

**최종보고서**  
**[기관고유연구사업]**

|                          |  |                      |                          |                   |                                     |                     |    |
|--------------------------|--|----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------------|---------------------|----|
| 과제고유번호                   | 1410060-1,<br>1410060-2  | 연구분야<br>(코드)         | 1-5                      | 지원<br>프로그램        | (일반연구)과제                            | 공개가능여부<br>(공개, 비공개) | 공개 |
| 연구사업명                    | 국립암센터 기관고유연구사업   |                      |                          |                   |                                     |                     |    |
| 연구과제명                    | (국문) 자궁내막암의 수술전 림프절 전이 예측 모델 유효성 평가를 위한 다기관 전향적 관찰연구<br>(영문) Multi-center Prospective Observational Study for the validation of Preoperative Low-risk Criteria for Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer |                      |                          |                   |                                     |                     |    |
| 과제책임자                    | 성명   | 강석범                  | 소속                       | 부인암연구과            | 직위                                  | 의사/연구직              |    |
| 세부과제                     | 구분   | 과제명                  |                          |                   | 과제책임자                               |                     |    |
|                          | (1세부)  |                      |                          |                   | 성명                                  | 소속(직위)              | 전공 |
|                          | (2세부)  |                      |                          |                   |                                     |                     |    |
|                          | (3세부)  |                      |                          |                   |                                     |                     |    |
| 총연구기간                    | 2014년1월~2015년12월<br>(총 2년)   | 해당단계<br>참여<br>연구원 수  | 총:18명<br>내부:4명<br>외부:14명 | 해당단계<br>연구개발비     | 연구비50000천원<br>기간: 천원<br>계:50000천원   |                     |    |
|                          |  | 총연구기간<br>참여<br>연구원 수 | 총:18명<br>내부:4명<br>외부:14명 | 총연구개발비            | 연구비100000천원<br>기간: 천원<br>계:100000천원 |                     |    |
| 연구기간 및<br>연구비<br>(단위:천원) | 구분   | 연구기간                 | 계                        | 국립암센<br>터         | 기업부담금                               |                     |    |
|                          | 계  | 2014.1~2015.12       | 100,000                  | 100,000           | 소계                                  | 현금                  | 현물 |
|                          | 제1차  | 2014.1~2014.12       | 50,000                   | 50,000            | 0                                   | 0                   | 0  |
|                          | 제2차  | 2015.1~2015.12       | 50,000                   | 50,000            | 0                                   | 0                   | 0  |
|                          | 제3차  | ~                    |                          |                   |                                     |                     |    |
| 참여기업                     | 참여기업명 :가톨릭의대 서울성모병원, 가톨릭의대 성빈센트병원, 강동경희대학교병원, 국립암센터, 서울대학교병원, 성균관의대 강북삼성병원, 연세대학교 강남세브란스병원, 연세대학교 신촌세브란스병원, 울산의대 서울아산병원, 이화의대 목동병원, 인제대 부산백병원, 조선대학교병원, 차의과대학 강남차병원, 화순전남대학교병원                                 |                      |                          |                   |                                     |                     |    |
| 국제공동연구                   | 상대국명: 해당사항없음   |                      |                          | 상대국 연구기관명: 해당사항없음 |                                     |                     |    |
| 위탁연구                     | 연구기관명: 해당사항없음  |                      |                          | 연구책임자: 해당사항없음     |                                     |                     |    |

요약(연구개발성과를 중심으로 개조식으로 작성하되, 500자 이내로 작성합니다)

각 참여기관에서 림프절 절제술을 시행한 자궁내막암 환자 중 MRI와 CA125 측정을 시행한 환자를 대상으로 MRI 및 CA125 측정결과, 수술 후 병리소견을 조사하여 KGOG 2014 후향적 연구에서 선별된 4개 위험인자로 구성된 저위험군 평가기준의 유효성을 확인한다. MRI 영상의 경우 중앙판독기관의 판독결과와 각 참여기관의 판독결과에 따른 유효성을 각각 확인한다.

