

## 최종보고서 [기관고유연구사업]

과제고유번호	1310350	연구분야 (코드)	G02	지원 프로그램	(일반연구)과 제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	full-mapping 조직검사를 통한 다발성 갑상선유두암의 진단과 맞춤치료를 위한 바이오마커의 발굴						
과제책임자	성명	류준선	소속	갑상선암센터	직위	의사직(센터장)	
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
	(1세부)				성명	소속(직위)	전공
	(2세부)						
	(3세부)						
총연구기간	2013년 3월~ 2015년12월 (총 3년)		해당단계 참여 연구원 수	총: 9 명 내부: 9 명 외부: 명	해당단계 연구개발비	연구비:48,000 천원 민간: 천원 계: 48,000천원	
			총연구기간 참여 연구원 수	총: 9 명 내부: 9 명 외부: 명	총연구개발비	연구비:168,000천 원 민간: 천원 계:168,000천원	
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2013.1.1 ~ 2015. 12.31	168,000	168,000	소계	현금	현물
	제1차	2013.1.1 ~ 2013. 12.31	60,000	60,000			
	제2차	2014.1.1 ~ 2014. 12.31	60,000	60,000			
	제3차	2015.1.1 ~ 2015. 12.31	48,000	48,000			
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:				상대국 연구기관명:		
위탁연구	연구기관명:				연구책임자:		

### 요약

1. 현재 국내 암발생률 1위인 갑상선암환자에서 단일결절보다 다발성으로 발생하는 경우는 좀더 공격적인 임상경과를 나타내기 때문에 적극적인 치료가 요구되지만 진단의 한계에 따른 근거의 부족으로 주목

- 
- 받지 못하는 상황임. 이에 착안하여 진단, 예후 마커를 발견하는 것이 본 연구의 목표임.
2. 수술전 초음파검사상 단일결절 유두암으로 임상적인 진단을 받고 갑상선전절제를 시행받은 환자의 적출물을 whole-specimen mapping 방법을 통해 다발성 갑상선암의 진단이 누락되고 있는 빈도를 규명하였고 이에 연관인 있는 임상적, 병리학적 요인들과의 상관관계를 분석하였다.
  3. 분석결과 예상하였던 병기보다는 성별에 따른 차이가 가장 의미가 있었다. (OR=3.4)
  4. whole-specimen mapping을 시행 한 조직검체를 이용하여 다발성암과 단일결절암의 코호트를 구축하였다.
  5. 두 군을 수술전 구분할수 있는 의미있는 임상적인 인자들과 분자생물학적 마커들을 알려진 돌연변이에 대한 패널을 제작하여 target sequencing 중이며, pilot study가 끝나는 대로 본격적인 분석 예정임.
  6. 최종적으로는 향후 실제 갑상선암 환자들의 수술범위 결정 등 맞춤치료에 사용하고자 함.
- 

2015년 10월 28일

과제책임자 : 류 준 선 (인)

