

최종보고서 [기관고유연구사업]

과제고유번호	1510720-1	연구분야 (코드)	1-2	지원 프로그램	창의 모험과제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	체담도계암의 림프절 전이를 예측하는 영상소견 확립: 수술 적응증과 예후에 대한 임상적 유용성 연구						
과제책임자	성명	이주희	소속	간암센터	직위	의사	
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
	(1세부)				성명	소속(직위)	전공
	(2세부)						
	(3세부)						
총연구기간	2015년 3월~ 2016년 2월 (총 1년)	해당단계 참여 연구원 수	총: 10명 내부: 9명 외부: 1명	해당단계 연구개발비	연구비:	천원	
		총연구기간 참여 연구원 수	총: 명 내부: 명 외부: 명		총연구개발비	연구비:	천원
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2015.3~2016.2	30,000	30,000	소계	현금	현물
	제1차	2015.3~2016.2	30,000	30,000			
	제2차	~					
	제3차	~					
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:				상대국 연구기관명:		
위탁연구	연구기관명:				연구책임자:		

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

2015 년 10 월 27 일

과제책임자 : 이주희 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p>췌담도계암에서 보이는 림프절의 영상 소견을 전향적으로 분석하고, 가장 진단적 정확도가 높은 영상 기법 및 전이성 림프절 예측 가능한 영상 소견을 제시한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 췌담도암으로 수술 전 시행한 CT, MRI, PET-CT에서 발견되는 모든 림프절에 대한 영상소견을 분석한다. - 영상에서 표시된 림프절을 모두 수술로 제거하여 조직학적 소견과 비교한다. - 전이성 림프절 및 양성 림프절의 영상소견을 모두 분석할 수 있는 전향적 연구이다. 이 연구를 통해 예후 인자인 전이성 림프절을 예측하는 정확한 진단법 및 영상소견기준을 제시하고자 한다. 				
<p>연구개발성과</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 전이성 림프절과 양성 림프절의 영상 소견을 분석한 결과, 림프절의 크기는 유의한 차이가 없었으며, 원형 모양과 내부괴사가 있는 경우 전이성 림프절을 시사하였다. - 자기공명영상에서 얻어지는 현성확산계수를 측정하면, 전이성 림프절과 양성 림프절간에 유의한 차이를 보인다. 기준을 0.901로 하면, 민감도 83.3%, 특이도 81%, 정확도 81.8%의 진단능을 보인다. 				
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<p>췌담도암 수술 전 영상검사에서 림프절 전이를 예측하여, 적절한 수술 계획 및 불필요한 수술을 감소시킬 수 있으며, 환자의 예후도 예측할 수 있을 것이다.</p>				
<p>중심어 (5개 이내)</p>	<p>췌담도암</p>	<p>림프절 전이</p>	<p>자기공명영상</p>	<p>전산화단층촬영</p>	

< 영문 요약문 >

< SUMMARY >

Purpose& Contents	To analyze imaging features of lymph node on CT, MRI, PET/CT and to establish diagnostic criteria for lymph node metastasis in biliary and pancreas cancer				
Results	<ul style="list-style-type: none"> - Metastatic LNs showed several different features compared with non-metastatic lymph nodes. Those were round shape and central necrosis on CT. - All LNs were measured on ADC map. Metastatic LNs showed significantly lower ADC values, compared with non-metastatic LNs (0.802 vs 1.027, p <0.001). - The area under the ROC curve for the ADC for the differentiation of the metastatic from nonmetastatic LNs was 0.872. The sensitivity and specificity of ADC for differentiating metastatic from nonmetastatic LNs, were 83.3% and 81.0%, respectively. 				
Expected Contribution	<p>ADC is feasible for differentiating metastatic from nonmetastatic lymph nodes in patients with pancreatico-biliary cancer.</p> <p>With diagnostic criteria, we can predict lymph node metastasis and patient outcome.</p>				
Keywords	pancreatico-bi liary cancer	lymph node metastasis	magnetic resonance imaging	Computed tomography	

< 목 차 >

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

<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

○최종목표 : 췌담도암에서 수술 전 영상검사 (CT, MRI, PET/CT)를 통한 림프절 전이 예측

- CT, MRI, PET/CT 각각 및 각 영상기법의 조합을 통해 진단율을 높일 수 있는 기법(들)을 전향적으로 연구한다.
- 기존의 CT 기준에 의한 림프절의 크기, 모양, 내부구조 뿐만 아니라 MR영상에서 보일 수 있는 추가적인 영상기준을 마련해 진단율을 높일 수 있는 영상소견을 제시한다.

