

# 기관고유연구사업 최종보고서

## 편집순서 1 : 겉표지 (앞면)

(과제번호 : 1010850)

(한글) Hexvix의 방광 내 주입에 의한 방광암의 Photodynamic Diagnosis(PDD)와 IHC study

(영문) Photodynamic Diagnosis (PDD)of bladder cancer using Hexvix and IHC study

과제책임자 : 이강현

# 국립암센터

## 편집순서 1 : 겉표지 (측면, 뒷면)

(뒷면)

(측면)

↑  
5cm  
↓

과  
제  
명

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

(14 pont, 고딕체)

국  
립  
암  
센  
터

↑  
3cm  
↓

↑  
6cm  
↓

편집순서 2 : 제출문

# 제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “Hexvix의 방광 내 주입에 의한 방광암의 Photodynamic Diagnosis(PDD)와 IHC study” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2012. 11.

국립암센터

과제책임자 : 이강현

제1세부과제명(과제책임자) :

제2세부과제명(과제책임자) :

참여기업명 :

편집순서 3 : 목차

# 목 차

## < 요약 문 >

(한글)Hexvix의 방광 내 주입에 의한 방광암의 Photodynamic Diagnosis(PDD)와 IHC study

(영문)Photodynamic Diagnosis (PDD)of bladder cancer using Hexvix and IHC study

- 1. 연구의 최종목표-----4
- 2. 연구의 내용 및 결과-----4
- 3. 연구결과 고찰 및 결론-----13
- 4. 연구성과 및 목표달성도-----14
- 5. 연구결과의 활용계획-----18
- 6. 참고문헌-----18
- 7. 첨부서류-----19

**편집순서 4 : 요약문 (한글)**

연구분야(코드)	I-2		과제번호	1010850
과제명	Hexvix의 방광 내 주입에 의한 방광암의 Photodynamic Diagnosis(PDD)와 IHC study			
연구기간/연구비 (천원)	합계	년 월 일 ~ 년 월 일		90,000
	1차년도	2010년3월 1일 ~ 2010년12월31일		30,000
	2차년도	2011년 1월 1일 ~ 2011년12월31일		30,000
	3차년도	2012년 1월 1일 ~ 2012년 12월31일		30,000
과제책임자	성명	이강현		
	소속	전립선암센터 비뇨기과		
색인단어	국문	방광암, 헥스빅스, 광역학진단		
	영문	Bladder cancer, Hexvix, Photodynamic Diagnosis		
<p><b>◆ 연구목표</b>          &lt;최종목표&gt;  <b>-Photodynamic Diagnosis(PDD)</b>를 위하여 방광암 환자를 대상으로 방광 내에 Hexvix를 주입한 후 형광내시경을 이용하여 경요도 방광암 절제술을 시행하고 일반 방광경검시로는 발견하기 어려운 상피내암 등의 요로상피 병변과 초기의 미세한 방광암 병변 등의 진단에 있어서 PDD의 진단적 가치를 평가하고 <b>실용화 하고자 함.</b>  <b>-방광암 조직 및 방광암 전구 병변의 종양표지자(P53, bcl2, Ki-67, Rb) 면역조직화학염색</b>을 시행하고 genetic alteration 확인하고 종양표지자로써의 유용성을 연구하며 이를 이용하여 효과적인 암 진행, 재발 억제 방법 연구          &lt;당해년도 목표&gt;          국립암센터 전립선암센터 비뇨기과에서 방광암으로 진단된 환자를 대상으로 하여 일반적인 방광경으로는 발견하기 어려운 상피내암 등의 요로상피 병변과 초기의 미세한 방광암 등의 진단에 있어서 PDD의 진단적 가치를 평가하며, 또한 면역조직화학염색 결과의 임상적 유용성 연구.</p>				
<p><b>◆ 연구내용 및 방법</b>  <b>1) 광역학진단</b>          -카테터를 사용하여 조제된 Hexvix 8mmol/L 주사액 50mL를 방광 안에 주입한다.          헥스빅스 주사의 주성분인 Hexyl aminolevulinate(HAL)는 heme 생합성의 초기단계에 관여하는 내인성 전구체, 5-aminolevulinic acid(5-ALA)의 에스테르체로서 방광암 진단의 목적으로 개발되었다.          -약 1시간 그대로 유지한 후 방광을 비운다.          -약 1시간 내에 청색광을 사용하여 방광내시경 검사를 시작한다.          광원으로는 Xenon arc lamp를 사용하며, Xenon arc lamp는 일반적인 내시경에 필요한 백색 광원과 형광 하에서의 관찰을 위한 청색광원을 생성하는데, 필요에 따라 광원 모드를 변환한다.          청색광원 모드에서 ALA로 감작된 방광점막을 관찰했을 때, 형광을 띠는 반점 즉, PpIX이 분포하는 부위는 적색으로 보이고, 형광을 띠지 않는 정상 방광점막은 청색으로 나타나게 된다.</p>				

**2) 면역조직화학염색 연구**

- 방광암 조직 및 방광암 전구 병변의 P53, bcl2, Ki-67, Rb 면역조직화학염색을 시행하고 임상적 지표로서의 유용성 연구 시행

**3) 결과**

-광역학진단을 시행한 14명중 12명 (85.7%)의 환자에서 청색 광원 모드에서만 관찰되는 병변이 한 군데 이상 발견되었다. 이들 12례의 병리검사 결과 요로상피세포암, 상피내암, 이행성 요로상피가 각각 4명 (33.3%), 4명(33.3%), 1명 (8.3%)에서 발견되었으며, 나머지 3명 (25%)에서는 현미경검사에서는 정상 조직 소견이 관찰되었다. 전구 병변에 대한 면역화학염색 결과, 1명 (100%)의 이행성 요로상피 병변에서 p53, Ki-67, bcl-2 양성 등의 면역조직화학염색 이상이 발견되었다, 현미경검사에서 정상 조직 소견을 보인 3례 (100%)에서도 Ki67 (1례, 33.3%), bcl-2 (1례, 33.3%), Rb (2례, 66.7%) 양성 등의 염색 이상이 한 가지 이상 발견되어 종양화과정의 초기유전자 변이 가능성을 시사하였다.