국립암센터원장 귀하

**< 국문 요약문 >**

<p align="center">연구의 목적 및 내용</p>	<p>현재 국내 암발생률 1위인 갑상선암환자에서 단일결절보다 다발성으로 발생하는 경우는 좀더 공격적인 임상경과를 나타내기 때문에 적극적인 치료가 요구되지만 진단의 한계에 따른 근거의 부족으로 주목받지 못하는 상황임에 착안하여 진단, 예후 마커를 발견하는 것이 본 연구의 목표임.</p> <p>본 연구에서는 수술전 초음파검사상 단일결절 유두암으로 임상적인 진단을 받고 갑상선전절제를 시행받은 환자의 적출물을 whole-specimen mapping 방법을 통해 다발성 갑상선암의 진단이 누락되고 있는 빈도를 규명하였고 이에 연관인 있는 임상적, 병리학적 요인들과의 상관관계를 분석하였다.</p>																
<p align="center">연구개발성과</p>	<p>&lt;정량적 성과<sup>1)</sup>&gt;</p> <table border="1" data-bbox="464 703 1401 842"> <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 align="center">1</td> <td align="center">100%</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td align="center">4.8</td> <td align="center">96%</td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 총연구기간 내 목표연구성과로 기 제출한 값</p> <p>&lt;정성적 성과&gt;</p> <p>-주요연구성과를 개조식으로 간단히 작성(5줄 이내)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>whole-specimen mapping을 통해 어떠한 환자에서 multifocal PTC가 많이 발생하는지에 대한 학계최초의 보고</li> <li>mapping 후 100%의 조직이 보존되어 있기 때문에 향후 targeted sequencing을 통한 마커의 발굴을 위한 코호트의 구축 의미가 있음.</li> <li>분자생물학적 분석 뿐 아니라 향후 5년이상 임상적 추적관찰을 통해 환자의 예후를 분석하기 위한 코호트 구축의 의미가 있음.</li> </ol>					구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)	SCI 논문 편수	1	100%	IF 합	4.8	96%	기타 성과		
구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)															
SCI 논문 편수	1	100%															
IF 합	4.8	96%															
기타 성과																	
<p align="center">연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<p>현재 확실한 가이드라인이 없어 대부분의 기관에서 임상적 병기로만 갑상선암의 절제범위를 결정하고 있지만 금번 분석으로 나온 결과를 추가적으로 고려할 수 있다. 또한 이와 상관관계가 있을 가능성이 있는 분자생물학적 바이오마커를 발굴하며 수술전 세침검사 검체를 이용하여 정밀한 맞춤치료를 가능할수 있게 할 수 있다.</p>																
<p align="center">중심어 (5개 이내)</p>	<p align="center">갑상선암</p>	<p align="center">갑상선유두암</p>	<p align="center">다발성암</p>	<p align="center">맞춤치료</p>	<p align="center">바이오마커</p>												

**< 영문 요약문 >**

<p>Purpose&amp; Contents</p>	<p>Tumor multifocality of Papillary thyroid cancer (PTC) is a common phenomenon and is increasingly considered as an important indicator of aggressive behaviors and poor prognosis. However, the reported incidence is currently variable(18-87%) and ramifications of multifocal disease is not easy to interpret due to differences and inconsistencies in conditions and designs of the studies.</p> <p>This study examined all specimen with whole-specimen mapping(WSM) in total thyroidectomized patients diagnosed as a single nodule PTC to address the question about missing occult lesions undetectable from high-resolution US. This will reveal true nature(incidence/ spread pattern) of occult papillary thyroid microcarcinoma in a single nodule PTC, meticulously diagnosed by high-resolution US and fine-needle aspiration biopsy. And we also hope to suggest useful clinicopathologic parameters to assist surgeon's decision on finding an optimal extent of surgery.</p>				
<p>Results</p>	<p>Whole-thyroid mapping revealed 66 occult PTC lesions missed by pre-operative ultrasound in 37 (45.1%) of 82 patients. The great majority (92.5%) of the occult PTC were smaller than 3 mm in size and 25 patients (30.5%) had the occult PTC in the contralateral thyroid. Male sex was an independent predictor of multifocality (odds ratio (OR) = 3.00; 95% CI, 1.11 to 8.14); however, none of the clinicopathologic parameters predicted contralateral PTC. Analysis of prognostic factors showed that male sex (OR = 5.03; 95% CI, 1.68 to 15.08) and extrathyroidal extensions (OR = 3.03; 95% CI, 1.03 to 8.95) were associated with multifocal PTC.</p>				
<p>Expected Contribution</p>	<p>This clinical data including male preponderance of multifocal PTC is a new finding. Furthermore, we have established a cohort for solitary and multifocal PTCs, planned to perform targeted sequencing for known hotspot mutations. This molecular analysis will identify the marker for the multifocality. After the feasibility test with a small amount of FNA cytology specimen, this data can be a great help to make a decision for customized treatment before the surgery.</p>				
<p>Keywords</p>	<p>thyroid cancer</p>	<p>papillary thyroid cancer</p>	<p>multifocal tumor</p>	<p>customized treatment</p>	<p>biomarker</p>

## < 목 차 >

1. 연구개발과제의개요 .....	6
2. 국내외 기술개발 현황 .....	6
3. 연구수행 내용 및 결과 .....	8
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도 .....	11
5. 연구결과의 활용계획 등 .....	12
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보 .....	12
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적 .....	13
8. 참여연구원 현황 .....	13
9. 기타사항 .....	13
10. 참고문헌 .....	14