1-2. 연구개발의 필요성

1.1. 개요

담도암은 말초 간내담관부터 원위부 총담관까지의 담관 상피세포에서 기원하며 간내담관암과 간외담관암으로 구분할 수 있다. 간내담관암을 다시 주변부담관암과 간문부담관암으로 나눌 수 있으며, 발생빈도를 보면 주변부담관암이 전체 담관암의 10%를 차지하며, 간문부담관암은 25%, 간외담관암은 65%를 차지한다. 우리나라에서는 간내담관암을 제외한 담도암과 담낭암을 합쳐 암통계 자료를 제시하며, 한국중앙암등록본부 자료에 의하면 2010년 담낭 및 담도암의 발생자수는 남녀를 합쳐서 연 평균 4,877건으로 전체 암 발생의 2.4%로 8위를 차지한다. 췌장암은 우리나라 암 사망률 순위에서 5위에 이르는 주요 질병 중의 하나이며 예후가 매우 불량한 암으로 잘 알려져 있다.

췌담도암은 현재까지 수술적 절제만이 완치를 기대할 수 있는 유일한 치료법이며, 예후와 가장 연관 있는 인자는 근치적 절제와 림프절 전이 유무이다. 대부분의 췌담도암은 간 및 상복부 장기와 주요 혈관 등과 매우 인접해 있으며 복잡한 해부학적 구조에서 발생하기 때문에 수술 기법이 어렵고 광범위하다. 정형화된 수술법보다는 수술 전 병변의 범위 및 전이성 림프절 유무에 따라 적절한 수술 방법을 계획해야한다.

영상기법의 발달로 CT 및 MRI로 병변의 범위 및 전이를 평가하는데 높은 진단적 정확도를 보이고 있으나, 전이성 림프절을 예측하는데 있어서는 매우 미흡한 실정이다. 이는 현재까지 전이성 림프절로 평가하는 영상기준이 크기 기준만이 유일하기 때문이며, 림프절 내의 국소적 전이 등은 CT로 확인하기 어려우며, MRI에 대한 연구는 미흡한 실정이다. PET/CT 의 경우 병변 및 장기, 림프절의 대사활성도를 평가하는 검사로 CT, MRI 보다는 높은 특이도를 보이고 예후를 예측할 수 있다는 가능성이 제시되고 있으나, 민감도가 낮으며 림프절 전이 예측을 위한 일차적 영상검사로 시행되는데 제한이 있다.

1.2. 췌담도계암의 림프절 전이

췌담도계암의 림프절 파급은 종양의 위치에 따라 차이가 있긴 하나, 주로 간십이지장인대, 총간동맥 주위, 췌장 두부의 앞과 뒤, 상장간막동맥, 복강동맥 주위와 대동맥주위림프절로 파급된다. 간문부담관암의 경우 부위림프절 전이 또는 부위 및 대동맥주위림프절 전이가 있는 환자는 약 52.7%로 보고되고 있다. 담도계암으로 근치적 절제술을 받은 환자에서 림프절 전이 유무는 환자의 예후에 매우 중요한 영향을 미친다.

1.3. 전이성 림프절의 조직학적 특징

담도암 환자에서 전이성 림프절의 조직학적 특징에 대해 발표한 논문에 따르면, 전이성 림프절의 평균 크기는 9.5 mm 이며, 적절한 크기 기준을 7.5 mm 이상으로 잡았을 때 예측의 민감도는 60.8% 로 낮다. CT에서 보이지 않았던 전이성 대동맥주위림프절의 경우 종양의 침윤을 보이는 범위는 평균 15%에 불과했다. 따라서 림프절의 일부뿐만 종양이 침윤한 작은 림프절의 경우 CT로 찾아내는데 제한이 있으며, CT에서 단경 1cm 이상과 같은 크기 기준으로 전이 림프절을 진단하는 것도 낮은 진단적 능력을 보이게 되는 이유이다.

