role of external beam radiotherapy.</p>		
--	--	--	--	--	--

4-2. 관련분야 기여도

- 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호
Basal Neurocognitive Function before Proton Beam Therapy in 40 Children with Brain Tumors	김영경, 김주영	대한 방사선종양학회	서울	1310080
Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors.	박정훈, 김주영	Asian SIOP	서울	1310080
Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation	송상혁, 김주영	PROS	이태리	1010480

- 저서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수 (공저일 경우)
Retinoblastoma	김주영	Jaypee Brothers Medical (UK)	360	Chapter 19. Proton Beam Radiation Therapy Page 158~163

5. 연구결과의 활용계획

(1) 진료적인 측면

가. 고형암에서 양성자치료를 이용한 새로운 치료법을 적용하였고 앞으로 장기 추적을 통해 양성자치료의 안전성 및 임상효과, 삶의 질 개선에 대한 체계적 근거 도출예정.

나. 고형암 암종 및 병기별 양성자치료의 표준지침 마련

(2) 지식 및 기술적 측면

가. 임상시험을 통한 양성자치료를 받은 환자의 Database를 구축

나. 고형암에서 양성자치료로 얻을 수 있는 임상적 이득을 체계적으로 증명하여 양성자치료의 적응증에 대한 세계적인 기준을 설립함

다. 논문 발표를 통하여 세계적인 암 진료 및 치료 기관으로서의 위상을 높임

6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

- 국립암센터가 사용하고 있는 양성자치료기기의 벤더인 벨기에 IBA 사와의 기술협력을 통하여 스캔빔 테크놀러지를 구현하여 환자치료에 적용하기 시작함.
- 펜실바니아 대학의 로버츠 양성자치료센터로의 견학 및 기술교환으로 스캔빔 테크놀러지 임상적용을 더욱 가속화함
- 일본 츠크바대학병원의 양성자치료센터 Dr. Takeji Sakae 의 방문 및 교환방문으로 양성자전용 다엽 콜리메이터 개발과 간암에서의 호흡추적 양성자치료의 적용에 대한 기술을 수집하여 연구와 치료에 적용중임.

7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문 /특허 /기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관명	역할	논문게재지 / 특허등록국 가	Impact Factor	논문게재일 / 특허등록 일	사사여부 (단독사사 또는 중복사사)	특기사항 (SCI여부 /인용횟수 등)
1	논문	Curative Radiotherapy using Different Radiation Techniques for Isolated Lung Metastasis from Colorectal Cancer	양성자 치료센 터	김대용 (교신)	Tumor i.	1.26 9	2013;99 (1):68-75	중복	국외 SCI-E
2	논문	The volumetric change and dose-response relationship following hypofractionated proton therapy for chordomas	양성자 치료센 터	조관호 (교신)	Acta Oncol ogica	2.99 7	2014 Apr;53(4): 563-8	단독	국외 SCI
3	논문	A phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate	양성자 치료센 터	조관호 (교신)	Acta Oncol ogica	2.99 7	2013; 52: 477-4 85	단독	국외 SCI

		cancer.							
4	논문	Retrospective analysis of treatment outcome of pediatric ependymomas in Korea: analysis of Korean multi-institutional data	양성자 치료센터	김주영 (교신)	Journal of Neuro-oncology	3.070	2013; 113(1):39-48	단독	국외 SCI
5	논문	소아 신경교종 양성자치료의 조기 성적 및 선량 비교	양성자 치료센터	김주영 (교신)	Clinical Pediatric Hematology-Oncology		2013; 20:40~50	단독	국내
6	논문	Comparison of capecitabine and 5-fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer	양성자 치료센터	김태현 (교신)	Radiation Oncology	2.546	2013 Jul 3; 8(1):160	단독	국외 SCI-E
7	논문	Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer.	양성자 치료센터	신경환 (교신)	Radiation Therapy and Oncology	4.363	2013 Aug; 108(2):209-214	단독	국외 SCI
8	논문	Effectiveness and Safety of Proton Beam Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis.	양성자 치료센터	김태현 (교신)	Strahlentherapie und Onkologie	2.914	2014 Sep; 190(9):806-814	단독	국외 SCI
9	논문	Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors.	양성자 치료센터	김주영 (교신)	Acta Oncologica	2.997	2014 Sep; 53(9):1158-1164	단독	국외 SCI
10	논문	Simultaneous Integrated Boost-Intensity Modulated Radiation Therapy (SIB-IMRT) for Inoperable Hepatocellular Carcinoma.	양성자 치료센터	김태현 (교신)	Strahlentherapie und Onkologie	2.914	2014 Oct; 190(10):882-890	단독	국외 SCI
11	논문	Phase I Dose-escalation	양성자	김태현	Cancer	3.31	2015	중복	국외

