|  |
| --- |
| **한국췌장외과연구회 공동연구 연구계획요약** |
| **연구과제명** | 국문 | 절제 가능한 침습성 관내 유두상 점액 종양의 수술 후 보조 항암화학요법 과 방사선 치료의 역할 연구 : 한국 다기관 연구 |
| 영문 | Role of adjuvant therapy in resected invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas after surgical resection: Korean multicenter study |
| **연구 책임자** | **성 명** | **소 속** | **직 위** | **전공분야** |
| 강창무 | 연세대학교외과학교실 | 교수 | 간담췌외과 |
| 전화번호: 82-2-2228-2135 | 핸드폰: 010-8944-9601 |
| 팩스: | 이메일: CMKANG@yuhs.ac |
| **공동연구자** | **성 명** | **소 속** | **직 위** | **전공분야** |
| 황호경 | 연세대학교 | 부교수 | 간담췌외과 |
| 노승윤 | 연세대학교 | 임상조교수 | 간담췌외과 |
| 김성현 | 연세대학교 | 임상조교수 | 간담췌외과 |
| 최문석 | 연세대학교 | 진료교수 | 간담췌외과 |
| **연구목적****및****필요성** | * 관내 유두상 점액종양은 전 세계적으로 췌장 관내 질환 중 그 진단이 점차 증가하는 암종으로 최근에는 절제된 췌장 내에서 발생하는 질환 중 20%를 차지하는 질환으로 발병률은 2위에 달함.
* 침습성 관내 유두상 점액종양은 췌장암보다 덜 칩습적이고 주변 조직으로의 침습이 천천히 진행되는 양상을 보이며 그 예후 또한 췌장암에 비해 좋은 것으로 알려져 왔음. 점액을 분비하는 종양의 특성상 췌관의 폐쇄로 인한 췌장염 등으로 증상이 쉽게 유발되어 조기에 진단 되는 경향을 보여 수술적 치료의 접근성이 높음.
* 하지만 췌장암과 달리 침습성 관내 유두상 점액종양의 수술 후 치료에 대한 일반적인 가이드라인 또한 아직 정립된 것이 없어 일반적인 췌장암의 치료가이드라인을 따르고 있는 실정이다. 특히, 질환의 특성상 그 수가 적고, 대부분 단일 기관 연구이므로 향후 효과적인 치료지침을 수립하고 치료의 종양학적 안전성을 확인하기 위한 신뢰도 높은 다기관 연구가 필요함.
 |
| **연구방법** | * 췌두십이지장절제술 혹은 췌미부절제술 등의 수술적 절제를 시행한 침습성 관내 유두상 점액종양 환자 군을 대상으로 한 후향적 연구임.
* 수술 단독으로 시행한 환자 군과 수술 후 보조적 항암화학요법 혹은 방사선 치료를 시행한 환자군의 장기 종양학적 치료성적 분석.
* 적은 규모의 샘플 수 및 기관, 술자 간의 편향을 보정하기 위하여 다기관 자료를 수집할 계획이며, 교란변수의 영향을 극소화 하기 위하여 병기-매칭분석 (stage-matched analysis) 등의 통계학적 방법을 사용하여 분석을 진행할 예정임.
* pathologic slide의 centralized revision을 통해 정확한 T stage및 invasive component 비율 확인, colloid or tubular differentiation의 확인
 |
| **연구내용** | * 본 연구는 한국췌장외과 연구회 소속 기관으로부터 임상병리학적 데이터 수집이 가능한 환자 중 침습성 관내 유두상 점액종양으로 진단 받고 수술적 절제를 시행한 환자들의 데이터를 수집
* 단순 경과 관찰을 시행한 환자군과 수술 후 보조적 항암화학요법 및 방사선 치료를 시행한 환자 군간의 종양학적인 특성 및 치료 효과를 분석할 예정임
* 기본적인 환자 정보, 수술 관련 정보, 병리학적 정보, 합병증 관련 단기적 결과, 재발/생존 등 장기적 종양학적 결과 등을 수집 예정임.
 |
| **기대효과****및****활용방안** | * 본 다기관 연구를 통해 한국에서 발생한 침습성 관내 유두상 점액 종양에 대한 수술적 치료의 종양학적 안정성과 효용성을 뿐만 아니라 보조적 항암화학요법 및 방사선치료의 장기종양학적 성적을 보고하여, 향후 이와 관련된 연구에 있어 중요 참고문헌이 될 것임.
* 또한, 수술 후 보조적 치료의 효과 및 적응증을 제시할 수 있는 임상적 증거를 수집하고, 이를 바탕으로 치료 가이드라인을 제시 할 수 있음
* 침습성 관내 유두상 점액종양 환자에 대한 치료 방법의 다양화를 통한 전체 생존율 향상에도 기여할 수 있을 것으로 생각되며, 향후 이를 바탕으로 한 전향적 비교분석연구의 초석이 될 수 있을 수 있음
* pathologic slide의 centralized revision을 통해 지금까지 기관별로 상이한 stage report를 극복하고 보다 세분화된 병리학적 근거를 기반으로 정확한 치료 근거를 마련을 할 수 있음.
 |
| **연구기간** |  12 개월 |  |
| **연구실적** | 세부연구계획서 내용 참조 |