종양이 림프절의 캡슐을 뚫고 림프절 주위 지방조직에 침윤하는 소견은 CT에서 비교적 쉽게 구분할 수 있는 소견이며, 두경부 종양에서는 예후와 밀접한 관련이 있는 소견이다. 하지만 담도암에서는 전이성 림프절 중 22%에서만 상기 소견을 보이고 예후와의 연관성은 없는 소견으로 보고되고 있다.

1.4. 수술 전 영상진단을 이용한 전이성 림프절 예측의 제한점

1.4.1. CT

CT는 병변의 범위, 해부학적 위치 및 병변과의 관계를 가장 명확히 보여주는 영상기법으로 수술 전 필수 영상검사이다. 그러나 간문부 담도암에서 전이성 림프절을 예측하는데 있어서는 단경 1cm 이상, 림프절 내부의 감쇠도 변화 등을 기준으로 삼았을 때의 민감도는 35.7% - 53.3%로 낮게 보고되고 있다.

대동맥주위림프절의 경우 CT의 양성예측도는 13%-36%에 불과하다.

1.4.2. MRI

T1, T2 강조영상, 확산강조영상 및 역동적 조영증강영상으로 림프절의 크기뿐만 아니라 조직학적인 변화를 반영할 수 있을 것으로 예상되며, 부인암, 두경부암, 직장암 등에서는 이에 대한 연구가 이루어져 있다. 그러나 호흡에 의한 인공물이 발생하고 해부학적으로 매우 복잡하고 작은 구조물로 이루어진 췌담도암의 림프절에 대한 연구는 거의 없다.

1.4.3. FDG-PET/CT

아래 표와 같이 SUVmax 의 기준을 2.0 또는 2.8 이상으로 정하는 것에 따라 민감도와 특이도의 차이를 보이나, CT의 진단능보다는 더 좋은 것으로 보고되었다. 하지만 민감도가 낮고, 영상의 질이 좋지 않아 일차적인 영상검사법으로는 제한이 있다.

TABLE IA. Comparison of the Diagnostic Modalities of FDG-PET (Using SUV_{max}) and CT (Using Major and Minor Axes of the Lymph Node)

Cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)	FNR (%)	FPR (%)	LR+	LR-
FDG-PET, SUV _{max}									
≥1.1	100	12	28	20	100	0	88	1.13	0
≥2.0	86	74	76	43	96	14	26	3.32	0.19
≥2.8	37	97	86	72	87	63	3	11.5	0.65
≥3.4	26	100	86	100	86	74	0	N/A	0.74
CT									
Major axis ≥ 1cm	49	81	75	36	87	51	19	2.51	0.64
Minor axis ≥ 1cm	11	98	82	57	83	89	2	5.90	0.90

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; FNR, false negative ratio; FPR, false positive ratio; LR+, likelihood ratio of positive test; LR-, likelihood ratio of negative test.

1-3. 연구개발 범위

- 수술전 영상검사에서 보이는 상복부 림프절이 가지는 의미를 CT, MRI, PET/CT를 이용하여 예측한다.

2. 국내외 기술개발 현황

○ 확산강조영상의 유용성

확산강조영상과 FDG-PET을 비교한 논문에 따르면, 대장암에서 원발암과 전이성 림프절에 대한 진단능을 비교해 봤을 때, 전이성 림프절의 민감도, 특이도, 정확도는 확산강조영상이 80%, 76.9%, 78.3%, FDG-PET이 30%, 100%, 69.6% 로 확산강조영상이 좀 더 우세한 것으로 보고하였다.

○ 두경부암에서 PET-CT와 CT/MRI의 림프절 진단능 비교

두경부암에서 병변의 같은 쪽, 반대쪽 경부 림프절의 전이를 진단하는데 있어 PET-CT와 CT/MRI의 진단의 정확도는 유사한 것으로 보고하였다.

3. 연구수행 내용 및 결과

○ 환자등록 및 영상 분석과 병리결과 확인

IRB 승인 받은 2015년 4월부터 10월까지 inclusion criteria에 해당하는 환자 46명을 등록함. 이 중 수술 전 영상검사에서 단경 5mm 이상으로 커진 LN있는 환자 28명에서 sugical LN dissection을 시행하였고, 이 중 9명의 환자에서 LN metastasis로 최종 확인됨. 영상분석에 포함되는 LN는 총 46개로 metastatic LN 24개, nonmetastatic LN 42개에 대해 영상분석을 시행함.