2015년 10월 28일

과제책임자 : 강석범 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

|                        |  |                    |                     |                         |                    |                     |    |                         |  |
|------------------------|--|--------------------|---------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|----|-------------------------|--|
| 연구목표<br>(200자 이내)      | <최종목표><br>KGOG-2014 후향연구로 확인된 4개 림프절 전이 위험 인자를 이용한 저위험군 판정 모델의 유효성 확인  |                    |                     |                         |                    |                     |    |                         |  |
|                        | <당해연도목표><br>등재환자군 100% 확보<br>논문발표 및 부가연구   |                    |                     |                         |                    |                     |    |                         |  |
| 연구내용 및 방법<br>(500자 이내) | 각 참여기관에서 림프절 절제술을 시행한 자궁내막암 환자 중 MRI와 CA125 측정을 시행한 환자를 대상으로 MRI 및 CA125 측정결과, 수술 후 병리소견을 조사하여 KGOG 2014 후향적 연구에서 선별된 4개 위험인자로 구성된 저위험군 평가기준의 유효성을 확인한다. MRI 영상의 경우 중앙판독기관의 판독결과와 각 참여기관의 판독결과에 따른 유효성을 각각 확인한다. |                    |                     |                         |                    |                     |    |                         |  |
|                        | <정량적 성과 <sup>1)</sup> >  |                    |                     |                         |                    |                     |    |                         |  |
| 연구개발에 따른<br>성과         | <table border="1"> <tr> <td>SCI 논문 편수<sup>2)</sup></td> <td>IF 합<sup>2)</sup></td> <td>기타 성과<sup>3)</sup></td> </tr> <tr> <td>3편</td> <td>49.1점<br/>(달성도 :409.17%)</td> <td></td> </tr> </table>                 |                    |                     | SCI 논문 편수 <sup>2)</sup> | IF 합 <sup>2)</sup> | 기타 성과 <sup>3)</sup> | 3편 | 49.1점<br>(달성도 :409.17%) |  |
|                        | SCI 논문 편수 <sup>2)</sup>  | IF 합 <sup>2)</sup> | 기타 성과 <sup>3)</sup> |                         |                    |                     |    |                         |  |
| 3편                     | 49.1점<br>(달성도 :409.17%)  |                    |                     |                         |                    |                     |    |                         |  |
| 색인어                    | 국문   | 자궁내막암              | 종양표지자               | CA-125                  |                    |                     |    |                         |  |
|                        |  | 영상진단               | 위험모델                |                         |                    |                     |    |                         |  |
|                        | 영문   | endometrial cancer | tumor marker        | CA-125                  |                    |                     |    |                         |  |
|                        |  | diagnostic imaging | risk model          |                         |                    |                     |    |                         |  |

## < 영문요약문 >

**Title :** Multi-center Prospective Observational Study for the validation of Preoperative Low-risk Criteria for Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer

**Institute :** National Cancer Center

**Project Period :** Jan 01, 2014 ~ Dec 31, 2015

### **Summary :**

To evaluate the efficacy of low risk criteria for lymph node metastasis, that was determined by KGOG-2014 retrospective study, in women with endometrial cancer. Although the prior retrospective study showed promising results, the geographical limitation and retrospective nature of the study encouraged our group to perform international, prospective validation for those low risk group criteria. Thus, Korean Gynecologic Oncology Group initiated this prospective, multi-center observational study to validate our prior prediction model.

**keyword :** endometrial cancer, lymphadenectomy, risk model, surgery

## < 목 차 >

### <요약문>

1. 연구개발과제의 개요
  - 1) 연구의 필요성
  - 2) 연구목표 및 내용
  - 3) 연구사업평가의 착안점 및 척도
  - 4) 연구 추진전략 및 방법
  - 5) 연구의 추진체계
  - 6) 기대효과 및 활용방안
  - 7) 목표달성도 및 성과
2. 국내외 기술개발 현황
3. 연구수행 내용 및 결과
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도
5. 연구결과의 활용계획 등
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적
8. 참여연구원 편성표
9. 기타사항

<별첨> 자체평가의견서

## I. 연구개발과제의 개요

### 1) 연구의 필요성

(1) 자궁내막암은 자궁 체부 중 내벽을 구성하는 자궁내막에서 생기는 암을 말하며, 자궁체부암의 대부분을 차지하고 있다. 서양 여성에서 가장 호발하는 부인과 암이나 동양 여성에서는 상대적으로 자궁경부암에 비해 발생빈도가 낮았으나, 최근 생활습관의 서구화와 함께 점진적으로 증가하는 추세이다. 2009년 발표된 한국중양암등록본부 자료에 의하면 2007년 우리나라의 자궁내막암 발생은 연 평균 1,324건으로 전체 암 발생의 0.8%를 차지한다.

(2) 자궁내막암은 수술적 병기 설정이 반드시 1차 치료로서 선행되는 것이 현재까지의 치료의 표준 원칙이며, 이 때 골반 및 대동맥 주위 림프절 절제술이 병기 설정을 위하여 포함되어야 한다. 이는 National Comprehensive Cancer Network, American Society of Obstetrics and Gynecologists, International Federation of Gynecology and Obstetrics 등 각종 치료 가이드라인에서도 예외 없이 권고되고 있다. [1-3].

(3) 그러나, 최근 2건의 대규모 무작위 임상연구에서 림프절 절제술이 환자 생존을 증가와 연관이 없다는 것이 밝혀지면서 [4, 5], 수술 시 림프절 절제술의 시행 여부를 놓고 논란이 되고 있다. [6, 7].

(4) 이에 본 연구진은 국립암센터에서 자궁내막암으로 수술을 시행한 110명의 환자를 대상으로 MRI 및 CA125를 이용하여 수술 전 림프절 전이의 예측 가능성을 선행연구로 보인바 있다. [8].

5.5 위 선행연구를 토대로 대한부인종양연구회(KGOG)는 6개 진료기관의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행한 결과, MRI와 CA125를 이용하여 360명의 자궁내막암 환자군에서 다변수분석을 통해 다음과 같은 저위험군 판정 기준을 설정하였다.

