

<붙임 4>

## 기관고유연구사업 결과 보고

결 재	과제책임자	과 장	부 장

※ 협조 :

- 사업단 소속 연구직의 경우 국가암관리사업단장
- 연구(의사직), 의사직, 의학물리학직의 경우 소속 센터장

본인이 수행한 2009 ~2010 년도 기관고유연구사업 과제 연구결과를  
붙임과 같이 보고합니다.

과제명	국소진행된 자궁경부암환자에서 종양저산소표지자발현에 따른 대동맥림프절의 예방적 입체조형 방사선치료효과에 관한 제 2상 임상시험
과제책임자 (소속, 성명)	자궁암연구과 김주영
총연구비	90,000천원 (2009년:45,000, 2010년:45,000)
총연구기간	2009년 1월 1일 ~2010년 12월 31일

붙임 : 기관고유연구사업 최종보고서 1부

2010년 12월 30 일

과제책임자 김 주 영

## 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
  
- 인쇄
  - A4용지에 본문 글자 크기는 10 point(표, 그림, 제목 제외)로 인쇄
  - 본 서식 중 좌상단의 편집순서 네모상자와 서식내 표로된 안내문 등 필요하지 않은 내용은 모두 제외
  - [편집순서 4 : 요약문(한글)]을 1페이지로 시작하여야 하며, [편집순서 3 : 목차]에는 정확한 페이지수를 기재하여야 함
  - 반드시 좌절을 하여야 함

## 기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호 : 091024 )

### 연구과제명

국소진행된 자궁경부암환자에서 종양저산소표지자발현에 따른 대동맥 림프절의 예방적 입체조형 방사선치료효과에 관한 제 2상 임상시험

### 연구과제명

Phase II randomized clinical trial on the prophylactic irradiation of para-aortic lymph node area based on the tumor hypoxia surrogate marker for the patients with locally advanced uterine cervical cancer

과제책임자 : 김 주 영

국 립 암 셴 터

국 소 진  
행 된 자  
공 경 부  
암 환 자  
에서 종  
양 저 산  
소 표 지  
자 발 현  
에 따른  
대 동 맥  
림 프 절  
의 예방  
적 입체  
조형 방  
사 선 치  
료 효 과  
에 관한  
제 2상  
임 상 시  
험  
국 립 암  
센 터

1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 최종보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.

# 제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “국소진행된 자궁경부암환자에서 종양저산소표지자발현에 따른 대동맥림프절의 예방적 입체조형 방사선치료효과에 관한 제 2상 임상시험” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2010. 12 . 30

국 립 암 센터

과 제 책 임 자 : 김 주 영

연 구 원 : 이 수 경

” : 배 주 언

제1세부과제명(과제책임자) : 없음

제2세부과제명(과제책임자) : 없음

·  
·  
·

참여기업명 : 없음

# 목 차

## < 요약 문 >

(한글) 국소진행된 자궁경부암환자에서 종양저산소표지자발현에 따른 대동맥림프절의 예방적 입체조형 방사선치료효과에 관한 제 2상 임상시험

(영문) Phase II randomized clinical trial on the prophylactic irradiation of para-aortic lymph node area based on the tumor hypoxia surrogate marker for the patients with locally advanced uterine cervical cancer

1. 연구의 최종목표	-----	6
2. 연구의 내용 및 결과	-----	6
3. 연구결과 고찰 및 결론	-----	14
4. 연구성과 및 목표달성도	-----	19
5. 연구결과의 활용계획	-----	22
6. 참고문헌	-----	23
7. 첨부서류	-----	25

## < 요약 문 >

연구분야(코드)	임상연구 (C-4)	과제번호	0910240
과제명	국소진행된 자궁경부암환자에서 종양저산소표지자발현에 따른 대동맥림프절의 예방적 입체조형 방사선치료효과에 관한 제 2상 임상시험 II		
연구기간/연구비 (천원)	합계	2009년 1월 1일 ~ 2010년 12월 31일	100,000
	1차년도	2009년 1월 1일 ~ 2009년 12월 31일	45,000
	2차년도	2010년 1월 1일 ~ 2010년 12월 31일	55,000
	3차년도	년 월 일 ~ 년 월 일	
과제책임자	성명	김주영	주민등록번호
	전화번호	031-920-1724	전자우편
		jooyoungcasa@ncc.re.kr	
색인단어	국문	자궁경부암, 대동맥림프절, 예방적 입체조형 방사선치료, 저산소표지자	
	영문	Uterine cervical cancer, Para-aortic lymph node, Prophylactic conformal radiotherapy, Hypoxia marker	

### ◆ 연구목표

#### <최종목표>

- 국소적으로 완치가가능성이 높은 자궁경부암환자들을 대상으로 예방적 대동맥림프절의 방사선치료가 대동맥 림프 절에서의 재발 및 그 외 원격전이를 줄이고 무병생존율을 증가시킬 수 있는가를 연구하고자 함.
- 이러한 예방적 치료의 성과가 종양 저산소증의 정도가 높은 환자군에서 극대화 될 수 있는가를 연구하고자 함. 즉, 저산소증 표지자를 기준으로 이러한 치료를 시행할 수 있는 환자군을 선별할 수 있는 가를 연구하고자 함.
- 이러한 치료방법이 전체 생존율에 주는 영향, 만성부작용 및 환자의 삶의 질에 끼치는 영향을 연구하고자 함.

#### <당해년도 목표>

- 연속적 프로토콜 임상 연구 수행
- 임상자료 결과 중간 분석
- 면역염색 연구 수행
- 논문작성

### ◆ 연구내용 및 방법

#### 가. 연차별 연구내용 및 방법

##### ○ 제1차년도(2009년):

- 연속적 프로토콜 임상 연구 수행: 환자등록과 관리. CA9 양성 환자들의 등재 완료. 전산화 시스템을 이용한 활발한 환자 등재.
- 결과분석을 위한 데이터베이스 완료.
- 참여기관에 대한 Q/A audit 실시 및 참여기관들과의 소 세미나 개최.
- 면역염색 연구 시작: 환자의 종양조직에서 CA9 외에 보조적 저산소 표지자로 알려져 있는 세포단백질들에 대한 면역염색을 시작함.

##### ○ 제2차년도(2010년):

- 연속적 프로토콜 임상 연구 수행: 전산화된 등록 시스템을 이용하여 공동연구기관으로부터의 보다 활발한 환자등록과 관리.
- CA9 음성 환자들의 등재 계속함.
- 임상자료 결과 중간 분석: CA9 양성 환자군 마지막 환자의 치료 종료 1년째에 실시.
- 면역염색 연구 계속 수행함.
- 논문작성을 위한 참여기관들과의 회의.