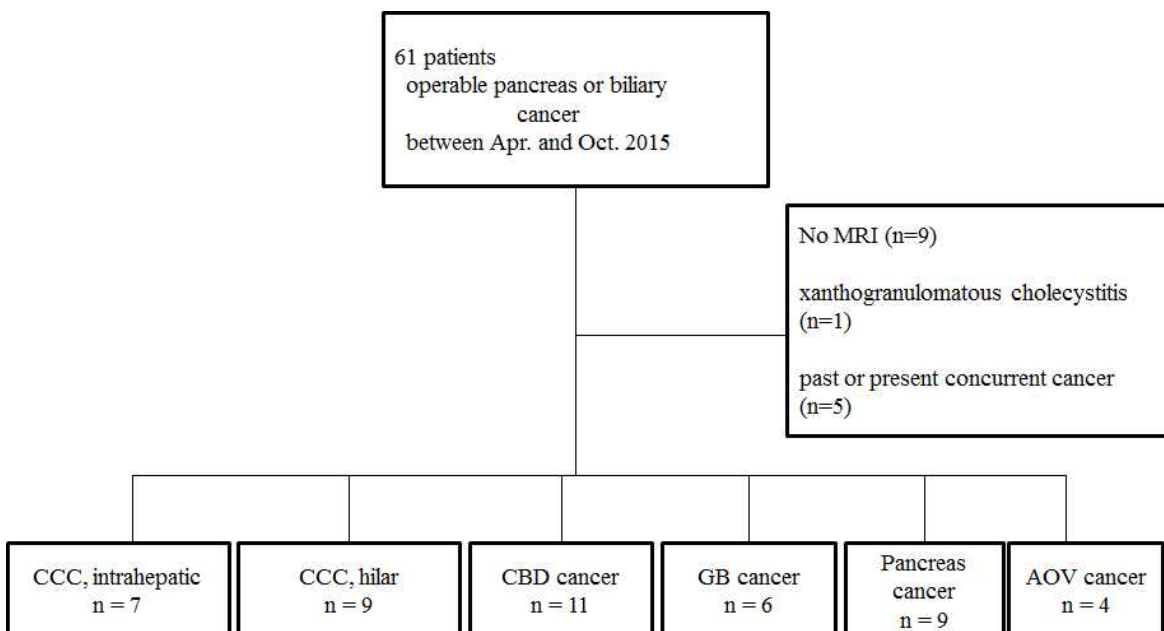


Fig1. Patient flow

○ 연구결과

metastatic LN는 nonmetastatic LN와 단경 및 직경의 차이는 없었고, 원형 모양과 내부괴사가 있는 경우 metastasis를 시사하였다. 확산강조영상에서 얻어진 ADC 값은 metastatic LN에서 통계학적으로 유의하게 낮은 값을 보였다 (0.802 vs 1.027, $p < 0.001$).

	Non-meta (n=42)	Meta (n=24)	<i>P</i> value
CT			
Long diameter (mm)	16.78(±5.96)	16.04(±5.25)	0.613
Short diameter (mm)	8.19(±2.30)	9.33(±2.91)	0.083
Ratio(short/long)	53%(±16.5)	62%(±20.6)	0.053
Round shape	7.1%(3/42)	33.3% (8/24)	0.007
Central necrosis	2.4%(1/42)	54.2%(13/24)	<0.001
MR			
ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	1.027(±0.18)	0.802(±0.12)	<0.001