- A. MRI 상 자궁근육층 침윤이 50% 이내이며
- B. MRI 상 1cm 이상의 림프절 증대 소견이 없고
- C. MRI 상 자궁경부를 포함한 자궁체부의 조직 전이 소견이 없고
- D. 혈청 CA125 < 35 IU/ml

(5) 위 기준의 유효성을 독립적인 180명의 환자군을 대상으로 validation한 결과 1.3%의 위음성율을 보여, 임상적으로 의사결정에 큰 도움이 될 가능성이 있다고 판단하였다. 이에 KGOG는 위 판정기준의 유효성을 확인하기 위한 전향적 관찰연구를 시행하기로 하였다.

### 2) 연구목표 및 내용

(1) 최종목표 :

KGOG-2014 후향연구로 확인된 4개 림프절 전이 위험 인자를 이용한 저위험군 판정 모델의 유효성 확인

(2) 연차별 목표 및 내용

(단위 : 천원)

| 구분          | 목표                            | 내용 및 범위                       | 연구비    |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| 1차년도 (2014) | 등재 환자군 75% 확보                 | 등재 환자군 75% 확보                 | 50,000 |
| 2차년도 (2015) | 등재 환자군 100% 확보<br>논문발표 및 부가연구 | 등재 환자군 100% 확보<br>논문발표 및 부가연구 | 50,000 |

(3) 임상시험예정현황(\*해당과제와 관련된 임상시험이 예정된 경우 이를 기재함)

| 임상시험단계  | 임상시험 내용  | IRB 승인여부 <sup>1)</sup> | IRB 승인날짜 <sup>2)</sup> | IRB 프로토콜번호    |
|---------|--|------------------------|------------------------|---------------|
| 전향적관찰연구 | 후향연구(KGOG-2014)로 만들어진 자궁내막암 림프절 전이 저위험군 예측모델의 유효성 평가 | Y                      | 2012-02-08             | NCCNCS-11-534 |

주1) IRB승인여부 : Y, N 중 택 1

주2) IRB 승인예정인 경우 예정날짜 기입

### 3) 연구사업평가의 착안점 및 척도

| 구분          | 세부연구목표         | 가중치(%) | 평가의 착안점 및 척도        |
|-------------|----------------|--------|---------------------|
| 1차년도 (2014) | 등재 환자군 75% 확보  | 100%   | 등재 환자군 75% 확보 성공여부  |
|             |                |        |                     |
| 2차년도 (2015) | 등재 환자군 100% 확보 | 50%    | 등재 환자군 100% 확보 성공여부 |
|             | 논문발표 및 부가연구    | 50%    | 논문발표 및 부가연구 완료여부    |

#### 4) 연구사업의 추진전략 및 방법

##### (1) 임상시험 계획 및 방법

###### 1) 피험자의 등재

각 참여기관은 당해 기관에서 자궁내막암 진단으로 림프절 절제수술을 시행한 모든 환자들을 대상으로 등재 기준 해당 여부를 확인하고, 개인정보 보호를 위해 연구를 위한 정보 제공 동의서를 획득하여야 한다. 등록 후 각 기관의 연구 책임자는 피험자의 정보를 KGOG 사무국에 알려야 한다. 는 메달 해당 월의 선별대상 환자 및 연구대상 환자의 수 및 기타 자료를 확인할 수 있다.

###### 2) 수술 전 검사

1. CA125의 측정: 본 연구에서는 CA125의 중앙 측정(centralized assay)을 시행하지 않으며 개별기관의 측정치를 인정한다. 단, 참여기관에서는 해당 기관에서 사용하는 측정방법과 키트, 참고치를 제출하여야 한다.

2. MRI의 측정 및 개별기관/중앙 관독: 본 연구는 참여기관의 장비 및 측정 방법에 대하여 관여하지 않으나, 참여기관에서는 해당 기관에서 사용하는 측정장비 및 검사의 질 평가에 필요하다고 판단되는 정보들 (예: 기기 제조사, 조영제 사용원칙 등)을 보고하여야 한다. 본 연구에서는 개별 참여기관의 관독정보와 중앙 관독에 의한 정보 두 가지 모두를 이용하여 저위험군 평가기준의 유효성을 평가한다. 따라서, 각 참여기관에서는 평가에 필요한 진단내용 (자궁체부 외 전이 여부, 자궁근층 침범 깊이, 1 cm 이상의 증대된 림프절 유무 등)을 보고하여야 하며, interobserver variability의 추측을 위해 환자 개인정보가 삭제된 DICOM 포맷의 이미지 파일을 제출할 수 있는 병원에서 이미지 파일을 제출하도록 한다. 중앙 관독을 위한 자료를 제출하는 것이 불가능하거나 허가되지 않은 참여기관도 본 연구에 참여가 가능하다. 이는 연구 참여 시점에서 결정되어야 하며, 해당 기관에 대하여는 영상자료 제출의 의무를 면한다. 본 연구 대상환자의 MRI는 개별 참여기관의 관독과는 별도로 중앙 분석기관(서울아산병원)에서 관독되게 되며, 사전에 결정된 부인중앙 분야의 5년 이상의 경험이 있는 방사선과 전문의가 중앙관독의 진행을 책임지게 된다. 관독은 2명의 방사선과 전문의에 의해서 맹검 (blinding) 처리 하에 시행된다. 2명의 방사선과 전문의의 관독이 일치하지 않을 경우 진행책임자가 결정하게 된다. 참여기관 환자의 MRI 영상이 참여기관 이외의 의료기관에서 시행되었을 경우 해당 참여기관에서 필요한 정보를 관독할 수 있다고 판단한 경우 환자를 등재 가능하다. 이 때 중앙 관독기관은 MRI 영상의 질을 평가하여 연구적합 여부를 결정하고 연구책임자에게 통보하여야 하며, 영상의 질이 적합하지 않다고 판단된 경우 연구책임자는 대상 환자의 등재를 취소할 수 있다.