**나. 연구내용 및 방법**

- 조직학적으로 확진된 (편평상피암, 선암, 혼합형) 자궁경부암이면서 PET/CT 와 MRI 상 대동맥림프절전이 없는 환자를 대상으로 FIGO stage IB1 with pelvic lymph node metastasis, IB2, IIA(≥4cm in tumor size, or pelvic LN metastasis), IIB, IIIA, IIIB with unilateral pelvic side wall extension and IVA 이며, CA9 염색 후 다음 두 군으로 무작위 배정 (Stratification by : FIGO Stage and Pelvic Lymph node Status)
- CA9 양성 : (Pelvic radiotherapy + Weekly Cisplatin) or (EFI + Weekly Cisplatin)
- CA9 음성 : (Pelvic radiotherapy + Weekly Cisplatin) or (EFI + Weekly Cisplatin)

\* EFI : Extended-Field Irradiation, i.e., para-aortic+pelvic irradiation  
 \* CA9 : Carbonic Anhydrase IX

**◆ 연구성과**

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)
SCI 논문 편수	2	100%
IF 합	2.713	
기타 성과		

1) 총연구기간내 목표 연구성과로 기 제출한 값

-정성적 성과

- ① NCI Clinicaltrial ([https://register.clinicaltrials.gov./](https://register.clinicaltrials.gov/)) 에 프로토콜을 등록함.
- ② 2010년 12월 현재 모두 124 명이 등록되었고 CA9 양성군의 등록율은 110% (88/78), 음성군의 등록율은 16.6% (38/222)임.
- ③ 면역염색 연구 시작: 환자의 종양조직에서 CA9 외에 보조적 저산소 표지자로 알려져 있는 세포단백질들에 대한 면역염색을 시작함 (HIF 1-α, VEGF, HIF 2-α, Thrombospondin-1)
- ④ 결과분석을 위한 데이터베이스 완료.

**◆ 참여연구원  
(최종연도 참여인원)**

성 명

김주영, 이수경, 배주연

주민등록번호

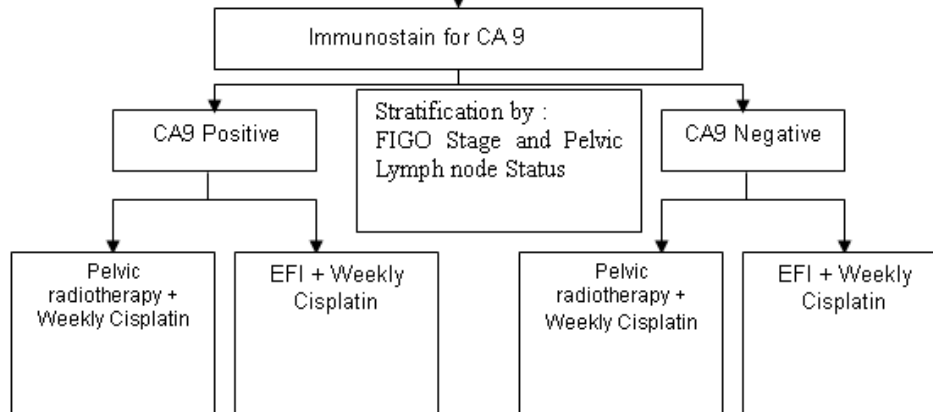


※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

## Project Summary

<b>Title of Project</b>	Phase II randomized clinical trial on the prophylactic irradiation of para-aortic lymph node area based on the tumor hypoxia surrogate marker for the patients with locally advanced uterine cervical cancer II
<b>Key Words</b>	Uterine cervical cancer, Para-aortic lymph node, Prophylactic conformal radiotherapy, Hypoxia marker
<b>Project Leader</b>	Joo-Young Kim
<b>Associated Company</b>	None
<p><b>◆ Objectives of Study</b></p> <p>&lt;Primary objectives&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- To evaluate the efficacy of the Extended-Field Irradiation (EFI: whole pelvis+ para-aortic lymph node irradiation) on the recurrence in para-aortic lymph node (PAN) and the disease-free survival (DFS) of the patients with locally advanced uterine cervical cancer.</li> <li>- To assess the clinical relevance of specific biological markers of hypoxia and angiogenesis in fixed primary tumor tissue and serial serum specimens</li> <li>- we expect to gain the insights to rise of high complete cure rate, in addition to application of biologic parameters to individualize treatment (biologically high-risk group).</li> </ul> <p><b>◆ Contents and Process of Study</b></p> <p><b>A. A yearly order contents and process</b></p> <p>○ <u>The first year(2009):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recruitment of study patients</li> <li>- Immunohistochemical stains for other hypoxic markers (HIF-1α and HIF-2α)</li> </ul> <p>○ <u>The second year(2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recruitment of study patients</li> <li>- Interim analysis for survival and the pattern of failure</li> <li>- Establishment of Gynecology Interest group of Radiation Oncologists and extension of the study performance at the new hospitals</li> </ul> <p><b>B. Contents and process of study</b></p>	

Patients (who have been adequately clinically staged) with histologically confirmed invasive squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or adenosquamous carcinoma of the uterine cervix and Patients with negative, para-aortic lymphadenopathy determined by pelvic MRI and/or PET/CT scan. FIGO stage IB1 with pelvic lymph node metastasis, IB2, IIA( $\geq 4$ cm in tumor size, or pelvic LN metastasis), IIB, IIIA, IIIB with unilateral pelvic side wall extension and IVA



\* EFI : Extended-Field Irradiation, i.e., para-aortic+pelvic irradiation

\* Stratification factor

① FIGO (Federation of International Gynecology and Oncology) stage

② Pelvic Lymph node metastasis status

\* CA9 : Carbonic Anhydrase IX

## ◆ Product of Study

### - Quantity of Product

Division	Achievement goal	achievement percent(%)
SCI thesis editing		
IF the sum		
other product		

### -Qualitative Product

- ① Although the process has been slow, more hospitals are recruited as members of this multiinstitutional trial. In addition to the present institutions (Inha University Hospital, Keimyung University Dongsan Medical Center, Catholic University St.Vincent's Hospital), 5 additional hospitals (Dae-Gu Catholic University Hospital, Asan Medical Center, Dong-A University Hospital, Busan University Hospital, Gachon University Hospital) are in the process of IRB approval for this protocol.
- ② There were over 100% registration of the patients for the CA9 positive group (88/78) although the enrolled rate of CA9 negative stays at 13.1% (29/222).