-2010년 6월 ~ 2012년 10월 까지 총 117명의 경요도방광종양절제술 환자에서 면역조직화학검사 연구를 시행하였으며, 면역조직화학 검사는 p53, bcl-2, Ki-67, Rb에 대하여 시행하고 선행 연구 결과와 함께 방광암 DB의 임상 경과 자료와 함께 분석 하였다. 또한 표재성 방광암 환자 중 술 후 보조적 마이트마이신 C 방광내 주입 받은 환자에서 진행의 예측 인자로서 Ki-67의 역할에 대해 규명하였으며, T1G3 방광암의 p53, bcl-2, Ki-67, Rb, PTEN 등의 면역화학염색을 중심으로 일차성 T1G3 방광암의 예후인자들에 대해 연구하여 Rb, PTEN alteration과 lymphovascular invasion과 상관성이 있음을 확인 하였다.

**◆ 연구성과**

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)
SCI 논문 편수	13/8	162.5%
IF 합	19.9/19	104.7%
기타 성과		

1) 총연구기간내 목표 연구성과로 기 제출한 값

-정성적 성과

· 방광암의 광역학진단 및 광역학진단을 이용한 내시경적 방광암절제술의 실용화 및 면역화학염색을 이용한 P53, bcl2, Ki-67, Rb 종양표지자 검사를 통하여, 고위험군 비근침윤성 방광암 예후 예측 및 치료 방침 결정에 대한 종양표지자로써의 가치를 확인함

**◆ 참여연구원  
(최종연도 참여인원)**

성명

이강현, 서호경, 정재영, 조인창, 박원서, 김정은

## 편집순서 5 : 요약문 (영문)

## Project Summary

<b>Title of Project</b>	Photodynamic Diagnosis (PDD) of bladder cancer using Hexvix and IHC study
<b>Key Words</b>	Bladder cancer, Hexvix, Photodynamic Diagnosis
<b>Project Leader</b>	Kang Hyun Lee
<b>Associated Company</b>	
<p><b>Photodynamic diagnosis</b></p> <p>To investigate the clinical values of photodynamic diagnosis (PDD) using (a photosensitizer) Hexvix that helps to detect flat urothelial tumours, carcinoma in situ, small superficial bladder carcinoma, which may be missed during conventional white-light cystoscopy.</p> <p>Between 1 January 2009 and 30 October 2012, 14 patients with bladder cancer had transurethral resection for bladder cancer. Hexvix was introduced intravesically for 1 h before cystoscopy. Immediately after white light cystoscopy, fluorescence cystoscopy (FC) was used at the same bladder using blue light.</p> <p>This study showed that additional detection of Hexvix cystoscopy more than white light cystoscopy in the patients with a histology-confirmed Ta, CIS and T1 tumor. Through IHC study, we found out the genetic alterations even in the non-cancerous abnormal looking lesions detected by PDD, which suggested on the process of tumorigenesis.</p> <p><b>Immunohistochemical study</b></p> <p>To analyze the prognostic values of p53, Ki-67, bcl-2, pRb, PTEN expression in bladder cancer and precancerous tissues by immunohistochemistry.</p> <p>The clinical and pathologic data were collected in a prospectively maintained bladder cancer database program. Over 100 patients with nonmuscle-invasive bladder cancer who had undergone transurethral resection and the expression of p53 and Ki-67, bcl-2, pRb were measured during study period. This study revealed the prognostic value of Ki-67 expression on MMC intravesical chemotherapy for intermediate risk non muscle invasive bladder cancer cases. In addition we also studied the prognostic value of these tumor markers in primary T1G3 bladder cancer. Rb, PTEN alteration had correlation with lymphovascular invasion in primary T1G3 bladder cancer.</p>	

## 편집순서 6 : 연구결과

## 1. 연구의 최종목표

## -PDD연구

표재성 방광암에 있어서 분화도가 나쁜 이형성 요로상피(dysplasia)와 같은 전구암 병변이나 상피내암(carcinoma in situ)의 병변의 동반 유무는 방광암의 재발이나 진행에 막대한 영향을 미치는 매우 중요한 예후 인자이다. 이러한 전구암 병변이나 미세한 크기의 방광암은 육안적으로 특징적인 소견을 보이지 않는 경우가 많으므로 일반적인 방광경검사로 진단하기 어려우며 이들 병변을 PDD를 이용하여 효과적으로 진단하는 방법을 찾고자 한다.

- 방광암 환자를 대상으로 방광 내에 Hexvix를 주입한 후 형광내시경을 이용하여 경요도 방광암 절제술을 시행하고 방광점막의 내시경적 소견, 형광 소견 및 병리조직학적 소견들을 서로 비교하여 일반적인 방광경으로는 발견하기 어려운 상피내암 등의 요로상피 병변과 초기의 미세한 방광암, 방광암 전구 병변 등의 진단에 있어서 PDD의 진단적 가치를 평가하고 실용화 하고자함.

## -면역조직화학염색연구

방광암 조직 및 방광암 전구 병변의 P53, bcl2, Ki67, Rb 면역조직화학염색을 시행하고 genetic alteration 확인하며 임상적 소견과 함께 생물학적 표지자 로써의 결과를 분석하여 Prognostic factor, Predictive factor 로써의 가능성을 살펴보고자함

## 2. 연구의 내용 및 결과

## 1) Photodynamic Diagnosis(PDD)

카테터를 사용하여 조제된 8mmol/L 주사액 50mL를 방광 안에 주입한다.

약 1시간 그대로 유지한 후 방광을 비운다.

약 1시간 내에 청색광을 사용하여 방광내시경 검사를 시작한다.

백색광과 청색광을 사용하여 모든 방광 병변의 위치를 확인한다.

위치가 확인된 병변의 생김은 일반적으로 백색광 하에서 시행한다.