Table 1. Features of metastatic LNs on CT, MRI

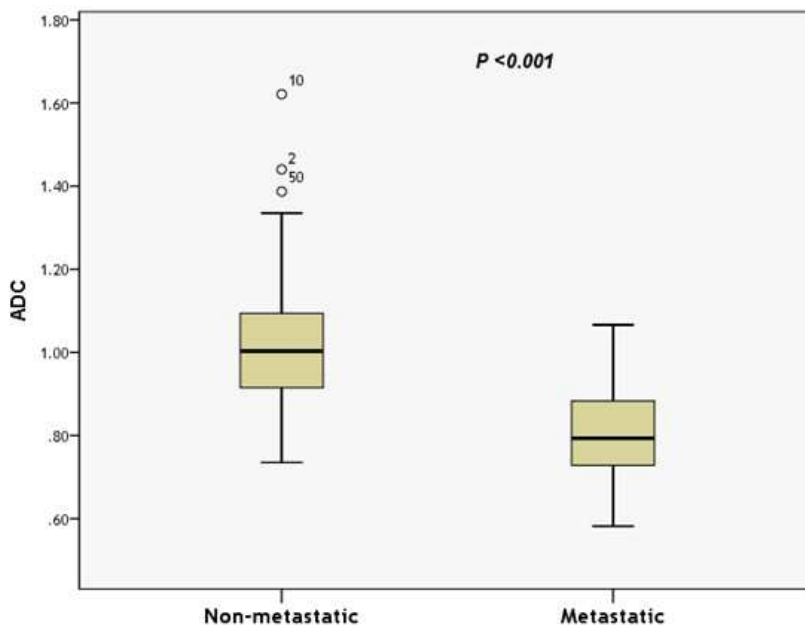


Figure 2. Box-and-whisker plots of ADC values for pathologically metastatic and nonmetastatic lymph nodes.

ADC 값을 이용하여 metastatic LN를 예측할 수 있을 것으로 보이며, cutoff value를 ≤ 0.901 로 했을 때 sensitivity 83.3%, specificity 81.0%, accuracy 81.8%, PPV 71.4%, NPV 89.5%의 진단적 정확도를 보임.

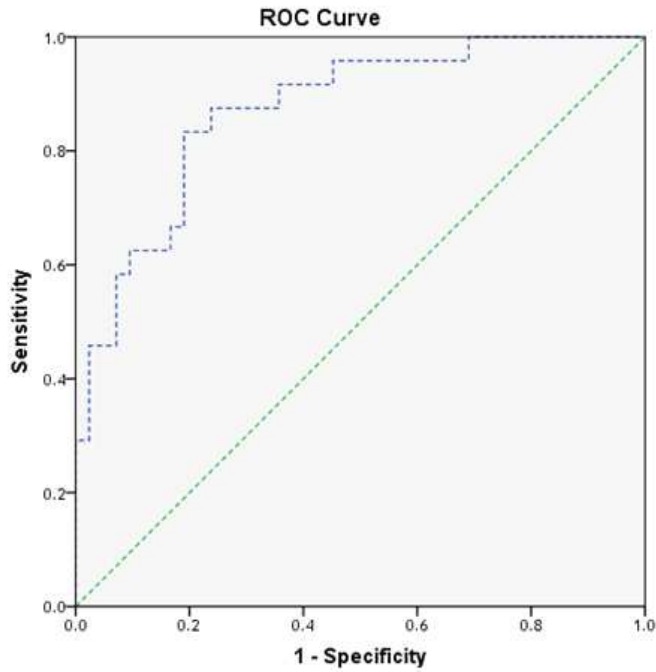


Figure 3. ROC curve for the ADC for the differentiation of the metastatic from the nonmetastatic lymph nodes. The area under the ROC curve is 0.872 (standard error, 0.046; 95% CI, 0.767-0.948).

4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

4-1. 목표달성도

연구목표	진행률(%)	평가의 착안점 및 척도
혜담도암 환자등록 및 영상분석	70	기관 IRB 승인 및 환자등록함. 등록된 환자의 CT, MR 영상을 분석하고 병리학적 소견과 일치도를 확인함.
영상기법의 진단능 및 영상소견 기준제시	50	CT, MR을 통한 예비결과 확인함.

4-2. 관련분야 기여도

- 혜담도암 수술 전 영상검사서서 보이는 림프절의 의미를 예측
 - 적절한 수술계획 세움.
 - 환자의 예후 예측
 - 불필요한 수술 감소

9. 기타사항

○ 연구 수행 기간이 1년이 되지 않은 상태로 추가적인 환자 등록 및 영상검사 분석이 필요함.