### <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

- 현재 국내 암발생률 1위인 갑상선암의 경우, 낮은 악성도와 느린 진행으로 일괄적인 수술적 치료를 시행하는 것이 과잉치료라는 문제가 대두됨.
- 다발성유두암(multifocal PTC)은 대표적인 재발요인으로 좀더 적극적인 치료가 필요한 경우이나 초음파의 진단적 한계로 말미암아 상당수의 환자들이 단일결절암으로 진단되어 부족한 치료를 받고 있음.
- 따라서 현재 어느정도의 다발성암이 누락되고 있는지를 whole specimen mapping을 통해서 파악하고 그와 관련된 임상적 인자들과의 상관관계를 파악하고, 분자생물학적 분석을 통해 최종적으로는 수술전에 적극적인 치료가 필요한 다발성암의 위험이 높은 환자들을 screening하는 것이 목적임

### 1-2. 연구개발의 필요성

- 갑상선유두암은 수술전 초음파검사와 세침검사에 의한 세포검사로 진단되고 있으나 진단의 한계로 말미암아 놓쳐지고 있는 경우가 많다. 본연구를 통해 기존의 진단방법에 분자생물학적 마커를 추가할수 있다면 과잉치료를 막고, 적절한 치료범위를 설정할수 있는 맞춤치료로 한발더 다가설수 있을 것이다.

### 1-3. 연구개발 범위

- whole specimen mapping을 통한 단일암 / 다발성암의 코호트 구축
- 단일암 / 다발성암의 발생과 연관이 있는 임상적 인자들과의 상관관계 분석
- 가능성 있는 유전자의 돌연변이 hotspot에 대해 targeted sequencing의 시행, 차이가 있는 마커의 발굴

## 2. 국내외 기술개발 현황

### ○ 국내 기술 수준 및 시장 현황 - 다발성 갑상선암 코호트의 부재

- 다발성 갑상선암의 유전체 분석은 그 동안 다발성 갑상선암의 빈도 분석과 clonality분석에 치우쳐 왔음
- 국내의 경우 2006년 다발성 갑상선암에 대한 유전자 분석을 통한 clonality분석을 시도한 바 있으며, 약 39%에서 clonal origin이 다름을 증명함 (2006 Park)
- 그 외에도 국내에서 다발성 갑상선암에 대한 여러 연구들이 있으나 주로 다발성 갑상선암의 빈도에 대한 분석에 치우치고 있음.
- 하지만 국내의 연구는 모두 후향적 연구에 의한 다발성 갑상선암의 선택과, 일반적인 병리검사를 통해 이루어져 있기 때문에 단일결절 갑상선암과 다발성 갑상선암의 분류가 정확히 이루어져 있지 않음.
- 따라서 다발성 갑상선암의 특징을 제대로 규명할 수 없음

### ○ 국외 기술 수준 및 시장 현황 - 다발성 갑상선암 코호트의 부재, 주로 갑상선암의 진단에 이용

- 다발성 갑상선암에 대한 연구는 상당히 많으나 국내의 연구와 마찬가지로 주로 clonality 분석과 다발성 갑상선암의 빈도 분석에 치우쳐져 있음
- 국외 연구를 분석해 보면 약 15-87%정도에 이르기 까지 다양하게 다발성 갑상선암의 빈도가 보고되어 있음.