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

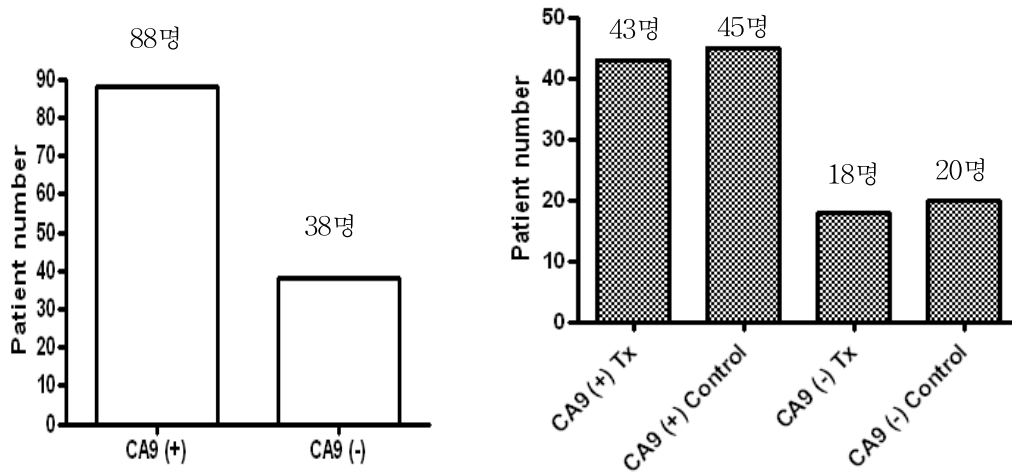
## 1. 연구의 최종목표

- 국소적으로 완치가가능성이 높은 자궁경부암환자들을 대상으로 예방적 대동맥림프절의 방사선 치료가 대동맥 림프절에서의 재발 및 그 외 원격전이를 줄이고 무병생존율을 증가시킬 수 있는가를 연구하고자 함.
- 이러한 예방적 치료의 성과가 중양 저산소증의 정도가 높은 환자군에서 극대화 될 수 있는가를 연구하고자 함. 즉, 저산소증 표지자를 기준으로 이러한 치료를 시행할 수 있는 환자군을 선별할 수 있는 가를 연구하고자 함.
- 이러한 치료방법이 전체 생존율에 주는 영향, 만성부작용 및 환자의 삶의 질에 끼치는 영향을 연구하고자 함.

## 2. 연구의 내용 및 결과

- 1) NCI Clinicaltrial ([https://register.clinicaltrials.gov./](https://register.clinicaltrials.gov/)) 에 프로토콜을 등록함.  
ClinicalTrials.gov I.D : NCT00980759
- 2) 자궁경부종양에서 CA9 양성을 보인 종양을 가진 환자는 각각 88명과 38명으로 전체환자의 71% 와 29% 의 분포를 보여 이 연구를 시작하기 전에 후향성연구를 통하여 보였던 CA9 양성율과 음성율의 비율이 샘플 사이즈를 계산할 때에 세운 가정과 일치하였다.
- 3) 모두 124명의 환자를 등재하여 등재율 37.6% 임 (124/330). 이중 CA9 양성군은 78명 중 88 (110%), CA9 음성군은 222명 중 38명 (16.7%) 등재된 상태 임 (그림 1a). CA9 양성군에서 예방적 대동맥림프절 조사를 한 그룹과 하지않은 그룹에 속하는 환자들은 각각 43 명과 45명, CA9 음성군에서는 각각 18, 20명의 순서임 (그림 1b).

그림 1a. CA9 양성군과 음성군의 환자분포 그림 1b. 각 시험군에 등재된 환자수



4) CA9 양성군에서는 벌써 목표 등재환자수를 10명 초과하여 110%의 달성율을 보였으나 예상대로 CA9 음성군의 환자에서는 계획한 환자수의 16% 정도의 등재밖에 미치지 못하였다.

등재현황

등재환자 수/필요 피험자 수	124/330 (37.6%)
-CA9 양성군 필요 피험자수	88/78 (110%)
-CA9 음성군 필요 피험자수	38/222(16%)

5) 전체 환자에서 시험군에 속한 환자들은 100% 치료를 심각한 부작용없이 마칠 수 있었으며 치료 순응도는 100% 였다.

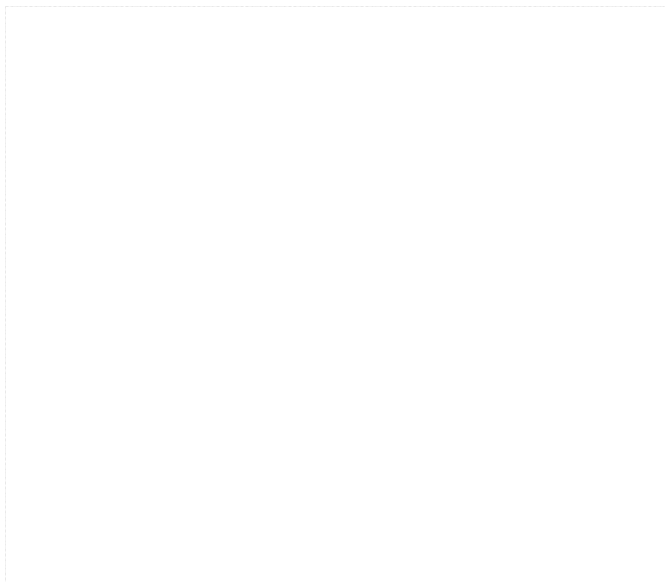
전체 치료 순응도

치료	횟수	N=108	%
방사선치료	완료	124	100.0
	완료못함	0	0

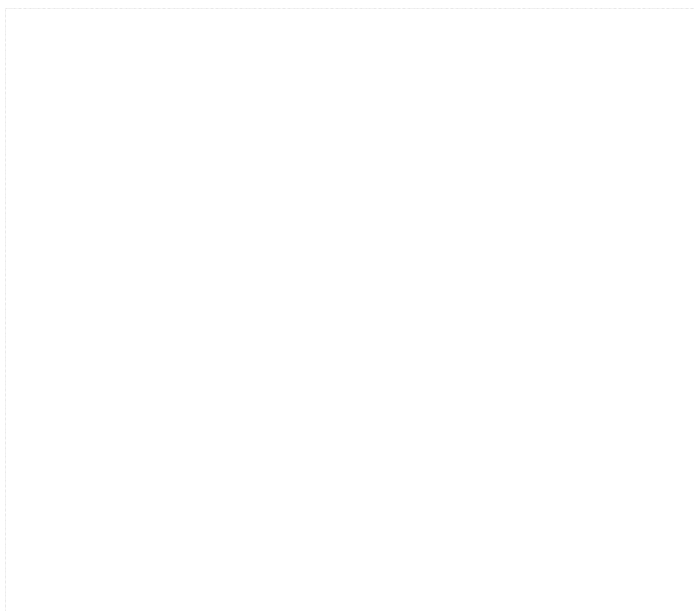
3) 임상자료 중간분석

**그림 2.** 124명의 환자에서 분석된 Kaplan-Meier 생존곡선 (a) Overall survival (OS) (n=124, event number=11, 4yr OS rate 88%) (b) Disease-free survival (DFS) rate (n=124, event number=22, 4yr OS rate 82.3%) (c) Distant metastasis-free survival (DMFS) rate (n=124, event number=17, 4yr OS rate 81.8%) (d) Para-aortic LN recurrence-free survival (n=124, event number=7, 4yr OS rate 93.2%)

(a)



(b)



(c)



(d)