10. 참고문헌

1. Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. What constitutes long term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer* 1997;79:26-34.
2. Morimoto H, Ajiki T, Ueda T, et al. Histological features of lymph node metastasis in patients with biliary tract cancer. *Journal of surgical oncology* 2008;97:423-7.
3. Noji T, Miyamoto M, Kubota KC, et al. Evaluation of extra capsular lymph node involvement in patients with extra-hepatic bile duct cancer. *World J Surg Oncol* 2012;10:106.
4. Unno M, Okumoto T, Katayose Y, et al. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by multidetector row computed tomography. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2007;14:434-40.
5. Lee HY, Kim SH, Lee JM, et al. Preoperative Assessment of Resectability of Hepatic Hilar Cholangiocarcinoma: Combined CT and Cholangiography with Revised Criteria 1. *Radiology* 2006;239:113-21.
6. Noji T, Kondo S, Hirano S, et al. CT evaluation of paraaortic lymph node metastasis in patients with biliary cancer. *J Gastroenterol* 2005;40:739-43.
7. Kobayashi S, Nagano H, Hoshino H, et al. Diagnostic value of FDG-PET for lymph node metastasis and outcome of surgery for biliary cancer. *Journal of surgical oncology* 2011;103:223-9.
8. Ono K, Ochiai R, Yoshida T, et al. Comparison of diffusion-weighted MRI and 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for detecting primary colorectal cancer and regional lymph node metastases. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:336-40.
9. Shin NY, Lee JH, Kang WJ, Koh YW, Sohn B, Kim J. Clinical Usefulness of [18F]FDG PET-CT and CT/MRI for Detecting Nodal Metastasis in Patients with Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2014.

<별첨작성 양식>

[별첨]

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호		1510720-1	
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	I-2			과제구분	단위
사업명	기관고유연구사업 창의모험과제				주관
총괄과제				총괄책임자	이주희
과제명	웨담도계암의 림프절 전이를 예측하는 영상소견 확립: 수술 적응증과 예후에 대한 임상적 유용 성 연구			과제유형	응용
연구기관	국립암센터			연구책임자	이주희
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2015.3-2016.2	30,000		
	2차년도				
	3차년도				
	계				
참여기업					
상대국		상대국연구기관			

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2015년 10월 27일

3. 평가자(과제책임자) :

소속	직위	성명
간암센터	의사직	이주희

4. 평가자(과제책임자) 확인 : 이주희

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

확 약	
-----	--

I. 연구개발실적

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

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

체담도암 환자에서 림프절 분석을 전향적으로 시행하여 대상 환자수는 적지만, 의미있는 연구결과를 보여줄 수 있음.

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

체담도암에서 림프절 전이 예측에 대한 연구는 부족한 실정이며, 현 시점에서 적용 가능한 모든 영상 검사를 이용한 결과를 보여줄 수 있어 영상으로 림프절 전이를 예측하는데 기반이 되는 자료를 제공함.

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

실제 임상에서 적용 가능한 CT, MRI, PET/CT를 이용한 결과를 제시하므로, 임상에 바로 적용이 가능함. 이를 바탕으로 다른 분야의 암종에 대한 연구를 수행할 수 있음. 수술 후 또는 치료 후 발생한 림프절 종대에 대해 적절한 치료 계획을 수립할 수 있는 기반제시.

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

국립암센터 체담도암클리닉의 외과, 내과, 해부병리과, 핵의학과, 영상의학과 전문의로 구성된 임상 의료진의 긴밀한 협력을 통해 연구 수행함.

5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

연구 수행 1년 이내로 아직 대상 증례가 적음.

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체 평가
등록된 환자의 영상분석	80	70	기준에 합당한 체담도암 환자 등록하여 영상분석진행함.
영상기법의 진단능 및 영상소견기준제시	20	50	분석한 자료를 바탕으로 예비진단기준 제시
합계	100점		

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

수술 전 영상검사에서 얻어진 소견으로 향후 림프절 전이를 예측하는데 진단적 정확도를 높일 수 있을 것으로 예상됨.

2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

연구 수행 기간이 1년 이내로 충분한 대상 환자 등록 및 영상 분석이 제한적임.
본원에서 PET/CT를 시행하는 환자 수가 많지 않아 영상분석에 포함하는데 제한이 있음.

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

체담도암 뿐만 아니라 모든 암종에 적용 가능한 영상소견 제시
수술 후 추적관찰 도중 생기는 림프절 종대에 대한 정확한 평가로 치료 방법 결정
연구 결과에 따라 영상 검사의 제한점을 알고 이에 대한 대응 방안 및 새로운 영상 기법을 모색하는 기반을 마련
영상에서 보이지 않는 작은 림프절에 대한 추가 연구가 필요함.

Ⅳ. 보안성 검토
해당사항없음.