표준 백색광 검사와 청색광(파장 380~450nm) 검사를 모두 시행할 수 있도록 필요한 필터가

장착된 방광내시경 장비를 사용하며 방광내시경 검사에 사용되는 광선 조사량은 다양하나,

대개 강도 0.25 mW/cm<sup>2</sup>에서 백색광, 청색광을 합쳐 총 180~360 J 정도임

※ 주사액 조제방법

모든 과정은 멸균 기구를 사용하여 무균 상태에서 수행한다.

① 첨부된 용제 50mL를 50mL 멸균주사기로 뽑아낸다.

② 50mL 멸균주사기에 든 용제 중 5mL를 헥스빅스 분말이 들어있는 바이알에 넣고 천천히 흔들어서 완전히 용해시킨다.

③ 바이알에 용해된 용액을 전부 50ml 멸균주사기에 다시 넣고 부드럽게 내용물을 혼합한다.

④ 멸균주사기에서 혼합된 내용물 약 5mL를 뽑아 다시 ②의 헥스빅스 분말이 들어있던 바이알에 넣는다. 바이알을 잘 흔든 후 다시 50mL 멸균주사기에 옮겨 잘 혼합한다. 헥스빅스 분말이

완전히 주사기에 옮겨질 수 있도록 이 과정을 2번 더 반복한다.

생검된 조직의 병리학적 검사를 시행한다. 방광암 조직과 전구 병변을 각각 따로 슬라이드를 제작하여 현미경적 검사를 시행하여 PDD 결과를 분석하며 기존의 urine cytology, NMP22검사 결과와의 비교 분석 시행

**2) 방광암 조직 및 전구 병변에 대한 면역 조직화학적 검사**

병리학적으로 확인된 암조직과 전구병변의 조직에 대하여 각각 면역조직화학적 검사를 시행하고 그 결과를 비교한다. 면역조직화학 검사는 p53, bcl-2, Ki-67, Rb, PTEN에 대하여 시행하고 방광암 전구 병변의 genetic alteration을 확인한다. 생물학적 종양표지자 검사에서 이상 소견의 정의는 p53는 10% 이상 양성 소견일 때, Rb는 10%이상 소실된 소견을 보일 때 Ki-67은 20% 이상 관찰될 때 PTEN은 50%이상 소실될 때, bcl-2는 양성 소견이 있으면 이를 이상 소견으로 함.

**3) 방광암 DB 구축**



백색광을 이용한 일반 방광경 검사 소견



Hexvix와 청색광을 이용한 Photodynamic Diagnosis(PDD) 소견으로 병변 부위가 붉은색을 띤다.

**4) 최종 결과 분석**

**① PDD 결과**

총 14명의 환자가 광역학적 진단을 시행받았다. 이중 12명 (85.7%)의 환자에서 청색 광원 모드에서만 관찰되는 병변이 한 군데 이상 발견되었다.

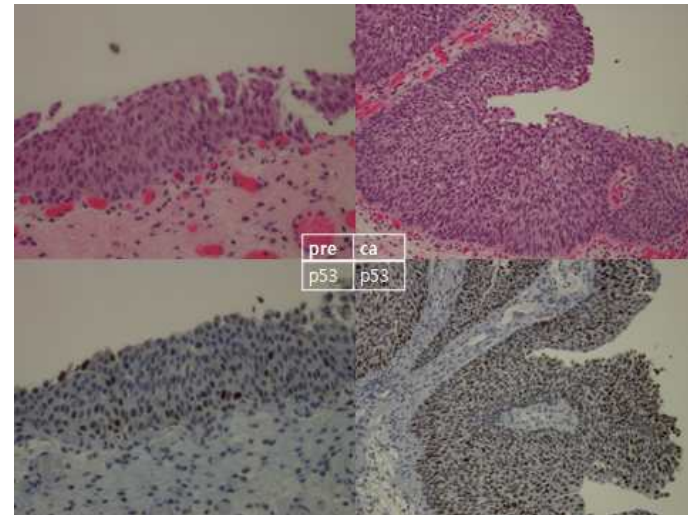
광역학진단환자 목록														
순서	시행일	병록번호	이름	WL소견	Fluorescent (+) lesion in BL	BL 특정소견 (부위)	BL부위 병리 결과	IHC-p53	IHC-Ki67	IHC-bcl2	IHC-Rb	IHC-PTEN	IHC-CD44	IHC-Cytokeratin20
1	2010-06-22			Post wall,dome 에 papillary shallow mass lesion	있음		inflammation							
2	2010-06-23			papillary tumor in dome,Rt post wall	있음	trigone	urothelial dysplasia							
3	2010-06-23			Rt lateral wall, post wall, Lt ant wall, dome 에 papillary shallow mass lesion	있음		urothelial dysplasia							
4	2010-06-30			Rt lat wall 에 papillary 한 1.5,1.0cm mass	있음	post Wall	Cis	P	P	N	N	N	P	P
5	2010-07-06			trigone 과 bladder neck 에 3개의 shallow papillary mass	있음	bladder neck	no tumor	N	N	F-P	N	N	P	N
6	2011-10-26			post wall 에 1개의 shallow papillary mass	있음	Lt. lateral wall, Lt orifice 주변	TCC	N	P	N	N	N	N	N
7	2011-11-01			bladder base 에 1개의 shallow papillary mass와 multiple hyperemic mucosal change	있음	Lt. lateral wall	inflammation	N	N	N	P	N		
8	2011-11-15			Rt. Ureteral orifice 주변에 shallow papillary mass lesion	있음	Rt. Urteral orifice 주변	no tumor	N	P	N	P	N		
9	2012-03-27			trigone 과 Lt.Rt. Lateral wall 에 3개의 shallow papillary surface lesion	있음	Bilateral ureteral orifice 주변	Cis	N	P	N	P	N		
10	2012-04-03			Rt.ureteral orifice 주변과 antwall, dome 에 multiple papillary mass	있음	Rt. Ant wall	TCC	P	P	N	F-P	N		
11	2012-04-18			Lt. lateral wall 에 4개의 shallow papillary mass	있음	bladder dome	TCC	P	P	N	P	N		
12	2012-04-18			trigone 과 Lt. lateral wall 에 shallow papillary mass	있음	Rt. Lateral wall과 dome	Cis	P	P	N	N	P		
13	2012-06-12			postwall 과 bilateral wall 에 shallow hyperemic mucosal lesion	있음	trigone	inflammation	P	N	N	N	N		
14	2012-07-10			Rt lateral wall 과 bladder neck에 3개의 shallow papillary mass	있음	trigone,post wall, ant Wall	inflammation	N	N	N	N	N		

이들 12례의 병리검사 결과 요로상피세포암, 상피내암, 이형성 요로상피가 각각 4명 (33.3%), 4명

(33.3%), 1명 (8.3%)에서 발견되었으며, 나머지 3명 (25%)에서는 현미경검사에서는 정상 조직 소견이 관찰되었다.