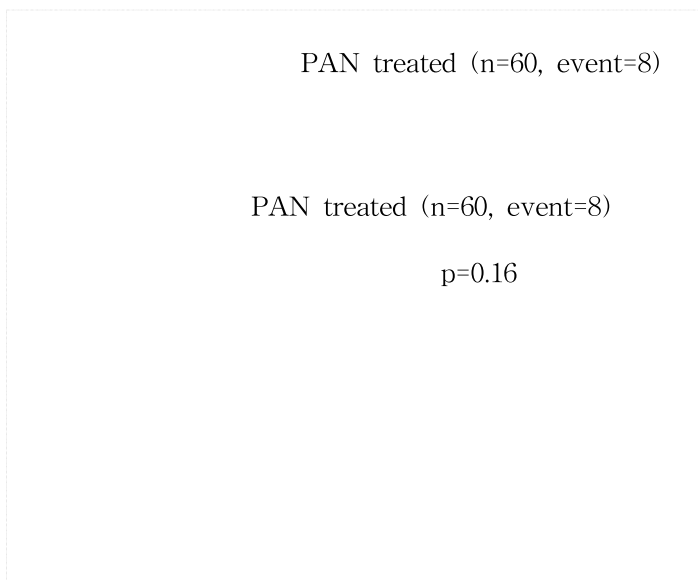


**그림 3.** 124명의 환자에서 대동맥림프절의 예방적 치료를 하였을 때 대동맥림프절에서 재발율, Kaplan-Meier 생존곡선 :Treated (n=64, PAN recur event=0), Not Treated (n=60, recur event=7) (4yr PAN recurrence-free survival rate 100% vs. 86.8%, p=0.008)



그림 4. 124명의 환자에서 치료군별로 분석된 Kaplan-Meier 생존곡선 (a) Disease-free survival (DFS) rate (n=124, event number=22, 4yr OS rate 82.3%) (c) Distant metastasis-free survival (DMFS) rate (n=124, event number=17, 4yr OS rate 81.8%)

(a)





(b)

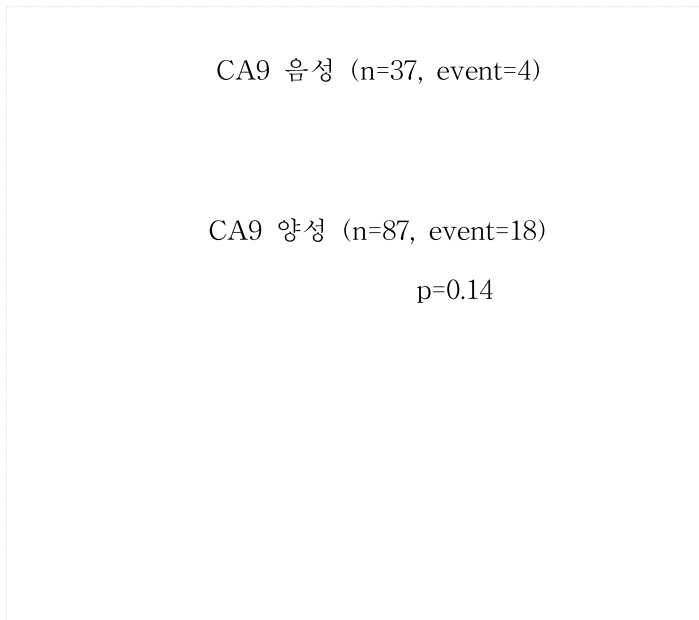


표1. 2010년10월 현재 disease event 발생현황

환자군	Local Recurrence(LR) (명)	Distant Metastasis(DM)(명)
CA9 양성 PAN+Pelvis	4	4
Pelvis	2	5
CA9 음성 PAN+Pelvis	0	0
Pelvis	1	3
Total	7	12

\* There were 3 patients who relapsed at the regional area (pelvic) and distant area at the same time

\* DM includes metastatic events at the para-aortic LN chain

4) 면역염색 연구 : 환자의 종양조직에서 CA9 외에 보조적 저산소표지자로 알려져 있는 단백질들에 대한 면역염색시행 및 분석 (HIF 1- $\alpha$ , VEGF, HIF 2- $\alpha$ , Thrombospondin-1)을 시작함.

HIF-1 $\alpha$ , HIF 2- $\alpha$ , VEGF 는 면역염색조건을 최적화시켜 아래와 같이 현재까지 모여진 종양조직에서 발현을 확인할 수 있었으나 Thrombospondin-1 의 경우 종양세포와 간질세포모두에 강하게 염색을 보여 판독을 하기가 불가능하였다.

그림 5. Hypoxia-inducible factor 1-alpha 의 염색례 (x20 (상), x200 (하))

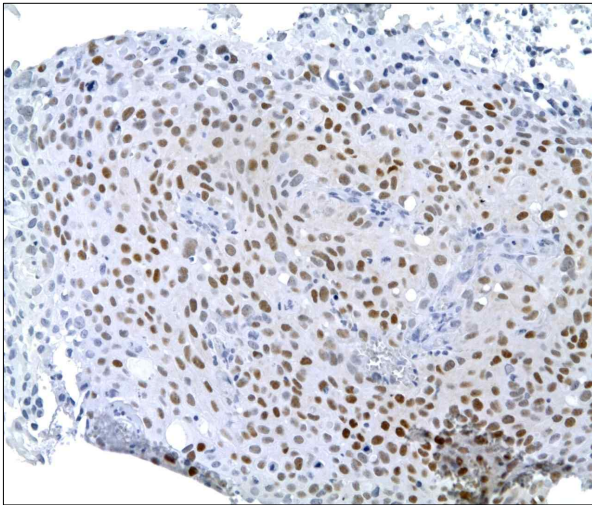
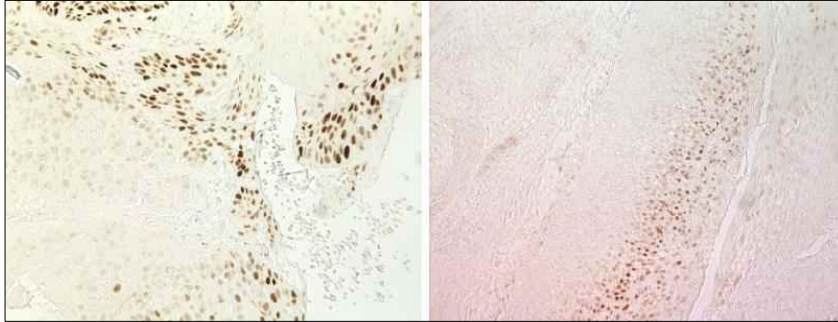


그림 5. Hypoxia-inducible factor 2-alpha 의 염색례 (x20)