- clonality 연구를 살펴 보면 다발성암의 각각의 tumor foci는 서로 다른 origin임을 증명한 보고들이 많음
- 하지만 위의 연구 역시 다발성 갑상선암과 단일결절 갑상선암의 비교를 통한 보고들이 아니며, 다발성 갑상선암과 단일결절 갑상선암의 비교 역시 후향적 연구에 의한 다발성 갑상선암의 선택과, 일반적인 병리 검사를 통해 이루어져 있기 때문에 단일결절 갑상선암과 다발성 갑상선암의 분류가 정확히 이루어져 있지 않음.
- 따라서 다발성 갑상선암의 특징을 제대로 규명할 수 없음
- 갑상선암의 유전체 분석은 주로 국외에서 주로 연구되어 왔으며, 연구의 방향은 크게 갑상선암에서 발견되는 유전체 변이의 특징 규명과 함께, 유전체 변이 분석을 통한 갑상선암의 진단에 초점이 맞추어져 있음 (표 1).
- 현재 미국갑상선학회(ATA)에서는 targeted sequencing을 이용한 7-gene molecular panel을 통해 수술전 세침검사 검체에서 갑상선암(malignancy)을 확인하기 위한 검사로 시행이 권유 되고 있다. 여기에서 분석하는 유전자 돌연변이는 BRAF, N-/H-/K-RAS)의 point mutation, RET/PTC 와 PAX8/PPARc genes의 translocation이다.
- University of Pittsburgh에서 Dr. Nikiforov등은 의미있는 유전자 돌연변이의 hotspot을 패널 (Thyroseq)로 만들어 수술전 검체에 대해 진단의미로 쓰이고 있다.
- 2014년말 현재가능한 모든 platform을 동원하여 PTC를 분석한 TCGA data는 갑상선유두암의 driver mutation의 96%를 밝혀 내었다. 여기에는 기존의 알려진 것 이외에 EIF1AX, PPM1D, CHEK2 유전자의 mutation과 여러 유전자의 fusion들이 포함되었다.
- 그러나 현재까지 다발성 갑상선암의 유전체 분석과, 유전체 분석을 통한 다발성 갑상선암의 진단은 이루어져 있지 않음. 그 이유는 위에서도 설명하였듯이 다발성 갑상선암과 단일결절 갑상선암의 분류가 정확히 이루어져 있지 않기 때문임.

표 1. 국외 갑상선 결절에 대한 분자유전학적 검사 kit의 개발 현황

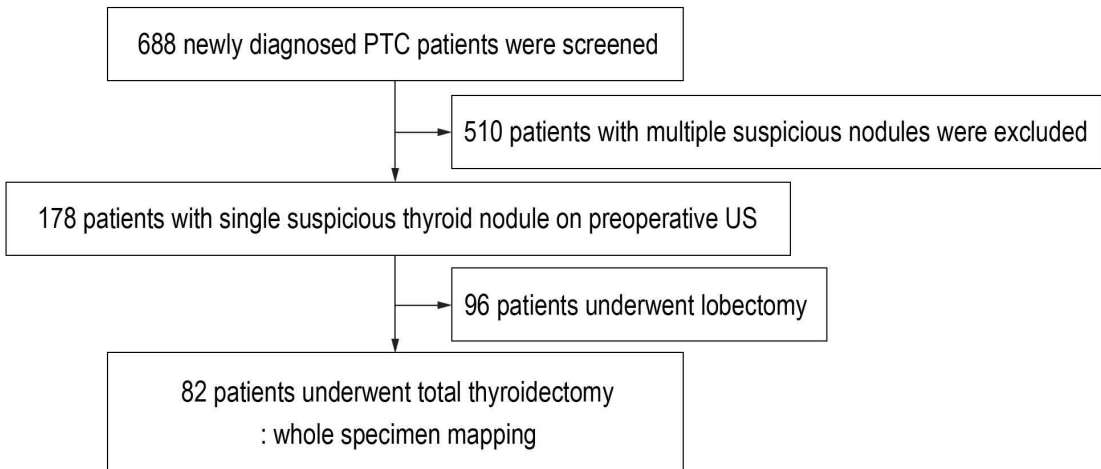
종류	특징
Veracyte Afirma GEC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 갑상선암의 비특정 결절 (indeterminate nodule)을 대상으로 167개의 mRNA를 비교하고자 하는 panel</li> <li>• 주로 양성결절을 진단해 내는 panel로 양성 과 악성의심으로 판독함</li> <li>• 비특정 결절에서 약 92%의 악성 결절을 진단해 내지만, 양성 결절의 판별의 52%에 그침.</li> <li>• 검사 1회 시행당 약 미화 3000불(한화 300만원)정도 소요됨</li> </ul>
Thyroseq v.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1000개 이상의 hot-spot을 가진 14개 유전자의 mutation</li> <li>• 42개의 fusion type 유전체 변형의 진단</li> <li>• DNA뿐만 RNA 발현까지 진단해 낼 수 있음</li> <li>• 비특정 결절에서 약 83%의 악성 결절을 진단해 내고, 양성 결절의 진단에도 약 94.3%의 정확도를 가짐</li> <li>• 검사 1회 시행당 약 미화 2000불(한화 200만원)정도 소요됨</li> </ul>
Asuragen-Oncogene panel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 갑상선암에서 가장 흔하게 관찰되는 유전자</li> </ul>