3. 병리적 검사: 병리적 검사의 경우 중앙 관독을 시행하지 않으며 해당 기관의 관독을 수용한다. 본 연구의 대상 등재 시 반드시 수술 전 조직검사 결과를 이용해야 하며, 수술 후 조직검사결과에 영향을 받지 않는다. (예: 수술 후 sarcoma가 진단되어도 수술 전 검사가 endometrioid이면 연구에 포함된다.) 수술 전 조직검사의 경우 큐넷을 이용한 소파술, 피펫(Pipelle)을 이용한 샘플링 또는 자궁내시경을 이용한 생검자료가 모두 허용되나, brush를 이용한 cytology 결과는 인정하지 않는다. Grade는 endometrioid type일 경우에만 관정을 기록하되, 타 조직형의 경우는 기록하지 않는다. Endometrioid type의 grade가 판정되지 않은 경우에는 해당 기관의 중재 기록자는 판정의사에게 문의하여야 하며, 판정이 불가능한 경우 사유를 기록하여야 한다. Grade 판정

이 불가능한 경우나 연구책임자가 필요하다고 판단할 경우 타 기관 전문의의 자문을 구할 수 있다.

###### 4) 수술적 치료 및 림프절 절제술

본 연구는 해당기관에서 시행되는 수술적 치료에 대한 일체의 제한을 하지 않으며, 개별 참여기관의 담당의는 개별 기관 혹은 개인의 치료원칙에 의하여 수술을 시행하게 된다. 본 연구 참여기관은 각 참여기관 및 참여연구자의 치료원칙과 경험에 따라서 선택적 대동맥주위림프절 절제술(selective paraaortic lymphadenectomy)군과 routine 대동맥주위 림프절 절제술군 중 한 군을 선택하여 참여하여야 한다. 동일 참여기관의 참여연구자 사이 치료원칙이 다를 경우 개별적으로 각 군을 선택하여 참여할 수 있다. 수술 경로(route)는 개복수술, 복강경 수술 및 로봇 수술을 모두 허용한다. Gynecologic Oncology Group (GOG)의 surgical manual에 근거하여 대동맥주위림프절 절제를 권장하나, 강제하지는 않는다. 림프절 절제술 시행에 있어서 Chan et al. (2007) 등의 후향적 연구에 근거하여 최소 10개 이상의 림프절을 적출하는 것을 권장하나, 강제하지는 않는다. 대동맥주위림프절 절제는 GOG surgical manual에 근거하여, inferior mesenteric artery 하부까지 시행하는 것을 권장하나 강제하지는 않는다. 절제한 림프절은 골반(pelvic) 및 대동맥주위(paraaortic)의 두 군으로 분류하며, L4-5 이하 common iliac 림프절은 골반림프절로 분류한다.

###### 5) 연구 진행 절차

1. 환자 파악 및 등재: 해당기관의 실무자는 해당기관에서 연구기간 내에 자궁내막암으로 진단되어 일차적 수술 치료를 시행한 모든 환자에서 등재가능 여부를 확인한 후, 동의서를 취득하여야 한다.

2. 중재 정보 및 영상 자료의 전송: 해당기관의 실무자는 선별 기록과 함께 등재 환자의 중재보고서를 매월 연구진행기관에 전송하여야 한다. 연구책임자는 연구진행 기간 도중 audit을 시행할 수 있다.

3. 자료 분석: 자료 분석은 매달 15일에 이전 달까지 취합된 자료를 바탕으로 시행되며 이 때마다 연구의 조기종료 여부를 판단한다. 연구가 조기종료 되면 연구책임자는 즉시 KGOG에 보고하며 각 참여기관의 연구책임자를 통해 IRB에 종료를 보고한다. 취합된 자료 중 영상자료는 중앙관독기관의 책임자에게 바로 전송되며 관독책임자는 관독결과를 다시 연구진행기관에 통보하게 된다. 매달 10일까지 이전 달까지 전송되어 관독된 결과가 보고되어야 한다.