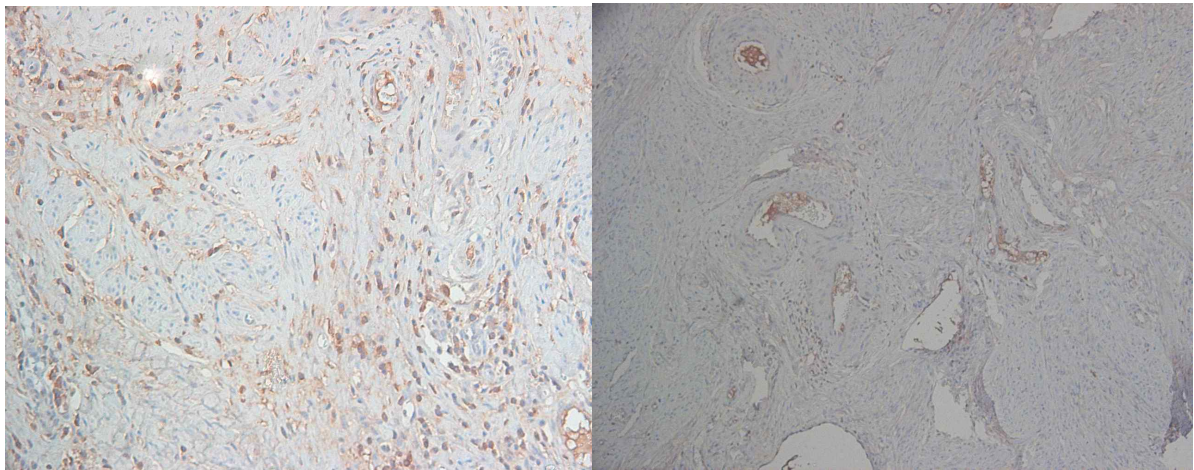


그림 6(a) 103명의 환자의 HIF-1a 염색결과의 결과분포

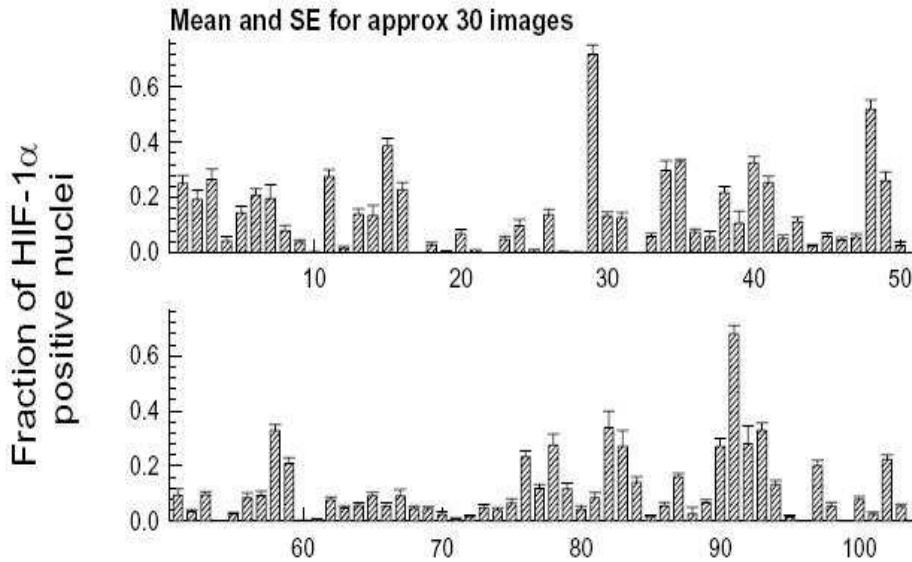


그림 6 (b) 103명의 환자의 HIF-1a 염색결과별 빈도분포

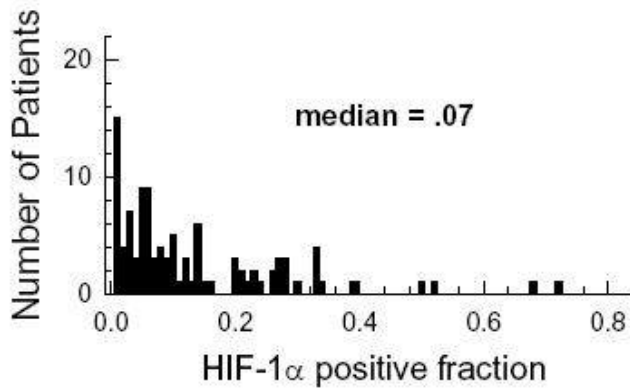
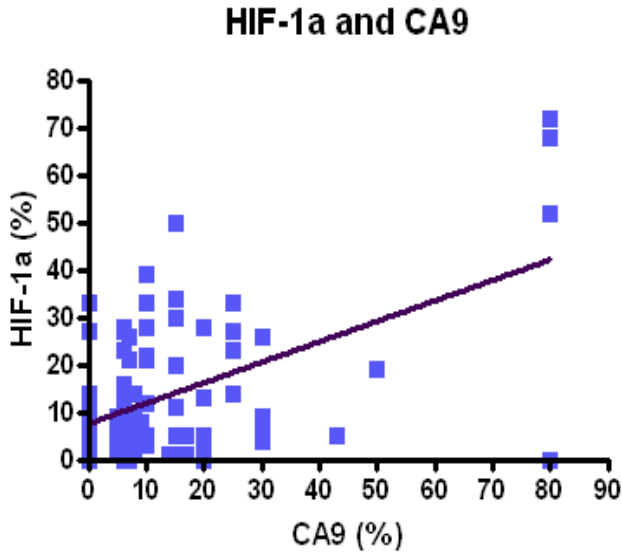


그림 7. 세 가지 저산소 표지자 CA9, VEGF, HIF1-a를 염색하여 상관관계를 조사함. 이 중 유일한 상관관계는 HIF-1a 와 CA9 사이에서만 관찰됨. ∴ CA9 과 HIF-1a 의 상관관계 : 두 저산소표지자는 pearson 상관계수  $r = 0.51$  로 의미 있는 상관관계를 보임 ( $p < 0.0001$ )



CA9 은 HIF-1 a와는 매우 높은 상관관계를 보였으나 VEGF 의 면역염색과는 상관관계를 보이지 않았다.

### 3. 연구결과 고찰 및 결론

자궁경부암은 방사선치료로 완치를 기대할 수 있는 질환이다. 최근 예방백신의 개발로 상피세포이상이 발견된 환자에서의 상피내암으로의 진행이나 조기자궁경부암을 예방할 수 있다는 희망적인 일부 임상시험결과가 발표된 바 있으나 미국의 경우 아직도 환자의 75% 는 IIB 이상의 진행된 병변을 가지고 내원하게 되며 (1) 국내에서도 방사선치료를 위해 내원하는 환자 중 국소진행성 병변을 가진 환자의 비율은 오히려 점점 증가하는 경향을 보이고 있다 (2). 자궁경부암은 주로 림프절 전이가 혈행성 전이보다 빈발하며 대동맥림프절로의 전이는 골반 내 림프절의 전이가 있을 때 총장골 동맥 림프절 (common iliac LN group) 을 통하여 발생되며 골반 림프절 전이가 없는 경우 대동맥림프절로의 전이는 흔치않다. 일단 대동맥림프절전이가 발생하게 되면 4년 이내 환자의 50% 가 원격전이의 진행으로 사망하게 되는데 이는 주로 대동맥림프절전이가 현미경학적인, 혹은 육안적으로 존재하는 다른 장기의 원격전이와 동반되거나 또는 선행되기 때문이다. 수술적으로 림프절절제를 통해 밝혀진 바에 의하면 진단당시 occult metastasis 의 유병율은 stage I 에서는 5%, IIA 는 10~16%, IIB와 IIIA는 20%, IIB 와IVA 에서는