	변이인 BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR $\alpha$ 에 대한 변이 분석 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 약 63.7%의 악성 결절을 진단해 낼 수 있고, 양성 결절의 판별도 98%에 해당함</li> <li>• 검사 1회 시행당 한화 2250불(한화 225만원)정도 소요됨</li> </ul>
--	---

### 3. 연구수행 내용 및 결과

<p>○ 연구개발성과</p> <p>논문게재 성과</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 게재연도; 2015년 8월</li> <li>- 논문명; Identification of occult tumors by whole-specimen mapping in solitary papillary thyroid carcinoma.</li> <li>- 저자명; Seog Yun Park, Yuh-S Jung, Chang Hwan Ryu, Chang Yoon Lee, You Jin Lee, Eun Kyung Lee, Seok-Ki Kim, Tae Sung Kim, Tae Hyun Kim, Jeyun Jang, Daeyoon Park, Seung Myung Dong, Jae-Goo Kang, Jin Soo Lee and Junsun Ryu</li> </ul> <p>학술지명; Endocrine Related Cancer (IF=4.8), 2015 Aug;22(4):679-86</p> <p>(1) 대상 환자군</p> <p>○ 국립암센터 갑상선암 센터에서는 현재 연간 800여건 이상의 갑상선암 수술이 시행되고 있으며 이중 약 80% 정도는 전절제술임.</p> <p>○ whole-specimen mapping의 대상 환자군</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 조직학적으로 갑상선유두암으로 확인되고 그 부위가 초음파검사상 단일결절을 보이는 환자</li> <li>- 환자에게 엽절제(lobectomy) / 전절제(total)에 대한 장단점을 설명하고 전절제에 동의한 환자</li> <li>- 결절이 여러개 보이더라도 물혹이나 명백한 양성을 나타내는 (colloid cyst, benign-looking nodule)인 경우는 결절에 포함시키지 않음</li> <li>- AJCC 병기상 T1-T3 대상, 림프절 전이가 있는 N1 환자 포함</li> </ul>
---





○ 013년 1월부터 12월까지 연속적으로(consecutive) 선택된 모든환자에 대해 IRB 승인을 받은 서면동의서를 득한후 연구를 진행하였음.

(2) whole-specimen mapping (full-mapping) 조직검사

○ 대상이 되는 갑상선암 적출물을 1-2mm 간격으로 절단하여 모든 절편을 포매하여 4um 두께로 만들어진 병리조직 슬라이드 (평균 환자당 개수 23.7장)를 한명의 병리전문의에 의해 전수조사를 시행하였음.

○ 각각의 절편과 포매, 슬라이드에 고유의 숫자를 부여하여 mapping sheet를 작성하였으며 초음파 소견이나, 종양의 위치를 matching 시킬수 있도록 하였음. (그림. 1)

○ 이 방법으로 육안 또는 초음파검사의 민감도를 넘어서는 1-2mm 이하의 결절도 현미경적 진단이 가능하였으며 실제로 술전 검사에서 얼마나 많은 악성 결절들이 누락되고 있는지 알수 있었음.