4. 추적관찰: 연구책임자는 각 참여기관에 취합된 자료와는 별도로 수술종료 2년까지 재발여부에 대하여 문의할 수 있다.

###### 6) 연구 종료 기준

본 연구는, “상기한 저위험군 기준을 적용할 때 10%의 림프절 전이율 가정에 따라 계산된 negative posttest probability가 허용할 수 있는 최대치인 3%보다 크다”라는 가설에 대하여, 5%의 type I error 및 20%의 type II error의 일측 검정을 시행할 경우, 3% 이상의 차이를 검출할 수 있도록 설계되었으며, 이에 따라 257명의 저위험군에 해당하는 대상환자가 필요할 것으로 예상된다. (선행연구를 미루어 볼 때, 상기한 저위험군 기준 적용 시 전체 자궁내막암 환자군 50%가 저위험군일 것으로 예상된다). 본 연구는 조기종료원칙(early stopping rule)을 적용하여 연구가 조기에 종료될 수 있도록 설계되었다. 본 연구는 다음 시점에서 2회의 중간평가를 하여, 조기 종료를 결정한다. 해당 시점에서, 단순 계산된 false negative rate의 95% confidence

interval의 lower margin이 3%보다 큰 경우 연구를 종료하고 본 연구의 가설을 기각한다.

- 1) 116명의 유효 환자가 등록된 시점에서 8명 이상이 false negative로 판정되었을 경우
- 2) 208명의 유효 환자가 등록된 시점에서 12명 이상이 false negative로 판정되었을 경우

또한, 해당 시점에서 10%의 pretest probability를 가정한 Bayes' theorem을 이용하여 posttest probability를 계산하였을 때, posttest probability가 3% 미만이고 동시에 이의 95% confidence interval의 upper margin이 6%를 넘지 않을 경우 연구를 종료하고 본 연구의 가설을 채택한다.

#### 7) 유효성 평가

1. 유효성 평가 변수: 유효성 평가를 위해 KGOG-2014 예측모델을 이용하여 판정한 림프절 전이 저위험군에서 pretest probability가 10%로 가정하였을 때 Bayes' theorem을 이용하여 계산된 negative posttest probability가 3%보다 작고, 그 95% 신뢰구간이 6% 이내일 경우에 경우 모델의 유용성을 인정하기로 한다.

2. 유효성 평가방법: 유효성 평가를 위한 reference standard로서 위에 기술한 수술적 림프절 절제술의 병리 진단 결과를 이용한다. 위에 기술한 posttest probability의 계산은 제15항에 기술되어 있다. 본 연구의 유효성 평가는 수술적 림프절 절제술을 시행한 환자를 대상으로 평가하도록 한다.

#### 8) 데이터 베이스 구축 과정

각 연구기관은 수집된 증례기록지(CRF)의 내용을 해당 기일 내에 CRF에 작성한다. 개인을 식별할 수 있는 모든 식별자 (이름, 주민등록번호, 주소, 전화번호, 병록번호)는 기록하지 않으며 이름의 이니셜 및 일련번호만을 기재한다. 병록번호는 CRF에 등재하지 않으나, 각 기관의 연구자가 필요한 경우 일련번호와 대조를 할 수 있도록 하되, 이를 KGOG나 연구책임자에게 전달하지 않는다. KGOG는 정기적인 모니터링을 통해 작성된 CRF 내용을 확인하고 누락된 정보, 잘못 기록된 정보 등을 파악한 다음 해당 기관에 QUERY를 발송하여 수 정보완 하도록 한다. 이런 과정으로 구축된 데이터베이스에 대해 KGOG는 타당성 확인을 위한 컴퓨터 작업을 시행하고 확인된 오류를 수정한 다음 최종적인 데이터 베이스를 통계적 분석에 이용하게 된다.

#### 9) 피험자 동의, 윤리적 검토 및 법규의 고려

본 시험은 의약품 임상시험 관리기준(식품의약품안전청 고시 제 2008-39호)과 헬싱키 선언문은 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008 및 ICH GCP기준에 따라 실시된다. 환자들이 연구 참가에 동의하기 전, 모든 환자들에게 "피험자를 위한 설명문"의 형태로 충분한 정보를 제공하여야 한다. 환자들에게 임상연구 절차에 대하여 알려 주어야 하고, 연구목적에 관한 적절한 정보를 제공하여야 한다. 이 문서는 IRB의 승인을 얻기 위해 연구계획서와 함께 제출되어야 하며, 연구 시작 전 IRB 승인을 얻어야 한다. 시험자는 각 피험자의 자료 취합 전 피험자로부터 반드시 문서동의를 받아야 한다. 동의는 동의서 양식에 피험자 본인의 서명과 날짜를 기입함으로써 문서화된다. 의학연구윤리심의위원회(IRB)는 모든 법적 규정에 따라 운영되어야 한다. IRB에 대한 별도의 규정이 KGCP에 명시되어 있다. 시험자는 IRB로부터 임상시험에 대한 심사, 승인을 얻을 책임이 있다. 국내법에 따라 시험자는, IRB로부터 연구계획서에 대한 승인을 받은 이후 발생하는 모든 중요한 변화에 대해 승인을 얻을 책임이 있다. 최초 허가된 계획서에 중대한 변경사항이 있는 경우 IRB로부터 승인을 얻어야 한다. 시험자는 시험의 종료 시 이를 IRB에 알려야 한다. 임상시험 관련 문서에는 모든 증례기록지, 자료수정기록, 작업기록, 근원서류, 모니터 기록과 약속 schedule, 임상시험 의뢰자-시험자간의 서신교환과