		Study of Proton Beam Therapy for Inoperable Hepatocellular Carcinoma.	치료센터	(교신)	Research and Treatment	8	Jan;47(1):35-45		SCI
12	논문	Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma: preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis.	양성자 치료센터	김태현 (교신)	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.	6.209	2015 Mar;100(3):1009-17.	중복	국외 SCI
13	논문	Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for localized prostate cancer.	양성자 치료센터	조관호 (교신)	Strahlentherapie und Onkologie	2.914	2015 Apr;191(4):321~329	단독	국외 SCI
14	논문	Understanding the treatment strategies of intracranial germ cell tumors: Focusing on Radiotherapy	양성자 치료센터	김주영 (교신, 제1저자)	Journal of Korean Neurosurgery	0.636	2015 May;57(5):315-322	단독	국내 SCI-E
15	논문	Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors.	양성자 치료센터	김주영 (교신)	Radiation Oncology	2.546	2015 Jun 26;10:135	단독	국외 SCI-E
16	논문	Prognostic indicators for radiotherapy of abdominal lymph node metastases from hepatocellular carcinoma	양성자 치료센터	김태현 (교신)	Strahlentherapie und Onkologie	2.914	2015 Jul 15.	중복	국외 SCI
17	논문	Depression and distress in caregivers of children with brain tumors undergoing treatment: psychosocial factors as moderators.	양성자 치료센터	김주영 (공동)	Psycho-Oncology	2.443	2015 Oct 1.	중복	국외 SCI-E
18	논문	Treatment of retinoblastoma:The role of external beam radiotherapy.	양성자 치료센터	김주영 (교신)	Yonsei Medical Journal	1.287	2015 Nov	단독	국내 SCI

19	저서	Retinoblastoma	양성자 치료센 터	김주영	Jaypee Brothers Medical		2012 Jul 31.		
----	----	----------------	-----------------	-----	-------------------------------	--	-----------------	--	--

8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야 과제참여 기간
	성명	과학기술인등록번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	
1	양성자치료센터/ 방사선의학연구과 김주영					
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

9. 기타사항

○ 양성자치료는 환자에게 발생하는 비용문제로 그간 임상시험에 보다 활발한 등재가 이루어지지 못하였음. 소아암의 경우 2011년부터 뇌종양 등 일부종양에만 건강보험이 적용되었고 국립암센터에 소아병원이 따로 있지 않아 소아환자의 유치도 어려웠던 점이 있었음. 하지만 2015년 9월1일부터 소아암의 연령 제한이 높아지고 적용질환이 확장되며 일부 성인암 또한 양성자치료 건강보험확장 대상이 되었기에 앞으로 양성자치료에 대한 임상시험에 보다 활발한 환자등재가 이루어 질 수 있을 것으로 생각됨. 의료비용으로 인한 제한점에도 불구하고 본 연구를 통하여 이제까지 국내 첫 양성자치료에 많은 환자를 치료함으로써 본 연구는 국내 양성자치료분야에서 임상전문의를뿐 아니라 물리와 기술쪽에서도 많은 전문가를 배출하였으며 앞으로 10년 내 활발해 질 양성자치료 또는 입자치료분야에 있어서 선구자적인 연구물을 계속 배출할 것으로 생각됨.