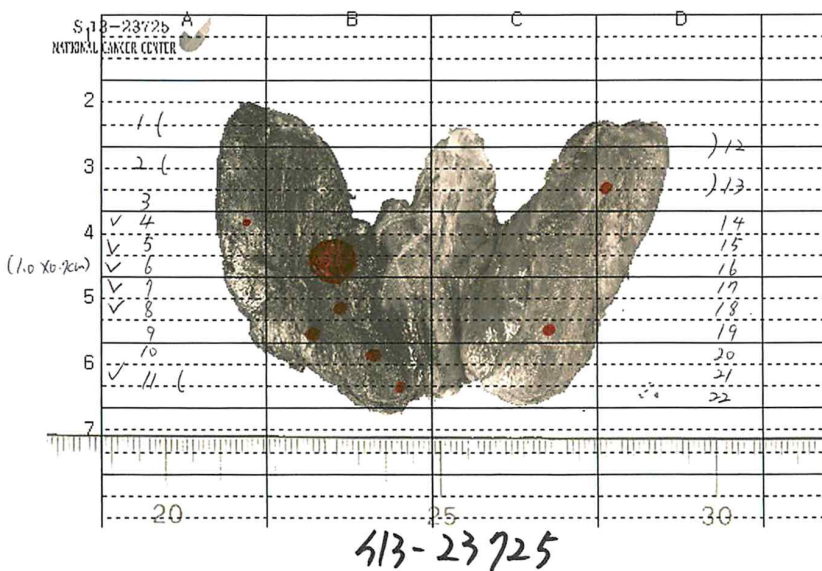


그림 1. whole specimen mapping의 모습과 다발성 갑상선암의 mapping sheet

- 본 연구자들은 수술전 초음파에 의해 단발성으로 여겨졌던 갑상선암에 대해, full thyroid mapping 을 시행한 결과, 약 45%에서 다발성 갑상선암으로 확인됨. (그림 2)
- 다발성 갑상선암과 비교할 수 있는 정확한 단일결절 갑상선암의 코호트를 구축하였음. 이 코호트는 매우 귀중한 코호트이며 전세계 어느 곳에서도 현재까지 이런 코호트를 구축하지 못하였음.

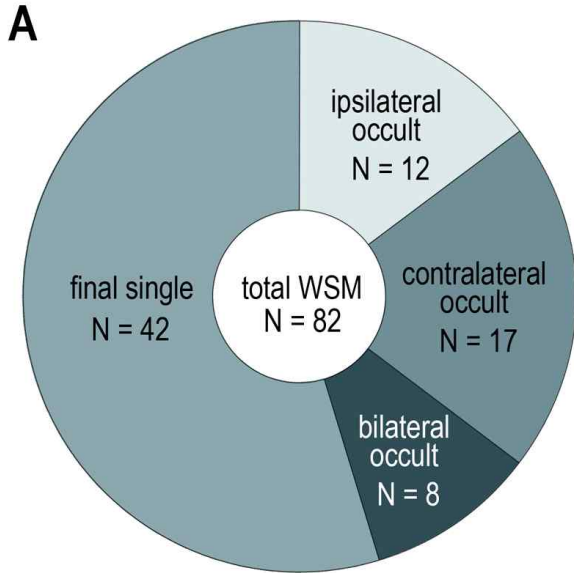


그림 2. whole specimen mapping의 최종 병리결과

- 본연구에서 가장 novelty가 있는 결과는 예상되었던 원발종양의 크기, 피막외침범, 림프절 전이등의 기존 병기 보다는 남성에서 여성보다 3배이상 다발성암이 많다는 결과였음. 이는 남성에서는 occult multiple tumor가 많이 발생하므로 전절제 등 좀더 적극적인 치료가 필요하다는 의미임.

**Table 3** Results of multivariable analysis to determine preoperative predictors of multifocal papillary thyroid carcinoma (PTC) and its association with adverse prognostic factors

Variables	OR (95% CI)	P
<b>Prediction of multifocal PTC<sup>a</sup></b>		
Male sex	3.00 (1.11–8.14)	0.031
Heterogeneous echogenicity	0.50 (0.15–1.63)	0.251
<b>Association with adverse prognostic factors<sup>b</sup></b>		
Male sex	5.03 (1.68–15.08)	0.004
Extrathyroidal extension	3.03 (1.03–8.95)	0.044
Lymph node metastasis	0.38 (0.14–1.03)	0.057
<b>Prediction of bilateral PTC<sup>c</sup></b>		
Extrathyroidal extension	0.30 (0.07–1.24)	0.096

(3) Targeted sequencing

- 보관된 FFPE에서 DNA를 추출하여 ion torrent사의 cancer panel을 기반으로 제작된 customized panel을 이용하여 두군(solitary cancer / multiple PTC)간에 차이가 있는 유전자적 변형을 발굴하고 검증할 예정이며 현재 pilot study 중임. (표 2)