청색 광원에서 추가로 발견된 요로상피세포암의 조직학적 병기는 모두 Ta, low grade였으며, 상피내암은 3례 모두 국소적이었다.

<u>Pathologic findings of suspicious lesions</u>	<u>No. of patients (%)</u>	<u>Etc.</u>
Urothelial carcinoma	4 (33.3%)	Ta, low grade - 4 (100%) Other -0 (0.0%)
CIS	4 (33.3%)	Focal - 4 (100%) Diffuse - 0 (0.0%)
Urothelial dysplasia	1 (8.3%)	-
Normal bladder mucosa or inflammation	3 (25.0%)	-



(왼쪽이 precancer로 표시된 조직, 오른쪽이 superficial tumor조직.

왼쪽은 400배, 오른쪽은 200배.

P53발현량이 차이가 남. H&E에서 세포층이 뚜렷하게 차이가 남(배울 감안). Tumor 조직에서 Mitosis가 보다 위쪽에서도 관찰되고, pleomorphism도 심함.)

전구 병변에 대한 면역화학염색 결과, 1명 (100%)의 이형성 요로상피 병변에서 p53, Ki-67, bcl-2 양성 등의 면역조직화학염색 이상이 발견되었다.

현미경검사에서 정상 조직 소견을 보인 3례 (100%)에서도 Ki67 (1례, 33.3%), bcl-2 (1례, 33.3%), Rb (2례, 66.7%) 양성 등의 염색 이상이 한 가지 이상 발견되어 종양화과정의 초기 유전자 변이 가능성을 시사했으며, 이들 3명중 1명의 환자에서 추적관찰 12개월 만에 방광암이 재발하였으며, 근접윤성 방광암으로 진행된 환자들은 없었다.

<u>Pathologic findings of suspicious lesions</u>	<u>p53(+)</u>	<u>Ki67(+)</u>	<u>bcl-2(+)</u>	<u>Rb(+)</u>	<u>PTEN(+)</u>	<u>Any(+)</u>
Urothelial carcinoma, n (%) (n=4)	3 (75.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
CIS, n (%) (n=4)	2 (50.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
Urothelial dysplasia, n (%) (n=1)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Normal bladder mucosa or inflammation, n (%) (n=3)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (100.0)
p-value	0.247	0.327	0.327	0.864	-	-

## ㉔ 방광암 종양표지자 면역조직화학 염색 결과 연구

2010년 6월 ~ 2012년 10월 까지 총 117명의 경요도방광종양절제술 환자에서 면역조직화학 검사 연구를 시행하였으며, 면역조직화학 검사는 p53, bcl-2, Ki-67, Rb, PTEN에 대하여 시행하고 방광암 전구 병변의 genetic alteration을 확인 하였다.

생물학적 종양표지자 검사에서 이상 소견의 정의는 p53는 10% 이상 양성 소견일 때, Rb는 10%이상 소실된 소견을 보일 때 Ki-67은 20% 이상 관찰될 때 PTEN은 50%이상 소실될 때, bcl-2는 양성 소견이 있으면 이를 이상 소견으로 하였다.

연구 결과 Tstage, Grade, Grade by ISUP은 Ki-67 면역화학염색 결과와 밀접한 연관을 보였다. 선행 면역조직화학 검사 연구 결과와 함께 방광암 DATA BASE 자료를 분석하여 다음과 같은 주요 결과를 얻었다.

- 표재성 방광암 환자 중 수술 후 보조적 마이토마이신 C 방광내 주입 받은 환자에서 진행의 예측 인자로서 Ki-67의 역할에 대해 규명함. (Prognostic Value of Ki-67 Expression in Intermediate-risk Patients With Nonmuscle-invasive Bladder Cancer Receiving Adjuvant Intravesical Mitomycin C Therapy)

Table. Predictability of progression-free survival according to p53 and Ki-67 staining after adjusting for tumor stage, grade, shape, and lymphovascular invasion through multivariate Cox regression analysis

Variable	p53			Ki-67		
	HR	95% CI	P Value	HR	95% CI	P Value
Tumor stage (pTa vs pT1)	2.98	0.98-9.04	.054	3.18	0.91-11.15	.071
Tumor grade (G1/G2 vs G3)	2.32	1.02-5.31	.045	1.76	0.72-4.34	.222
Tumor shape (papillary vs nodular)	2.11	0.44-10.10	.349	3.70	0.74-18.50	.111
Lymphovascular invasion (present vs absent)	1.36	0.35-5.29	.654	1.66	0.339-8.13	.532
p53 (<20% vs ≥20%)	1.35	0.31-5.87	.681	—	—	—
Ki-67 (<20% vs ≥20%)	—	—	—	3.40	1.04-11.05	.042

Abbreviations as in Table 2.

- 결과에서 p53은 74명 (54.4%)의 환자에서 이상발현 되었으며, Ki-67은 50 (38.8%)에서 과발현 되었다. 48.6개월 (범위, 6.1 to 96.0 months)의 중간 관찰기간 동안 재발은 61명 (47.3 %)에서 발생하였으며, 진행은 15명 (11.6%)에서 발생하였다. Kaplan-Meier 곡선에서 Ki-67 발현에 따라 진행에 차이를 보였으며 (log rank  $p<0.01$ ), 다변량 분석에서 Stage (HR: 5.86, 95% CI 1.86-18.43,  $p=0.001$ ), Grade (HR: 2.94, 95% CI 1.31-6.60,  $p=0.007$ ), Tumor shape (HR: 1.99, 95% CI 1.10-3.59,  $p=0.041$ ), Lymphovascular invasion (HR: 4.59, 95% CI 1.02-20.79,  $p=0.048$ ), Ki-67 (HR: 4.38, 95% CI 1.48-13.01,  $p=0.006$ )이 진행의 의미 있는 예측인자였다.