10. 참고문헌

○

작성요령(제출 시 삭제할 것)

○ 보고서 작성 시 인용된 모든 참고 문헌을 열거

<별첨작성 양식>

[별첨]

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	1310080-3		
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	LC0299		과제구분	단위	
사업명	기관고유연구사업			주관	
총괄과제	다양한 고형암에서 양성자선을 이용한 고형암 치료의 효과에 대한 전향적 연구		총괄책임자	김주영	
과제명	다양한 고형암에서 양성자선을 이용한 고형암 치료의 효과에 대한 전향적 연구		과제유형	응용	
연구기관	양성자치료센터		연구책임자	김주영	
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2013.01~2013.12	80,000		
	2차년도	2014.01~2014.12	80,000		
	3차년도	2015.01~2015.12	48,000		
	계	2013.01~2015.12	208,000		
참여기업					
상대국	상대국연구기관				

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 :

3. 평가자(과제책임자) :

소속	직위	성명
양성자치료센터	방사선의학연구과장	김주영

4. 평가자(과제책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	
----	--

I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

우수

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

아주 우수

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

아주 우수

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

아주 우수

5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

아주우수

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
새로운 양성자치료 프로토콜의 개발	20	100%	계획대로 성인암과 소아암에서 양성자 치료 프로토콜을 개발하여 시행하였음.
개발된 프로토콜에 따른 임상자료의 수집	30	52%	양성자치료를 시작하고 몇 년 간 건강보험적용이 되지 않았던 관계로 처음 계획했던 것처럼 임상시험 등재율이 높지 않았음. 2015년9월부터 많은 성인암에서 건강보험 적용이 되기 시작하고 소아암에서도 보험적용이 확대되면서 앞으로 이 문제를 해결할 수 있을 것으로 생각됨.
임상적 근거를 제시할 수 있는 논문의 출판	50	100%	18/12, 48.334/41 로 정성적 성과로는 개수로는 50%, impact factor 기준으로는 18% 가량 초과달성함.
합계	100점	84%	

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

이 연구를 시작할 무렵 양성자치료는 전 세계적으로 20여개정도밖에는 되지 않는 상황이었고 3년이 지
난 지금 약 30여개의 병원용 양성자치료기가 암치료에 사용되고 있음. 양성자치료기는 기존 방사선
치료의 개념을 깨고 정상조직에 도달하는 방사선의 양을 극적으로 줄여 차세대 암치료의 표상으로 각
광받고 있는 방사선치료의 방법임. 하지만 세계적으로 운영갯수가 한정되어있어 세계의 많은 곳에서
암환자들이 지역적으로 접근이 힘들거나 비용이 비싸 사용되지 못하고 있는 기계임. 양성자치료의 임
상적 결과는 이러한 특성 때문에 체계적으로 연구되기가 힘들었음. 즉, bias 없이 환자를 등재하고 등
재된 환자들에게 일정한 치료를 하여 효과와 독성을 관찰하는 임상시험의 특성은 기본적으로
selection 된 환자만을 치료할 수 밖에 없는 양성자치료의 경우에는 실시하기 힘들었다는 것임. 이러
한 점을 간파하고 국립암센터의 양성자치료에서는 양성자치료를 시작하면서부터 양성자치료를 받는 환
자중 가능하면 많은 수를 임상시험이라는 체계하에 치료하여 그 결과를 엄격히 보고하자는 데에 목적
을 두고 시작하게 되었음. 따라서 국내 유일한 양성자치료 기관인 국립암센터에서 본 연구를 통하는
것은 매우 가치있는 일이라고 자평함. 논문업적에서 볼 수 있는 정량적인 결과도 목표였던 논문갯수
12편 IF 합 41점을 초과하는 18편 48.334점을 성취하였기에 우수한 성과라고 자평함.