30~40%정도라고 한다 (3). 자궁경부암의 치료성적을 보면 FIGO stage Ib와 IIA까지는 비교적 뛰어난 국소제어율을 보이나 GOG study 에 의하면 종양의 크기가 큰 경우 (>4cm) 수술과 방사선치료로 국소제어가 되어도 만발성 원격전이율이 약 16% 정도 발생하며 이는 종양의 크기에 비례하여 증가한다고 연구되었다 (4). 결국 Stage Ib2 에서 stage IIb 사이의 병변을 가진 환자들의 생존율은 대동맥 림프절 전이를 포함한 원격전이의 발생으로 비교적 높은 국소 제어율을 상쇄당하여 40~60%정도의 생존율을 보이게 된다. (5). 이보다 진행된 stage III와 IVB 환자의 경우 국소 제어율은 50% 이하로 낮아 대동맥 림프절을 포함하는 원격전이가 사망의 원인이 되는 경우는 적다. 이러한 자궁경부암의 자연경과를 배경으로 과거 두 차례에 걸쳐 전향적, 대단위 무작위배정 3상 임상시험이 RTOG 와 EORTC 에 의해 행하여 진 바 있었다. 그 결과를 살펴보면 367 명의 stage IIB 이하의 환자를 대상으로 하였던 RTOG study 의 경우 예방적 대동맥 림프절 방사선조사 45Gy로 55% 와 44% (p=0.02)로 10%의 10년 생존율의 향상을 얻는 결과를 보여주고 (6) Stage III 까지의 441 명의 환자가 포함되었던 EORTC study 의 경우 전체성적에는 의미있는 차이를 보이지 않았으나 국소적으로 완치를 보였던 환자들의 subgroup 에서는 대동맥림프선 및 원격전이의 발생이 2.8배 줄어드는 결과를 보였다 (7). 이러한 고무적인 결과에도 불구하고 예방적 방사선치료가 널리 시행되지 않았었던 것은 두 연구 모두에서 grade 4-5의 후기합병증의 발생이 방사선 치료군에서 의미 있게 높게 보고되었기 때문이다. 하지만 이 연구들은 모두 1970년대에 시작되어 1980년대에 연구가 끝나 1998년도에 결과가 보고되었던 연구들로 이 연구들에서는 각각 25% 와 15% 에서 surgical staging 을 한 환자들을 포함시키고 있고 소장에서 보였던 grade 4-5의 합병증은 거의 모두 방사선치료전 surgical staging 을 받았던 환자에서 생겼다는 점을 간과할 수 없다. 또한 근대적인 방사선치료의 관점에서 볼 때에 어떠한 연구에서도 컴퓨터전상촬영을 이용한 방사선치료계획을 통해 정상조직을 보호할 수 있는 입체조형 방사선치료가 사용되지 않았다는 점등은 이 두 연구에서 얻었던 성과를 감소시켰다고 할 수 있을 것이다 (8). 따라서 적당한 환자군의 선정 (국소제어의 확률이 높아 원격전이를

예방함으로써 완치율을 높일 수 있는 stage Ib, IIA, 많은 stage IIB 및 일부 stage IIIB 환자군) 을 통해 정상조직의 보호를 최대한으로 할 수 있는 현대적인 방사선치료방법을 사용할 경우 예방적 대동맥림프절 방사선치료는 향상된 치료결과를 가져오게 될 것이라는 것을 암시한다.

#### ◆ 이행성연구부분에 대한 고찰

많은 고형종양들은 15~20% 의 저 산소 분획을 가지고 있고 이러한 저 산소 분획에 존재하는 종양세포들은 방사선과 항암제에 대한 민감성이 떨어질 뿐 아니라 저 산소 및 산성화된 미세 환경 내에서 세포괴사를 이겨내고 살아남은 세포들은 고도의 생존전략을 가진 형질로 진화되어 주위조직과 혈관내벽을 침윤하여 전이를 유도하는 결과를 가져오게 됨은 잘 알려져 있다 (9). 종양내 산소농도의 측정 및 종양저산소증을 나타내는 표지자에 대한 연구는 저산소증을 극복하고 암치료 성적의 향상을 가져오는 데에 필수적인 연구로 지난 수 십 년간 진행되어 왔다. 1990년대부터 밝혀지기 시작한 저산소증에서 활성화 되는 전사인자인 Hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$  (HIF1- $\alpha$ ) 는 glycolytic pathway 에 관계된 물질들인 GLUT-1, GLUT-3, 그리고 Erythropoietin, VEGF, 그리고 CA9 의 발현을 활성화 시켜 종양 미세 환경에서 암세포들이 생존할 수 있게 하는 기전을 만들어 내게 된다. (10). 이러한 물질들은 여러 가지 분자생물학적 방법으로 종양조직의 발현이 조사될 수 있었고 그 결과 몇 가지 물질들이 저산소증표지자로 쓰여질 수 있음이 알려져 왔으며 실제로 이들의 종양내 발현은 나쁜 예후를 예측하게 함이 여러 연구를 통해 알려져 있다 (10-12). 이 중 CA9 은 급성, 그리고 만성 종양 저산소증을 모두 표지할 수 있고 HIF-1 $\alpha$  와는 달리 안정적으로 발현하여 임상적으로 사용하기에 매우 좋은 단백질로 알려져 있다. 또한 VEGF 보다 HIF-1 $\alpha$  에 훨씬 더 특이적으로 조절되고 비 종양조직에 비해 종양조직에서만 발현되는 등의 여러 가지 장점 때문에 현재로서는 가장 유력한 저산소증표지자로 인식되고 있는 물질이다.

#### ◆ 국립암센터에서의 예비결과 및 외국의 연구 예

국립암센터에서 2001년부터 현시점까지 시행하고 있는 방사선치료 전 수술적 병기 결정을 받은 75명의 환자를 대상으로 원발 부위의 종양과 절제된 전이성 림프절을 미세 절제하여 조사한 바에 의하면 원발 종양에서의 CA9의 발현은 골반 및 대동맥림프절의 전이와 매우 밀접한 관계가 있으며, 실제로 미세 절제된 림프절 조직에서의 CA9 발현은 해당하는 원발 부위의 CA9 발현양상과 일치하여 CA9 을 발현하는 종양세포가 전이를 하는 클론이라는 것을 밝혔다 (Figure 8, reference 13).이 연구에서는 무병 생존율을 기준으로 할 때 CA9 의 발현이 다른clinicopathologic risk factor 에 독립적으로 (p-value 0.005) 3배정도의 위험도를 예측하게 하여 주는 것으로 나타났고 130 명의 자궁경부암환자를 대상으로 하였던 Loncaster 등의 연구에서는 CA9 발현이 85% 정도의 민감성을 가지고 5년 무병생존율, 그리고 원격전이에 있어서 비발현군에 비해 30% 정도의 차이를 예측해 주는 것으로 나타났다(10).이러한 결과는 두 경부 종양을 대상으로 하여 CA9 발현에 따른 생존율의 차이를 보였던 다른 외국의 결과들에 의해서도support 되는 결과이다(9).