TCGA	Thyroseq v2		Custom cancer panel	
BRAF	BRAF	AKT1	BRAF	AKT1
NRAS	NRAS	CTNNB1	NRAS	CTNNB1
HRAS	HRAS	GNAS	HRAS	GNAS
EIF1AX	EFF1AX	PIK3CA	EIF1AX	PIK3CA
PPM1D		PTEN	PPM1D	PTEN
KRAS	KRAS	RET	KRAS	RET
CHEK2		TSHR	CHEK2	TSHR
TP53	TP53	TERT	TP53	TERT
ARID1B			ARID1B	
MLL			MLL	

표 2. custom cancer panel에 이용된 유전자변이

#### 4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

##### 4-1. 목표달성도

- 연도별 연구목표 및 평가착안점

구분	세부연구목표	가중치(%)	평가의 착안점 및 척도
1차년도 (2013)	대상환자의 수술적출물에 대한 full-mapping histopathology	80%	수술전 검사에서 누락되어 단일결절 암으로 진단된 다발성암의 빈도
	multiple 군과 single nodule군의 cohort 구축	20%	full-mapping을 시행하지 않은 명백한 다발성 유두암 환자를 포함시켜 multiple cancer cohort의 구축, single nodule cancer group과 비교
2차년도 (2014)	각 cohort에서 구별지어지는 임상적 parameter의 발굴	10%	성별, 나이, 피막외 침범, 원발부위 병기 등의 임상적 특성중 다발성암의 발생과 상관관계가 있는 인자가 있는가?
	각 대상군환자 검체의 분자생물학적 분석시행	40%	유전자발현이 의미있게 차이나는 molecule이 존재하는가?
	real-time PCR 등	20%	두 군에서 의미있는 차이의 검증, screening과 같은 결과가 나오는가?
	TMA의 제작, IHC	30%	두 군을 구분할수 있는 의미있는 marker의 발굴과 검증
3차년도 (2015)	수술전 환자의 cytology specimen으로 연구결과 검증	100%	다발성암이나 예후를 예측할수 있는 marker의 역할을 할수 있는가?

- 연구개발목표의 달성도 및 자체평가

평가의 착안점	달성도(%)	자 체 평 가
대상환자의 수술적출물에 대한 full-mapping histopathology	100	대상환자 82명에 대한 mapping 완료

multiple 군과 single nodule 군의 cohort 구축	100	FFPE의 형태로 코호트의 구축 완료함
각 cohort에서 구별지어지는 임상적 parameter의 발굴	100	통계적으로 유의한 임상 parameter 추출함. 임상적 추적관찰 예정임
각 대상군환자 검체의 분자생물학적 분석시행	80	현재 panel 제작완성하여 targeted sequencing에 대한 pipeline 구축중임
수술전 환자의 cytology specimen으로 연구결과 검증	0	초기에 계획했던 microarry에서 NGS로 계획이 바뀌면서 수술검체에 대한 실험이 끝나지 않아, 차기 과제에서 다루고자 함.

#### 4-2. 관련분야 기여도

- mapping을 통하여 현재 high-resolution 초음파의 진단적 한계를 세계최초로 규명함.
- 단일결절암으로 진단되는 경우 다발성암의 위험도에 대한 수치를 세계최초로 규명함.
- 단일결절암으로 진단되는 경우 다발성암의 위험이 높아지는 임상적 parameter들의 의의에 대해 최초로 규명함
- 향후 marker를 발굴하여 validation을 한다면, 수술이 필요없는 대부분의 indolent한 갑상선암에 대해서는 관찰 등 보존적인 요법을 좀더 확대해서 쓸수 있을 것으로 사료되며, 불필요한 의료지출 및 건강보험 재정의 낭비도 획기적으로 줄어 들 수 있을 것으로 보임.

### 5. 연구결과의 활용계획

- 구축된 코호트를 임상적으로 장기간 추적관찰하여 5년후, 10년후 예상했던 결과와 비교분석예정
- 구축된 코호트중 가장 의미있는 샘플인 true solitary PTC와 여러형태의 공격적인 양상을 보이는 샘플 (multifocal PTC, 림프절 전이, 원격전이, 역분화 등) 과의 유전체분석비교를 통해 수술전 FNA 샘플에서 사용할수 있는 biomarker를 찾을 예정임.