2. 평가 시 고려할 사항 또는 요구사항

이 연구는 각종 암에서 양성자치료의 효과를 정확히 관찰하고 보고하는 연구이며 결과를 평가할 때에 가장 중요한 사항은 임상시험에 얼마나 많은 환자를 등재하였고 그 결과를 발표하였나 하는 점이라고 생각됨. 하지만 양성자치료비가 100% 환자부담이었기에 환자가 양성자치료 후 내는 비용은 적게는 1000만원에서 많게는 4000만원정도까지 달하는 고가의 치료였다는 점을 (2015년 9월에야 성인의 일부 암에서 건강보험적용이 시작됨) 고려할 때 처음 계획만큼 환자 등재를 달성할 수 없었다는 점이 고려되어야 할 점이라고 생각됨. 또 한 가지 문젯점은 최종년도에 연구책임자의 갑작스런 병으로 인해 구연평가 없이 서면평가로만 평가를 받아 매우 낮은 평가점수를 받았으며 이로 인해 전년도에 비해 40%의 연구비 삭감이 있었고 연구원 인력을 충분히 쓰지 못하여 연구자료 수집과 논문제작등에 어려움을 겪었음을 고려해 주시기 바람.

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

양성자치료는 앞으로 몇 년에 걸쳐 우리나라에 다른 기관에 설치될 것으로 예상됨. 이제까지 국립암센터에서 발간된 논문들과 임상경험은 앞으로 우리나라 양성자치료를 시작할 여러 기관에서 기존 방사선에서 양성자치료로 넘어갈 때에 필요한 learning period를 단축시킬 수 있을 것이며 양성자치료를 실시하면서 쌓인 임상적, 그리고 기술적인 노하우는 여러 기관에 파급되어 국내 양성자치료의 teaching institute 로 인정받을 수 있는 귀중한 자료로 활용될 것으로 생각됨.

IV. 보안성 검토

o 해당 없음

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

1. 연구책임자의 의견

본 연구는 국립암센터에서 국내 최초, 또한 유일한 기관으로써 양성자치료의 임상결과를 체계적으로 관찰하여 결과를 발표함으로써 국내에서 앞으로 더욱 확대될 것으로 예측되는 의료용 양성자치료 병원에서 배울 수 있는 임상적, 물리학적, 그리고 기술적인 노하우의 기초를 이루었다는 점에서 매우 귀중한 것으로 판단됨. 또한 건강보험등의 의료정책에 영향을 끼칠 수 있는 임상적 근거를 phase I, II 임상시험의 결과를 논문을 통하여 제시 하였다는데에 의의가 있으며 정량적 업적 또한 애초 목표에 크게 어긋나지 않아 우수하다고 생각됨. 특히 전립선암의 저분할 양성자치료, 척색종에 대한 방사선량과 완치율과의 관계, 소아암에서 전 뇌척수 양성자치료로 인해 얻는 급성 부작용의 감소에 대한 논문, 간암에서 양성자치료의 저분할 치료에 대한 효과등은 앞으로 양성자치료에 있어서 항상 참고를 삼을 수 있는 결과라고 생각됨. 이에 이어 현재 submission 중인 논문들도 앞으로 1년내에 발간되어 논문 업적은 추가될 것으로 생각됨. 한 가지 아쉬운 점이라면 양성자치료의 많은 부분이 그동안 건강보험 적용이 되지 않아 계획만큼 정해진 시간내에 많은 환자를 등재하지 못했기에 몇몇 임상시험에서는 임상시험 기간이 지연되는 경우도 있다는 점이나 2015년9월부터 건강보험 확대가 실시되면서 이러한 문젯점은 해결되리라 생각됨. 특히 연구마지막 해인 금년도 말부터 scanned beam technology 가 양성자치료에서 구현되면서 이에 따른 임상시험 개발또한 이루어 질 것이어서 후속 연구가 필요하다고 생각됨.

2. 연구기관 자체의 검토결과

--

11. 제0세부과제

- 세부과제별로 별도로 작성함
- 각 세부과제의 계획서의 표지는 색지로 작성하여 쉽게 구분될 수 있도록 함.
표지에는 다음과 같은 사항을 반드시 기재함.

세부과제명 :

세부과제책임자(성명/소속) :