따라서 본 연구팀은 이러한 생물학 적 요소가 치료의 개별화에 쓰일 수 있는가를 증명하고 한 편으로는 잠재적으로 환자에게 독성을 가져올 수 있는 예방적 방사선치료가 필요한 환자군을 생물학적으로 정의할 수 있는가에 대한 물음에 답하기 위하여 몇 가지의 저산소증 표지자를 기준으로 하여 환자군을 무작위 배정하는 2상 임상시험을 디자인하였다. 여기서 연구자들은 저산소증 표지자의 유무에 따라서 치료군을 배정하지 않도록 환자군을 4군으로 나누는 디자인을 하였는데 이는 표지자의 유무가 진정한 예후적 인자를 가지고 있는가를 증명하고, 동시에 시험치료 (예방적 대동맥 림프절 조사) 의 효과를 또한 독립적으로 증명하기 위한 디자인이다.

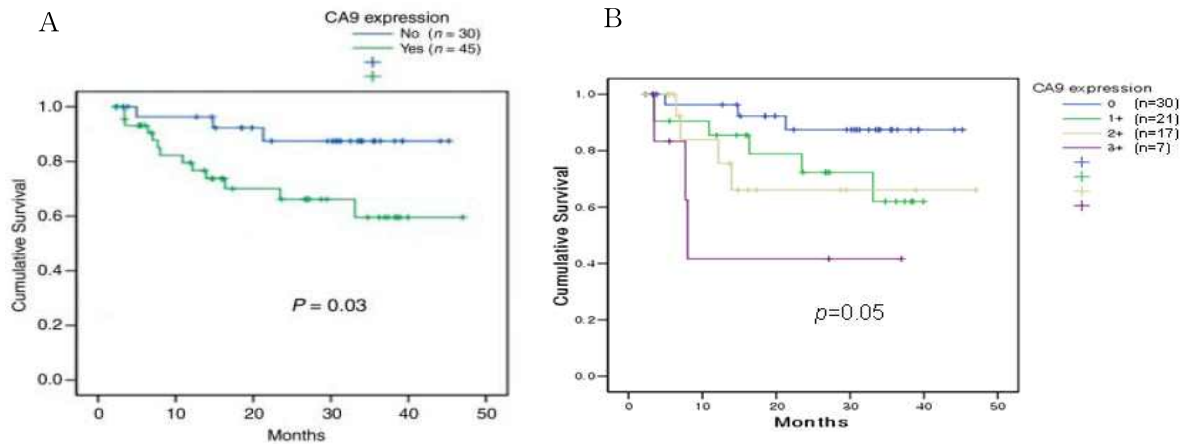


Figure 8. Disease free survival by CA9 expression

A: CA9 positive (Green) vs. Negative (Blue)

B: CA9 0 (Blue) Grade 1 (Green) Grade 2 (Yellow) Grade 3 (Purple)

Published in Cancer Science, 2007. Sun Lee, Joo-Young Kim

◆ Sample size 계산 및 통계학적 근거

CA9 양성군과 음성환자에서의 대동맥림프절 전이율을 25% 대 10% 라고 하면 예방치료를 함으로써 양 군에서 모두 5%이하로 대동맥림프절전이율을 낮춘다고 가정할 때 80%의 검정력 및 5% type I error 로 계산하였을때 CA9 양성군은 39명, 음성군은 111명이 요구된다. 각군에서 예방적 치료군과 비치료군에 배정받을 환자는 각각 이에 2배를 곱하면 78명, 222명이 되고 이에 10%의 환자정보소실을 가정하면 330명이된다.

◆ 후속연구 수행 필요성 및 전단계연구와의 차별성

본 연구는 방사선종양학 분야의 양대 산맥인 European Organization of Research and Treatment for Cancer (EORTC) 및 Radiotherapy Oncology Group (RTOG)가 과거에 추진하였던 전향적 연구에 상응하는 좀 더 현대적인 형태의 전향적 무작위배정 임상연구이다. 2010년에 계획된 숫자인 333명을 채우지 못한 상태로 환자등록을 조기 종료 하였지만 아래와 같은 차별적인 연구디자인을 가지고 수행되었으며 후속 연구를 통한 최종결과의 분석은 방사선치료로 완치를 기대하는 질병



인 자궁경부암의 치료에 획기적인 영향을 줄 것으로 기대된다.

#### ◆ 본 연구의 의미 및 독창성

EORTC 의 연구결과는 지나치게 심하게 진행된 자궁경부암 환자들이 연구에 포함되었었기 때문에 예방적 방사선조사의 이득을 기대하기 힘들었던 연구로 해석되고 있다. 또한 RTOG 연구결과가 10년 생존율이 예방적 치료를 받은 환자군에서 10% 증가하였다는 획기적인 결과였음에도 불구하고 이 치료가 모든 환자에서 시행되는 표준화된 치료로 자리잡지 못했던 이유는 시험환자군에서 독성 또한 더 높음이 발표되었기 때문이다.

본 연구는 과거의 이러한 대형연구들과 다음과 같은 차별성이 있다.

1. 1980년대에 이루어진 임상시험과는 달리 에너지가 높은 근대적인 방사선장비를 사용하였기 때문에 독성에 대한 결과가 다를 것이라고 예상된다.
2. 삼차원 입체조형 방사선치료계획을 사용함으로써 종양조직과 정상조직을 차별화한 방사선조사가 실시되었으므로 치료효율이 과거연구와는 차별이 된다.
3. 2000년에 상용화된 시스플라틴 병행 방사선치료가 대조군과 시험군에 공통적으로 사용되었다. 즉, 기본적으로 치료효과가 시스플라틴제재와의 병행으로 높아진 상태에서 예방적 대동 맥림프절 방사선조사를 추가함으로써 완치율이 높아질 것인가 하는 문제는 이번 연구에 의해 최초로 알려지게 될 것이다.
4. 시스플라틴과 예방적 대동맥방사선치료를 함으로써 독성이 얼마나 증진될까 하는 문제 역시 과거에 한 번도 밝혀진 적이 없는 문제이다.
5. 예방적인 방사선치료에서 이득을 얻는 환자군을 생물학적 표지 인자의 검사를 통하여 선별할 수 있을 것인가 하는 독특한 질문에 대한 답변을 얻을 수 있는 매우 창의적인 임상시험이다.