### 6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

-

### 7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문/ 특허/ 기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관명	역할	논문게재지/ 특허등록국 가	Impact Factor	논문게재일 /특허등록일	사사여부 (단독사사 또는 중복사사)	특기사항 (SCI여부/인 용횟수 등)
1	논문	Identification of occult tumors by whole-specimen mapping in solitary papillary thyroid carcinoma.	국립암센터	교신	Endocr Relat Cancer .	4.805	2015.08.22	단독사사	SCI

### 8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야
	성명	과학 기술인등록 번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	과제참여 기간
	국립암센터 류준선					

### 9. 기타사항

○

### 10. 참고문헌

- Ferris, R. L., Baloch, Z., Bernet, V., Chen, A., Fahey, T. J., Ganly, I., ... Carty, S. E. (2015). American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid*, 25(7), 760-768.
- Atlas, G. (2014). Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*, 159(3), 676-690.
- Nikiforov, Y. E., Carty, S. E., Chiosea, S. I., Coyne, C., Duvvuri, U., Ferris, R. L., ... Nikiforova, M. N. (2015). Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology. *Thyroid*, X(X),

<별첨작성 양식>

[별첨]

## 자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호		1310350	
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	G02			과제구분	단위
사업명	기관고유연구사업				주관
총괄과제				총괄책임자	
과제명	Full-mapping 조직검사를 통한 다발성 갑상선유두암의 진단과 맞춤치료를 위한 바이오마커의 발굴			과제유형	(기초, 응용, 개발)
연구기관	국립암센터			연구책임자	류준선
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2013.01.01~2013 .12.31	60,000		60,000
	2차년도	2014.01.01~2014 .12.31	60,000		60,000
	3차년도	2015.01.01~2015 .12.31	48,000		48,000
	계				
참여기업					
상대국	상대국연구기관				

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2015년 10월 28일

3. 평가자(과제책임자) :

소속	직위	성명
갑상선암센터	센터장	류준선

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 : (우수)

분자생물학적 분석을 완료하지는 못하였지만, 누구나 시행할수 있지만 아무도 시도하지 않은 whole-specimen mapping이라는 힘든(time consuming & labor intensive) 과정을 통해서, 갑상선암의 에 관여하는 전문가들이 궁금해 하는 데이터를 제시하였음

### 2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (보통)

현재까지 나온 결과로는 남자갑상선암 환자의 경우 좀더 적극적인 치료가 필요하다는 파격적인 결과이지만 n수가 충분치 않다고 생각됨.

### 3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (우수)

구축된 코호트, 특히 solitary PTC의 코호트는 어느기관에서도 가질수 없는 소중한 샘플로 향후 임상적 추적관찰, 분자생물학적 분석의 기초가 될 것이다.

### 4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (보통)

최초 분자생물학적 분석계획의 변동과 그에따른 준비기간, 병리과선생님의 장기연수로 원활히 진행되지 않았음.

### 5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (우수)

내분비내과 상위학술지에 게재되었고, 2014년 국내 갑상선학회에서 최우수연제상을 수상하였음.



## II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체 평가
다발성암이 단일결절암으로 진단되는 빈도를 구하였나?	20	100	mapping이라는 reliable한 방법을 통해 초음파진단의 한계를 구체적인 수치로 제시하였음.
다발성암의 발생과 관련있는 임상적 인자를 발견하였는가?	20	100	남성이 여성보다 3배가량의 위험도로 의미있게 다발성암이 많이 발생함을 보였음.
대상환자의 선정, DNA 추출	20	50	현재 pilot study 진행중임
panel의 제작	20	80	Thyroseq과 TCGA data의 조합으로 mutation panel 제작중임
targeted sequencing	20	80	pilot study 진행중으로 pipeline 구축중임
합계	100점		

## III. 종합의견

### 1. 연구개발결과에 대한 종합의견

금번 연구기간중 구축된 cohort를 바탕으로 차기사업을 진행해야 좀더 가시적인 성과가 있을 듯 함.

### 2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

### 3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

#### IV. 보안성 검토

o 연구책임자의 보안성 검토의견, 연구기관 자체의 보안성 검토결과를 기재함

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

##### 1. 연구책임자의 의견

--

##### 2. 연구기관 자체의 검토결과

--