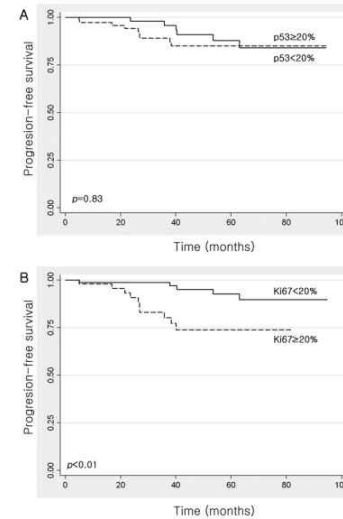


Figure 1. Kaplan-Meier curve for progression-free survival according to p53 and Ki-67 expression (P value by log-rank test).

- T1G3 방광암의 p53, bcl-2, Ki-67, Rb, PTEN 등의 면역화학염색을 중심으로 일차성 T1G3 방광암의 예후인자들에 대해 연구함

목적: 방광암, 특히 T1G3 방광암은 무재발에서 질병특이 사망까지 다양한 예후를 나타내어 치료에 대한 논쟁이 많다. 본 연구에서는 p53, bcl-2, Ki-67, Rb, PTEN 등의 면역화학염색을 중심으로 일차성 T1G3 방광암의 예후인자들에 대해 연구하였다.

대상 및 방법: 2001년 3월부터 2010년 12월까지 경요도 방광종양절제술을 통해 일차성 T1G3 방광암으로 진단된 62명의 환자를 대상으로 하였다. 수술 후 육안적으로 종양은 완전히 제거된 상태였으며, 모든 환자의 조직에 근육층이 포함되었다. 수술 후 조직표본에 대해 5가지 면역화학염색을 통해 발현이나 소실 여부를 판독하였다.

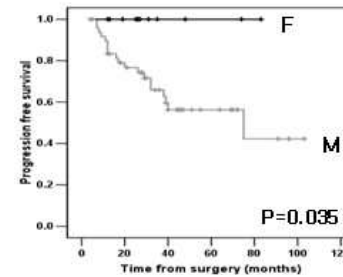
결과: 추적관찰 기간의 중위값은 38.5 (4.0-103.0)개월이었다. 추적관찰 기간동안 35명 (56.5%)의 환자에서 재발, 19명 (30.6%)에서 진행, 9명 (14.5%)의 환자에서 전이가 발생하였다. 5가지 면역화학염색 결과와 성별, 종양개수, 종양크기, Cis 병소의 유무, 림프혈관침윤 등 기존에 알려진 예후인자들과의 연관성에 대한 분석에서 Rb와 PTEN alteration은 림프혈관 침윤과 관련이 있었다 (각각  $p=0.001$   $p=0.001$ ). 방광암 재발의 경우, 단변량 및 다변량 분석에서 5가지 면역화학염색은 단독으로는 재발을 예측하지 못하였으며, 종양개수만이 유일한 독립적 예후인자로 나타났다 ( $p=0.016$ ). 진행의 경우, 단변량 분석에서 남성 성별은 진행을 예측하는 예후인자였으나 ( $p=0.036$ ), 다변량 분석에서는 통계적 유의성이 없었다. 전이의 경우, 어떠한 인자도 단변량 및 다변량 분석에서 의미가 없었다.



-Univariate cox proportional hazards models for the time to progression

Variables	Univariate		
	P	HR	95% CI
Gender (male* vs. female)	<b>0.036</b>	0.491	0.035-0.911
Tumor number (Less than 4* vs. 4 or Greater)	0.115	2.347	0.812-6.783
Tumor size (Less than 3* vs. 3 or Greater)	0.470	1.444	0.533-3.915
Carcinoma in situ (No* vs. Yes)	0.845	1.223	0.162-9.219
LVI (Not altered* vs. Altered)	0.664	0.796	0.285-2.225
P53 (Not altered* vs. Altered)	0.695	0.811	0.284-2.313
Bcl-2 (Not altered* vs. Altered)	0.449	0.619	0.179-2.144
Ki67 (Not altered* vs. Altered)	0.405	2.354	0.313-17.685
Rb (Not altered* vs. Altered)	0.766	0.861	0.320-2.313
PTEN (Not altered* vs. Altered)	0.723	1.179	0.474-2.935

-Differences in progression-free survival according to the gender



-Univariate cox proportional hazards models for the time to metastasis

Variables	Univariate		
	P	HR	95% CI
Gender (male* vs. female)	0.356	0.035	0.000-42.661
Tumor number (Less than 4* vs. 4 or Greater)	0.950	1.046	0.261-4.193
Tumor size (Less than 3* vs. 3 or Greater)	0.596	1.475	0.351-6.209
Carcinoma in situ (No* vs. Yes)	0.685	0.047	0.000-123512.857
LVI (Not altered* vs. Altered)	0.785	1.214	0.302-4.885
P53 (Not altered* vs. Altered)	0.073	0.299	0.080-1.118
Bcl-2 (Not altered* vs. Altered)	0.444	0.444	0.055-3.551
Ki67 (Not altered* vs. Altered)	0.990	0.987	0.123-7.894
Rb (Not altered* vs. Altered)	0.423	0.525	0.109-2.536
PTEN (Not altered* vs. Altered)	0.484	0.607	0.150-2.458

-Summary of clinical and pathologic variables related to immunohistochemical expressions