규정문서 등이 포함 된다. (예: 시험자가 서명한 임상시험 계획서와 그 개정판, IRB관련 서신, 허가관련 서류, 허가/서명된 피험자의 동의서) 근원서류는 모든 관찰기록과 임상활동에 관한 기록, 임상시험의 평가와 계구성에 필요한 모든 보고서와 기록을 포함한다. 따라서 근원서류에는 병리검사실 보고서, 피험자에 의한 기록, 피험자의 progress note, 병원 기록지 또는 약국의 기록, 그 이외에 임상시험 계획서에 근거하여 실시된 모든 처치에 대한 기록 또는 이와 유사한 기록이 모두 포함되며, 다른 자료도 포함될 수 있다. 어떤 정보가 기록자의 증례기록지에 직접 기록되는 경우, 이것도 근원서류에 포함될 수 있다. 증례기록지가 계획서에 지정된 임상시험책임자 또는 담당자 이외의 사람, 또는 책임자의 직접적인 지휘하에 있지 않은 사람에 의해 기록될 경우, 각각의 기록이 입력된 날짜와 기록자의 서명을 증례기록지에 반드시 명시하여야 한다. 정부기관의 규정과 기준에 의하면 임상시험 수행에 관련된 모든 문서는 시험자/실시 기관의 장과 의뢰자가 반드시 보관하도록 되어 있다. 이러한 문서들은 임상시험이 종료 후로부터 최저 5년간 보관해야 한다. 시험자/실시기관의 장은 임상시험 관련 문서를 폐기하기 전에 의뢰자에게 연락해야 한다. 의뢰자는 더 이상 자료의 보존이 필요 없다고 판단한 경우 시험자에게 이를 문서로 알려 준다.

## 5) 연구사업의 추진체계

### 주관기관: 대한부인종양연구회 (Korean Gynecologic Oncology Group)

#### 1. 실시 기관 명 및 주소 (가나다 순)

|    |                |            |                         |
|----|----------------|------------|-------------------------|
| 1  | 가톨릭의대 서울성모병원   | 서울시        | 서초구 반포동 505             |
| 2  | 가톨릭의대 성빈센트병원   | 경기도        | 수원시 팔달구 지동93            |
| 3  | 강동경희대학교병원      | 서울시        | 강동구 상일동 149             |
| 4  | <b>국립암센터</b>   | <b>경기도</b> | <b>고양시 일산구 마두1동 809</b> |
| 5  | 서울대학교병원        | 서울시        | 종로구 연건동 28              |
| 6  | 성균관대의대 강북삼성병원  | 서울시        | 종로구 평동 108              |
| 7  | 연세대학교 강남세브란스병원 | 서울시        | 강남구 도곡동 146-92          |
| 8  | 연세대학교 신촌세브란스병원 | 서울시        | 서대문구 신촌동 134            |
| 9  | 울산의대 서울아산병원    | 서울시        | 송파구 풍납2동 388-1          |
| 10 | 이화대의대 목동병원     | 서울시        | 양천구 목동 911-1            |
| 11 | 인제대 부산백병원      | 부산시        | 부산진구 계곡동 633-165        |
| 12 | 조선대학교병원        | 광주시        | 동구 서석동 588              |
| 13 | 차의과학대 강남차병원    | 서울시        | 강남구 역삼1동 650-9          |
| 14 | 화산전남대학교병원      | 전라남도       | 화순군 화순읍 서양로 322         |

#### 1) 주관 연구 책임자: 강 석 범 (국립암센터)

#### 2) 기관별 연구 책임자

|                |                |                |                |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 박종섭1)<br>강순범5) | 박동춘2)<br>최중섭6) | 이종민3)<br>김재훈7) | 강석범4)<br>김성훈8) |
|----------------|----------------|----------------|----------------|

남주현9) 김승철10) 김기태11) 한세준12)  
 성석주13) 김석모14)

## 6) 기대효과 및 활용방안

본 연구의 결과로 자궁내막암의 수술적 치료에 새로운 가이드라인을 제시할 수 있을 것으로 예상되며, 불필요한 림프절 절제술의 생략으로 국민의료비 감소 및 환자의 삶의 질 향상에 이바지 할 수 있을 것으로 전망됨.