#### 4. 연구 성과 및 목표달성도

##### (1) 연구 성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 <sup>1)</sup> )	저널명(IF.)	Year; Vol(No):Page	구분 <sup>2)</sup>	지원과제번호 <sup>3)</sup>
Laparoscopy-Assisted Intracavitary Radiotherapy Tandem Placement for Patients With Cervical Cancer	김 주 영 (교신)	International Journal of Gynecological Cancer(1.932)	2009; 19:1125-1130	국외 SCI	0610510
Allogeneic Blood Transfusion Given Before Radiotherapy Is Associated with the Poor Clinical Outcome in Patients with Cervical Cancer	김 주 영 (교신)	Yonsei Medical Journal(0.781)	2008;49:993-1003	국내 SCI-E	0610510

1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동

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

3) 지원과제번호(Acknowledgement)

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

#### 나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 <sup>1)</sup>	지원과제번호

1) 지역 : 국내, 국외

#### 다. 산업재산권

구분 <sup>1)</sup>	특허명	출원인	출원국	출원번호

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

#### 라. 저 서

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

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표	달성내용	달성도(%)	
			연차	최종
1. 국소적으로 완치 가능성이 높은 자궁경부암환자들을 대상으로 예방적 대동맥림프절의 방사선 치료가 대동맥림프절에서의 재발 및 그 외 원격전이를 줄이고 무병생존율을 증가시킬 수 있는가를 연구하고자 함	1차년도 (2009)	저산소 표지자양성군의 환자등록 완료 및 대기관 연구로서의 지속적인 임상연구 수행	100	70
		임상자료 결과 단기 분석을 위한 데이터베이스 완료		
		면역염색 연구 시작		
2. 이러한 예방적 치료의 성과가 종양저산소증의 정도가 높은 환자군에서 극대화 될 수 있는가를 연구하고자 함. 즉, 저산	2차년도 (2010)	연속적 프로토콜 임상 연구 수행 및 중간 분석	90	80

소중 표지자를 기준으로 이러한 치료를 시행할 수 있는 환자군을 선별할 수 있는 가를 연구하고자 함 3. 이러한 치료방법이 전체 생존율에 주는 영향, 만성부작용 및 환자의 삶의 질에 끼치는 영향을 연구하고자 함			- CA9 양성 환자군 마지막 환자의 치료 종료 1년째에 중간 분석 실시		
	면역염색 연구수행 및 논문 작성		-면역염색 연구 수행: 환자의 종양 조직에서 CA9 외에 보조적 저산소표지자로 알려져 있는 세포단백질들에 대한 면역염색시행 및 분석 (HIF 1- $\alpha$ , VEGF, HIF 2- $\alpha$ , Thrombospondin-1 등) -논문작성을 위한 참여기관들과의 회의		

#### 나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
CA9 양성 환자들의 등재 완료(78명)여부	상
공동연구기관에서의 참여정도	중
환자추적 데이터베이스 평가	상
중간분석	중
면역염색 연구수행 및 논문 작성	중

#### 5. 연구결과의 활용계획

##### (1) 연구종료 2년 후 예상 연구 성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	3	각기 5점 이상
산업재산권 등록		특허 등록 예상 국가, 예상 특허명 등
기 타		

## (2) 연구 성과의 활용계획

- 근대적장비와 삼차원 입체조형 방사선치료계획을 사용함으로써 종양조직과 정상조직을 차별화한 방사선조사가 실시된 이후 첫 번째 예방적 대동맥 림프절 방사선치료 성적을 보고하게됨.
- 생물학적 표지자의 유무에 따른 치료의 개별화가 가능한 가를 보여주는 최초의 임상연구가 될 것임 --> 주 내용은 High impact factor 의 의학저널에 논문 출판 가능할 것으로 생각됨.
- 예방적인 방사선치료에서 이득을 얻는 환자군을 생물학적 표지 인자의 검사를 통하여 선별할 수 있을 것인가 하는 독특한 질문에 대한 답변을 얻을 수 있는 매우 창의적인 임상시험이다.
- 2000년에 상용화된 시스플라틴 병행 방사선치료가 대조군과 시험군에 공통적으로 사용되었다. 즉, 기본적으로 치료효과가 시스플라틴제재와의 병행으로 높아진 상태에서 예방적 대동맥림프절 방사선조사를 추가함으로써 완치율이 높아질 것인가 하는 문제는 이번 연구에 의해 최초로 알려지게 될 것임.
- 잠재적으로 완치가 가능한 질환인 자궁경부암의 완치율 및 무병생존율을 향상시킬 수 있는 치료방법의 개발.

## 6. 참고문헌

### Reference

1. Cancer Facts and Figures-2003~2006 -American Cancer Society
2. 보건복지부 중앙암등록본부, 중앙암등록본부 내부분석자료, 2006
3. Gynecologic tumors. Cancer. DeVita Lippincott, 1989
4. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, Rotman MZ, Fowler WC Jr; Gynecologic Oncology Group. Radiation

therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2003 Jun;89(3):343-53.

5. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systemic review and meta-analysis. *The Lancet* 2001;358:781-786.

6. Rotman M, Pajak TF, Choi K, Marcial V., Grigsby PW, Cooper J, and John M. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky Ib and IIa cervical carcinoma- Ten-year treatment results of RTOG 79-20. 1995;*JAMA*, 274:387-393.

7. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, Horiot JC, Pourquier H, Delouche J, Heinz JF, Brune D, Fenton J, Pizzi G, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol.* 1988 Feb;11(2):101-12.

8. Harris AL. Hypoxia-A Key Regulatory Factor in Tumour Growth. *Nature Reviews.* Vol 2. pp38-47, 2002.

9. Vordermark D, Brown JM. Endogenous markers of tumor hypoxia predictors of clinical radiation resistance? *Strahlenther Onkol.* 2003 Dec;179(12):801-11.

10. Lancaster JA, Harris AL, Davidson SE, Logue JP, Hunter RD, Wycoff CC, Pastorek J, Ratcliffe PJ, Stratford IJ, West CM. Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Res.* 2001 Sep 1;61(17):6394-9.

11. Kim JY, Shin HJ, Kim TH, Cho KH, Shin KH, Kim BK, Roh JW, Lee S, Park SY, HwangYJ, Han IO. Tumor-associated carbonic anhydrases are linked to metastases in primary cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 May;132(5):302-8.
12. Sun Lee, Hye-Jin Shin, In-Oc Han, Eun-Kyung Hong, Sang-Yoon Park, Ju-Won Roh, Kyung H. Shin, Tae H. Kim and Joo-Young Kim. The tumor-associated Carbonic Anhydrase 9 (CA9) is an indicator of lymph node metastases in Uterine Cervical Cancer. *Cancer Science* 2007 Jan; 98:329~333.
13. Yamazaki A, Shirato H, Nishioka T, Hashimoto S, Kitahara T, Kagei K, Miyasaka K. Reduction of late complications after irregularly shaped four-field whole pelvic radiotherapy using computed tomographic simulation compared with parallel-opposed whole pelvic radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2000 Apr;30(4):180-4.
14. Sung-Weon Choi,, Joo-Young Kim, Joo-Yong Park, In-Ho Cha, Jin Kim, Sun Lee. Expression of carbonic anhydrase IX is associated with postoperative recurrence and poor prognosis in surgically treated oral squamous cell carcinoma. *Human Pathology*. 2008 Aug;39:1317-1322.

## 7. 첨부서류

### 논문 2부

1. Allogeneic Blood Transfusion Given Before Radiotherapy Is Associated with the Poor Clinical Outcome in Patients with Cervical Cancer
2. Laparoscopy-Assisted Intracavitary Radiotherapy Tandem Placement for Patients With Cervical Cancer