Variables	Patients (n)	p53			Bcl-2			Ki-67			Rb			PTEN		
		Not altered (n=12)	Altered (n=50)	P	Not altered (n=49)	Altered (n=15)	P	Not altered (n=5)	Altered (n=54)	P	Not altered (n=40)	Altered (n=21)	P	Not altered (n=30)	Altered (n=23)	P
Gender																
Male	50 (80.6)	10 (83.3)	40 (80.0)	1.000	40 (81.6)	10 (76.9)	0.703	8 (100.0)	42 (77.8)	0.197	31 (77.5)	18 (85.7)	0.518	27 (75.0)	20 (87.0)	0.334
Female	12 (19.4)	2 (16.7)	10 (20.0)		9 (18.4)	3 (23.1)		0 (0.0)	12 (22.2)		9 (22.5)	3 (14.3)		9 (25.0)	3 (13.0)	
Tumor number																
Less than 4	28 (48.3)	3 (33.3)	25 (51.0)	0.473	23 (51.1)	5 (38.5)	0.534	3 (50.0)	25 (48.1)	1.000	22 (57.9)	6 (31.6)	0.092	19 (55.9)	7 (33.3)	0.164
4 or Greater	30 (51.7)	6 (66.7)	24 (49.0)		22 (48.9)	8 (61.5)		3 (50.0)	27 (51.9)		16 (42.1)	13 (68.4)		15 (44.1)	14 (66.7)	
Tumor size (cm)																
Less than 3	25 (43.1)	3 (33.3)	22 (44.9)	0.718	20 (44.4)	5 (38.5)	0.760	3 (50.0)	22 (42.3)	1.000	17 (44.7)	8 (42.1)	1.000	17 (50.0)	7 (33.3)	0.272
3 or Greater	33 (56.9)	6 (66.7)	27 (55.1)		25 (55.6)	8 (61.5)		3 (50.0)	30 (57.7)		21 (55.3)	11 (57.9)		17 (50.0)	14 (66.7)	
Carcinoma in situ																
No	59 (95.2)	11 (91.7)	48 (96.0)	0.482	48 (98.0)	11 (84.6)	0.109	8 (100.0)	51 (94.4)	1.000	39 (97.5)	20 (95.2)	1.000	34 (94.4)	22 (95.7)	1.000
Yes	3 (4.8)	1 (8.3)	2 (4.0)		1 (2.0)	2 (15.4)		0 (0.0)	3 (5.6)		1 (2.5)	1 (4.8)		2 (5.6)	1 (4.3)	
LVI																
No	45 (72.6)	9 (75.0)	36 (72.0)	1.000	35 (71.4)	10 (76.9)	1.000	6 (75.0)	39 (72.2)	1.000	35 (87.5)	9 (42.9)	0.000	32 (88.9)	11 (47.8)	0.001
Yes	17 (27.4)	3 (25.0)	14 (28.0)		14 (28.6)	3 (23.1)		2 (25.0)	15 (27.8)		5 (12.5)	12 (57.1)		4 (11.1)	12 (52.2)	
Recurrence																
No	27 (43.5)	4 (33.3)	23 (46.0)	0.526	21 (42.9)	6 (46.2)	1.000	3 (37.5)	24 (44.4)	1.000	14 (35.0)	13 (61.9)	0.060	16 (44.4)	8 (34.8)	0.589
Yes	35 (56.5)	8 (66.7)	27 (54.0)		28 (57.1)	7 (53.8)		5 (62.5)	30 (55.6)		26 (65.0)	8 (38.1)		20 (55.6)	15 (65.2)	
Progression																
No	43 (69.4)	7 (58.3)	36 (72.0)	0.487	33 (67.3)	10 (76.9)	0.737	7 (87.5)	36 (66.7)	0.416	28 (70.0)	15 (71.4)	1.000	27 (75.0)	13 (56.5)	0.163
Yes	19 (30.6)	5 (41.7)	14 (28.0)		16 (32.7)	3 (23.1)		1 (12.5)	18 (33.3)		12 (30.0)	6 (28.6)		10 (43.5)	10 (43.5)	
Metastasis																
No	53 (85.5)	8 (66.7)	45 (90.0)	0.062	41 (83.7)	12 (92.3)	0.670	7 (87.5)	46 (85.2)	1.000	33 (82.5)	19 (90.5)	0.479	30 (83.3)	20 (87.0)	1.000
Yes	9 (14.5)	4 (33.3)	5 (10.0)		8 (16.3)	1 (7.7)		1 (12.5)	8 (14.8)		7 (17.5)	2 (9.5)		6 (16.7)	3 (13.0)	

-Univariate and multivariate cox proportional hazards models for the time to recurrence

Variables	Univariate			Multivariate		
	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI
Gender (male* vs. female)	0.093	0.361	0.110-1.183	0.237	0.468	0.133-1.646
Tumor number (Less than 4* vs. 4 or Greater)	0.023	2.359	1.124-4.954	<b>0.016</b>	2.846	1.215-6.663
Tumor size (Less than 3* vs. 3 or Greater)	0.520	1.261	0.622-2.559	0.821	1.098	0.489-2.468
Carcinoma in situ (No* vs. Yes)	0.501	1.637	0.390-6.877	0.776	0.713	0.070-7.305
LVI (Not altered* vs. Altered)	0.819	1.094	0.508-2.352	0.184	1.976	0.723-5.399
P53 (Not altered* vs. Altered)	0.624	0.815	0.359-1.850	0.258	0.563	0.208-1.524
Bcl-2 (Not altered* vs. Altered)	0.726	0.861	0.373-1.988	0.471	0.691	0.252-1.889
Ki67 (Not altered* vs. Altered)	0.809	0.889	0.343-2.306	0.932	1.014	0.314-3.277
Rb (Not altered* vs. Altered)	0.116	0.526	0.236-1.171	0.075	0.383	0.133-1.100
PTEN (Not altered* vs. Altered)	0.785	1.098	0.560-2.153	0.715	1.179	0.488-2.849



3. 연구결과 고찰 및 결론

- 방광암에 대한 광역학적 진단은 유럽의 선진국에서 실제 방광암 환자의 진단 및 내시경적 절제술시 이용되어 일반 방광내시경을 이용할 때와 비교하여 방광암의 진단 및 수술 재발률 감소에 도움이 된다는 보고들이 있다. 본 연구에서 방광암에 대한 광역학적 진단은 요로상피세포암 뿐 아니라, **상피내암이나 전구 병변 등의 발견률을 향상**시키며, 광역학적 진단을 통해 추가로 발견된 **병변에서 유전학적 이상이 관찰되어 중앙화과정의 초기 유전자 변이 가능성을 시사**했다. 향후 방광암의 재발 감소나 진행의 조기 발견에 대한 광역학적 진단의 역할에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

-총 117명의 경요도방광종양절제술 환자에서 면역조직화학 검사 연구를 시행하였으며, 면역조직화학 검사는 p53, bcl-2, Ki-67, Rb, PTEN에 대하여 시행하고 방광암 전구 병변의 genetic alteration을 확인하였다.