## 7) 목표달성도 및 성과

|   | 2015년도 연구목표 (또는 최종연구목표) | 달성여부 | 달성도(%) | 비고                                      |
|---|-------------------------|------|--------|---|
| 1 | 등재환자군 100% 확보           | 달성   | 100%   |   |
| 2 | 초록 발표                   | 달성   | 100%   | 2015 SGO에서 late breaking session으로 구연발표 |
| 3 | 논문 작성                   | 달성   | 100%   | 자료 분석 및 논문 작성 완료                        |

<논문연구성과 현황>

|   | 논문제목   | SCI/SCIE | Impact Factor | Paper 발간일 | Online 발간일 | grant   | 기타        |
|---|--|----------|---------------|-----------|------------|---------|-----------|
| 1 | Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: do we have enough evidence?   | SCI      | 45.217        | 2015, Jul | 2015, May  | none    | editorial |
| 2 | Lymph node status did not significantly improve the predictability of survival in patients with clinically early-stage endometrial cancer        | SCIE     | 1.958         | 2014, Oct |            | 1210200 |           |
| 3 | A Web-based nomogram predicting para-aortic nodal metastasis in incompletely staged patients with endometrial cancer: a Korean Multicenter Study | SCIE     | 1.958         | 2014, Mar |            | 1210200 |           |

## 2. 국내의 기술개발 현황

현재 자궁내막암에서 림프절 전이 위험도를 평가하여 저위험군에서 환자에게 경제적, 신체적 부담이 큰 림프절 절제술을 시행하지 않는 것이 세계적 추세임.

현재 ESMO(European Society of Medical Oncology) 및 French society에서 이를 가이드라인으로 인정하고 있으며 2015년 SGO(Society of Gynecologic Oncologists)에서도 이를 가이드라인 상에서 인정하고 있음.

본 연구와 같이 MRI 및 serum biomarker를 이용한 연구결과는 아직까지 대규모로 연구된 결과가 나오지 않고 있음.

한편, 위험군 평가와 상관없이 감시림프절생검을 이용하여 systemic lymphadenectomy를 모든 환자에게 시행하는 것을 피하려는 연구결과도 점차 발표가 늘어나고 있음

## 3. 연구수행 내용 및 결과

임상시험 명칭 및 단계

자궁내막암의 수술전 림프절 전이 예측 모델 유효성 평가를 위한 다기관 전향적 관찰연구 (Multi-center Prospective Observational Study for the validation of Preoperative Low-risk Criteria for Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer)

참여기관 (국내 총 14 개 기관 참여)

가톨릭의대 서울성모병원1) 가톨릭의대 성빈센트병원2) 강동경희대학교병원3)  
 국립암센터4) 서울대학교병원5) 성균관의대 강북삼성병원6)  
 연세대학교 강남세브란스병원7) 연세대학교 신촌세브란스병원8) 울산의대 서울아산병원9)  
 이화의대 목동병원10) 인제대 부산백병원11) 조선대학교병원12)  
 차의과학대 강남차병원13) 화순전남대학교병원14)

연구 목적: KGOG의 후향연구로 확인된 4개 인자 저위험군 판정 모델의 유효성 확인

선정/제외 기준

1. 선정조건

- 1.1 수술 전 조직검사를 통하여 자궁내막암 진단을 받은 환자
- 1.2 수술 전 시행한 MRI 및 CA125 결과가 있는 환자
- 1.3 수술 시 림프절제술을 시행한 환자

1.4 본 연구에 필요한 정보제공에 대한 동의(informed consent)를 얻은 환자

## 2. 제외조건

2.2 수술 전 조직검사서서 편평상피세포 조직형 및 자궁육종이 진단되었을 경우

### 평가 기준

KGOG의 6개 기관 선행연구에서 선별된 4개의 위험인자 (MRI 상 자궁근층 50% 이상 침윤, MRI 상 자궁경부를 포함한 자궁체부 외 전이 소견, MRI 상 1cm 이상의 림프절 증대 소견, 혈청 CA125 > 35 IU/ml) 가 모두 음성인 환자들의 경우 림프절 전이 저위험군(low-risk group)으로 분류한 후 수술기록을 비교하여 실제 림프절 전이 확률을 확인. 확인된 저위험군에서의 10% 림프절 양성률 가정 시 negative posttest probability를 계산하여 3% 이내일 경우 위 모델의 유효성을 인정하기로 함.

### 통계적 고찰

KGOG-2014 예측모델을 이용하여 판정한 림프절 전이저위험군에서 림프절 전이율을 10%로 가정하였을 때의 negative posttest probability가 3%보다 작을 경우 모델의 유용성을 인정하기로 함. 5%의 type I error 및 20%의 type II error의 일측 검정을 시행할 경우, 257명의 대상환자가 필요할 것으로 생각됨. 본 연구에서는 early stopping rule이 적용될 것임.