생물학적 중앙표지자 검사에서 이상 소견의 정의는 p53는 10% 이상 양성 소견일 때, Rb는 10%이상 소실된 소견을 보일 때 Ki-67은 20% 이상 관찰될 때, PTEN은 50%이상 소실될 때, bcl-2는 양성 소견이 있으면 이를 이상 소견으로 하였다.

연구 결과 Tstage, Grade, Grade by ISUP은 Ki-67 면역화학염색 결과와 밀접한 연관을 보였다. 선행 면역조직화학 검사 연구 결과와 함께 방광암 DATA BASE 자료를 분석하여 다음과 같은 주요 결과를 얻었다.

- 표제성 방광암 환자 중 수술 후 보조적 마이토마이신 C 방광내 주입 받은 환자에서 진행의 예측 인자로서 Ki-67의 역할에 대해 규명함.

본 연구를 통해 **표제성 방광암환자의 방광암 조직에서 Ki-67의 과발현은 수술 및 마이토마신 방광내 주입 요법 후 방광암재발과 진행을 예측하는 인자로서의 가치가 있음을 확인**하였다.

다. P53의 경우 잘 알려진 tumor suppressor gene이며 cell cycle progression and apoptosis under genotoxic conditions의 중요한 regulator 이다.

방광암 재발 혹은 병진행과 P53 유전자 이상과의 관련성에 대해서는 다양한 보고들이 있으며 저자들의 연구에서는 표제성 방광암 환자 중 수술 후 보조적 마이토마이신 C 방광내 주입 받은 환자에서 진행의 예측 인자로서의 역할은 뚜렷하지 않았다.

-비근침윤성 방광암중 가장 고위험군인 T1G3 방광암에서 면역화학염색 연구를 통하여 그 가치를 알아보기 위한 연구를 시행 하였으며, Rb와 PTEN이 림프혈관 침윤과 관련이 있었다. 이들 유전자 이상은 T1G3 방광암에서 예후적 가치를 지니지는 못하였다. T1G3 방광암의 경우 근침윤성 방광암으로 진행되고 전이를 일으키는 경우도 많아 적절한 치료 방침을 정립하기 위해서는 예후적 의미를 지닌 중앙표지자의 발굴이 요구된다. 향후 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다. 본 연구에서 성별은 면역화학염색 결과보다 T1G3 방광암의 예후인자로서의 의미가 있는 것으로 나타나 치료방침 결정에 중요한 인자로서 잠재적 가치가 기대되어, 향후 이에 대한 대단위의 연구도 필요로 할 것으로 생각한다.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

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>
Adjuvant Intravesical Instillation for Primary T1G3 Bladder Cancer: BCG versus MMC in Korea	이강현 (교신)	Anticancer research (1.725)	2012: 32 1493-8	국외 SCI	1010850
Association of common variations of 8q24 with the risk of prostate cancer in Korean men	이강현 (교신)	BJUI (2.844)	2012: 110(6ptB) E318-25	국외 SCI	08102203
Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma after failure of two courses of platinum-based regimens	이 강 현 (교신)	International Journal of Urology (1.46)	2011: 26: 807-13	국외 SCI	1010850
A Prospective Evaluation of Conventional Cystography for Detection of Urine Leakage at the Vesicourethral Anastomosis Site after Radical Prostatectomy Based on Computed Tomography	이 강 현 (교신)	Clinical Radiology (1.645)	2011: 66(3): 251-6	국외 SCI	없음
Association and Haplotype Analysis of Prostate Stem Cell Antigen with Prostate Cancer Risk	이 강 현 (교신)	Journal of Urology (3.862)	2011: 185(6): 2112-8	국외 SCI	없음
Prostate volume has prognostic value only in pathologic T2 radical prostatectomy specimens	이 강 현 (교신)	Journal of Korean Medical Science(0.832)	2011: 26: 807-13	국내 SCI	없음
Prognostic Value of p53 and Ki-67 Expression in Intermediate-risk Patients With Nonmuscle-invasive Bladder Cancer Receiving Adjuvant Intravesical Mitomycin C Therapy	이 강 현 (교신)	Urology (2.365)	2010: 512: 1-7	국외 SCI	1101503

The development of the conditionally replication-competent adenovirus: replacement of E4 orf1-4 region by exogenous gene	이강현 (공동)	J Gene Med (2.968)	2010; 12(5): 453-62	국외 SCI	1101503
Pretreatment assessment of tumor enhancement on contrast-enhanced computed tomography as a potential predictor of treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving antiangiogenic therapy	이강현 (공동)	Cancer (5.418)	2010; 116(10): 2332-42	국외 SCI	없음
Renal safety and efficacy of cisplatin-based chemotherapy in patients with a solitary kidney after nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract	이강현 (교신)	Cancer Chemother Pharmacol (2.654)	2010;	국외 SCI	없음
Prostate Specific Membrane Antigen mRNA in Blood as a Potential Predictor of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy	이강현 (교신)	JKMS (0.838)	2010; 25: 1291-5	국외 SCI	0810220

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 <sup>1)</sup>	지원과제번호
Hexivix 방광내 주입을 이용한 방광암의 광역학적인: 전향적 연구	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회, 2012	국내	1010850
차세대염기서열분석법을 이용한 한국인 전립선암 유전자융합(gene fusions)연구	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회, 2012	국내	
AMACR genotype is associated with risk of sporadic prostate cancer in Korean men	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회, 2012	국내	
Adjuvant Intravesical Instillation for Primary T1G3 Bladder Cancer: BCG versus MMC in Korea	이강현 (교신)	한일비뇨기과학회	국내	1010850
Prognostic Value of AMACR, PSMA, PSCA, EGFR, and Bcl-2 in patients undergoing Radical Prostatectomy: A Study with Objective Staining Score of Tissue Microarray	이강현(교신) 저자	SIU, 2011	국외	
DIFFERENCES IN THE PROGNOSTIC VALUE OF THE PROSTATE VOLUME, TUMOR VOLUME, AND TUMOR PERCENTAGE BETWEEN PATHOLOGIC T2 AND T3 RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS	이강현 (교신)	Controversy in urology 2011	국외	없음
방광암 세포주와 정위방광암 모델에서 c-Myc 저해제의 효과	이강현 (공동)	대한비뇨기과학회 2011	국내	없음
표적치료 시대의 전이성 신세포암 환자에 대한 새로운 예후인자: FDG-PET/CT를 통한 대사종양부하	이강현 (공동)	대한비뇨기과학회 2011	국내	없음
18F FDG-PET/CT를 이용한 전립선암의	이강현	대한비뇨기과학회 2011	국내	0710330

전이 및 재발 병소 발견에 대한 연구	(교신)				
<b>일차성 T1G3 방광암의 예후인자: 면역화학염색을 기반으로 한 연구</b>	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회 2011	국내	1010850	
전이성 신세포암 환자에서 표적치료로 인한 갑상선기능저하증	이강현 (공동)	대한비뇨기과학회 2011	국내	없음	
Clinical Features of pT0 Prostate Cancer after Neoadjuvant Hormonal Therapy plus Radical Prostatectomy	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회 2011	국내	0810220	
The association of Prostate Stem Cell Antigen SNP with Prostate Cancer Risk	이강현 (교신)	대한비뇨기종양학회, 2010	국내	0810220	
Bcl-2 as a Predicting Factor on Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy: A Prospective Study	이강현 (교신)	2010 유럽비뇨기과학회	국외	0810220	
Cardiovascular and renal toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma	이강현 (공동)	Controversy in urology 2010	국외	없음	
병리학적 T2, T3군에서 전립선 용적, 전립선내 종양 용적, 전립선내 종양 비율의 예후적 가치	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회 2010	국내	0810220	
임상적 T1 병기의 전립선암의 PET 영상에서 11C-acetate 섭취의 의미: 초기연구	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회 2010	국내	0710330	
근치적 전립선적출술 후 생화학적 재발의 예측인자로서 다섯 가지 생화학적 표지자의 발현: 염색강도와 구역비율을 이용한 연구	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회 2010	국내	0810220	
점막하층을 침범하지 않은 고분화도 비근침윤성 방광암 환자의 종양생물학적 특성에 대한 연구	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회 2010	국내	없음	
방광-전립선 절제술의 검체에서 우연히 발견된 전립선암의 특성	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회 2010	국내	없음	
8q24 Genotype is Associated with Risk of Prostate Cancer in Korean Men	이강현 (교신)	대한비뇨기과학회 2010	국내	0810220	

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		연차	최종
-초기의 미세한 방광암, 방광암 전구 병변 등의 진단에 있어서 PDD의 진단적 가치를 평가하고 실용화 하고자함. - 방광암 종양표지자 면역조직화학염색 연구	1차년도	방광암 환자에서 PDD 및 조직검사시행	방광암 환자에서 PDD 및 조직검사시행	90	40
		IHC Study			
	2차년도	방광암 환자에서 PDD 및 조직검사시행	방광암 환자에서 PDD 및 조직검사시행	90	70
		IHC Study	면역조직화학염색 연구를 통하여 방광암 연구 결과 도출, 발표		
	3차년도	방광암 환자에서 PDD 및 조직검사시행	방광암 환자에서 PDD 및 조직검사시행	80	95
		IHC Study			

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
방광암 환자에서 PDD시행	방광암 환자에서 PDD시행 및 결과 분석
임상 DB 구축 및 조직검사 정보와의 상관관계 분석	임상 DB 구축 및 조직검사 정보와의 상관관계 분석함

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	2	BJUI (2,844)
산업재산권 등록		특허 등록 예상 국가, 예상 특허명 등
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

본 연구를 통해 확인된 PDD 방광암 진단 방법 및 방광암 종양표지자 면역화학염색 결과를 방광암 환자 진료에 적용하여 활용한다.

6. 참고문헌

Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 2004;171:135 - 8.

Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and whitelight cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. J Urol 2007;178:68 - 73.

Joachim D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. J Urol 2005;174:862 - 6.

Loidl W, Schmidbauer J, Susani M, Marberger M. Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinate induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance? Eur Urol 2005;47:323 - 6

Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology. 2005;66:64-74.

Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Dalbagni G, et al. Cooperative effects of p53 and pRB alterations in primary superficial bladder tumors. *Cancer Res.* 1997;57:1217-21.

Hitchings AW, Kumar M, Jordan S, et al. Prediction of progression in pTa and pT1 bladder carcinomas with p53, p16 and pRb. *Br J Cancer.* 2004;91:552-7.

Wu TT, Chen JH, Lee YH, et al. The role of Bcl-2, p53, and Ki-67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. *J Urol.* 2000;163:758-60.

Saint F, Le Frere Belda MA, Quintela R, et al. Pretreatment p53 nuclear overexpression as a prognostic marker in superficial bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guerin (BCG). *Eur Urol.* 2004;45:475-82.

Fontana D, Bellina M, Gubetta L, et al. Monoclonal antibody Ki-67 in the study of the proliferative activity of bladder carcinoma. *J Urol.* 1992;148:1149-51.

Quintero A, Alvarez-Kindelan J, Luque RJ, et al. Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol.* 2006;59:83-8

Esuvaranathan K, Chiong E, Thamboo TP, et al. Predictive value of p53 and pRb expression in superficial bladder cancer patients treated with BCG and interferon-alpha. *Cancer.* 2007;109:1097-105.

편집순서 7 : 세부과제 결과

## II. 제0세부과제

### 7. 첨부서류

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

**세부과제명 :**

**세부과제책임자(성명/소속) :**