### 연구 결과

피험자 모집 기간 2012.1~2014.12

참여기관 및 국가:

20개 병원 / 3개국 (한국/일본/중국)

피험자 등록 수 : 전체 537명

유효 피험자 수 : 529명

전체 피험자 중 림프절 전이 양성 환자 수 : 53명 (10%)

KGOG 저위험군 판정 기준에 의하여 저위험군으로 판정된 환자 수 : 272명 (51.4%)

KGOG 저위험군 중 림프절 전이 양성 환자 수 : 8명 (2.9%)

비 KGOG 저위험군 중 림프절 전이 양성 환자 수 : 45명 (17.5%)

KGOG 저위험군 판정 기준의 진단 정확도 평가

- 민감도: 84.9%
- 특이도: 55.5%
- Negative predictive value 97.1% (95% Confidence Interval 94.3-98.7)
- Diagnostic odds ratio : 7.0

## 4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도

현재 자궁내막암에서 림프절 전이 위험성을 평가하여 저위험군에서 림프절절제술을 생략하는 것이 세계적인 추세임. 그러나, 수술전 검사 결과로부터 림프절 전이 위험성을 정확하게 평가할 수 있는 방법에 대한 지식이 부족한 상태임.

본 연구결과는 지난 2012년 journal of clinical oncology에 발표된 본 연구진의 저위험군 평가기준을 체계적, 전향적으로 확인한 결과로 향후 자궁내막암 수술 치료에 크게 도움이 될 것으로 평가됨. 이에 본 연구의 예비 분석결과가 2015년 미국 부인종양학회의 연례학술대회에 late breaking session에 초청 발표되어 큰 관심을 모은 바 있음.

## 5. 연구결과의 활용계획 등

현재 자궁내막암에서 림프절 전이 위험성을 평가하여 저위험군에서 림프절절제술을 생략하는 것이 세계적인 추세이므로 본 연구결과를 임상에 적용시킬 수 있도록 가이드라인에 반영하기 위한 노력을 계속할 것임. 또한, 본 연구결과를 바탕으로 추후 생존 결과 연구를 계획하여 새로운 표준치료를 수립할 수 있도록 노력할 것임.

## 6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

없음

## 7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

|   | 논문제목   | SCI/SCIE | Impact Factor | Paper 발간일 | Online 발간일 | grant   | 기타        |
|---|--|----------|---------------|-----------|------------|---------|-----------|
| 1 | Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: do we have enough evidence?   | SCI      | 45.217        | 2015, Jul | 2015, May  | none    | editorial |
| 2 | Lymph node status did not significantly improve the predictability of survival in patients with clinically early-stage endometrial cancer        | SCIE     | 1.958         | 2014, Oct |            | 1210200 |           |
| 3 | A Web-based nomogram predicting para-aortic nodal metastasis in incompletely staged patients with endometrial cancer: a Korean Multicenter Study | SCIE     | 1.958         | 2014, Mar |            | 1210200 |           |

## 8. 참여연구원 편성표

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

## 9. 기타사항

없음

<별첨작성 양식>

[별첨]

### 자체평가의견서

#### 1. 과제 현황

|                     |   | 과제번호           | 1410060-1, 1410060-2 |       |                |
|---------------------|---|----------------|----------------------|-------|----------------|
| 사업구분                | 기관고유연구사업  |                |                      |       |                |
| 연구분야                | 1-5   |                |                      |       |                |
| 사업명                 | 기관고유연구사업  |                |                      | 과제구분  | 국립암센터<br>자궁암센터 |
| 총괄과제                | 자궁내막암의 수술전 림프절 전이 예측 모델 유효성 평가를 위한 다기관 전향적 관찰연구   | 총괄책임자          | 강석범                  |       |                |
| 과제명                 | 자궁내막암의 수술전 림프절 전이 예측 모델 유효성 평가를 위한 다기관 전향적 관찰연구   | 과제유형           | 응용                   |       |                |
| 연구기관                | 국립암센터   |                |                      | 연구책임자 | 강석범            |
| 연구기간<br>연구비<br>(천원) | 연차  | 기간             | 연구비                  | 민간    | 계              |
|                     | 1차년도  | 2014.1~2014.12 | 50,000천원             |       | 50,000천원       |
|                     | 2차년도  | 2015.1~2015.12 | 50,000천원             |       | 50,000천원       |
|                     | 3차년도  |                |                      |       |                |
|                     | 계   | 2014.1~2015.12 | 100,000천원            |       | 100,000천원      |
| 참여기업                | 가톨릭의대 서울성모병원, 가톨릭의대 성빈센트병원, 강동경희대학교병원, 국립암센터, 서울대학교병원, 성균관의대 강북삼성병원, 연세대학교 강남세브란스병원, 연세대학교 신촌세브란스병원, 울산의대 서울아산병원, 이화의대 목동병원, 인제대 부산백병원, 조선대학교병원, 차의과학대 강남차병원, 화순전남대학교병원 |                |                      |       |                |
| 상대국                 | 해당사항없음  | 상대국연구기관        | 해당사항없음               |       |                |

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2015. 10. 28

3. 평가자(과제책임자) :

| 소속     | 직위     | 성명  |
|--------|--------|-----|
| 부인암연구과 | 의사/연구직 | 강석범 |

4. 평가자(과제책임자) 확인 :

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

| 확약 |
|----|
|    |