**연구 계획서**

**1. 연구 제목**

(국문) 절제 가능한 침습성 관내 유두상 점액 종양의 수술 후 보조 항암화학요법 과 방사선 치료의 역할 연구 : 한국 다기관 연구

(영문) Role of adjuvant therapy in resected invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas after surgical resection: Korean multicenter study

**2. 국내외 연구동향**

1. 췌장의 관내 유두상 점액 종양 (intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas)은 전 세계적으로 췌장 관내 질환 중 그 진단이 점차 증가하는 암종으로 최근에는 절제된 췌장 내에서 발생하는 질환 중 20%를 차지하는 질환으로 발병률은 2위에 달함. 그 중 침습성 관내 유두상 점액종양은 그 예후가 명확히 좋지 않은 것으로 널리 알려져 있음.
2. 침습성 관내 유두상 점액종양 (invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas )은 췌장암보다 비교적 덜 침습적인 것으로 알려져 있으며, 주변 조직으로의 침습이 천천히 진행되는 양상을 보여 그 예후 또한 췌장암에 비해 좋은 것으로 알려져 왔으나 점액을 분비하는 종양의 특성상 췌관의 폐쇄로 인한 췌장염 등으로 증상이 쉽게 유발되어 조기에 진단 되는 경향을 보임. 위와 같은 이유로 수술적 치료의 적응증이 되는 비율이 높은 편이나 수술 후 치료에 대한 일반적인 가이드라인 은 아직 정립된 것이 없음1-3
3. Marchegiani et al.의 RCT 연구에서는 림프절내 침습이 있거나 tubular differentiation이 있을 경우에 한해 수술 후 보조요법을 시행하였을 때 disease specific survival에서 의미 있는 결과가 있음을 보고 하였음.4 Aronsson et al은 8개의 후향적 연구를 기반으로한 systematic review에서 node-positive disease, higher TNM stage, positive resection margins, poor differentiation, and tubular subtype의 경우 수술 후 보조요법이 생존률의 이득이 있음을 보고 하였음.5
4. Caponi et al. 이 2013년 발표한 유럽의 후향적 다기관 연구에 따르면, 침습성 관내 유두상 점액종양으로 수술을 시행한 64명의 환자군을 대상으로 수술 후 단순 경과관찰을 시행한 환자군(surgery alone, SA)과 34명의 수술 후 항암화학요법 및 방사선 치료(Adjuvant therapy, AT)를 시행한 환자군 간 비교 분석을 시행하였을 때 림프절 전이 여부와 관계 없이 모두 disease free survival이 AT 군에서 더 나은 경향을 보였다. (N0, p=0.05; N+, p=0.04)6
5. 하지만 수술 후 보조요법의 필요성에 대해 상반된 연구 결과들이 있어 보조요법의 필요성에 대해 여전히 논란이 있음. Rodrigues et al.의 2020년 보고에 따르면, 관련 연구 중 비교적 많은 숫자인 103명의 침습성 관내 유두상 점액종양 환자 중에서 64명의 수술 후 단순 경과관찰을 시행한 환자군 (surgery alone, SA)과 34명의 수술 후 항암화학요법 및 방사선 치료(Adjuvant therapy, AT)를 시행한 환자군 간 비교 분석을 시행하였을 때, AT를 시행한 환자군의 median overall survival이 낮은 경향을 보였음 (134 months vs. 65 months, p=0.052). 림프절 전이가 없는 환자 군 간의 overall survival 비교에서 AT 군이 SA 군에 비하여 오히려 median overall survival이 낮은 경향을 보였으며 (65 vs 167 months, p=0.03) 림프절 전이가 있는 환자군에서 SA군과 AT 군 간의 overall survival 비교에서 의미있는 차이는 없었음. (50.5 vs 20.4 months, p=0.315).7 결국 수술 후 항암보조요법의 시행에 대해 회의적인 결과를 보고 하였음.
6. 2021년 본 기관은 국내 6개 기관 (분당차병원, 양산부산대병원, 부산대병원, 동아대병원, 원주기독병원, 일산병원)과 함께 침습성 관내 유두상 점액 종양의 수술 후 보조요법의 역할에 대한 다기관 연구결과를 보고 하였는데, 수술 단독 군과 수술 후 항암요법을 시행한 군 간에 stage matched analysis를 시행하였음. stage에 따라 두 군간에 의미있는 생존률의 차이는 없었으며, node positivity에 따른 두 군간의 생존률에도 차이가 없음을 확인하였음. 이 결과는 비록 46명의 다기관 자료로 external validation을 시행하였으며 위와 같은 결과를 보여주는 것을 확인하였음.8
7. 앞서 언급하였듯이, 침습성 관내 유두상 점액종양으로 수술한 환자군의 그 수가 적고, 대부분 단일 기관의 자료만을 근거로 하였거나 다기관 연구일지라도 충분한 환자수의 확보가 되지 않아 임상적 근거가 부족하며 수술 후 보조적 치료에 대한 가이드라인이 부재한 실정으로 국외에서 시행된 다기관 연구 외에, 국내에서는 다기관 대규모 코호트에 대한 연구가 없음. 더불어 pathologic T stage는 지금까지 기관별로 상이한 stage report를 해오고 있어(cyst size 제외, invasive component 보고 부재 등) 정확한 치료 근거의 확보에 어려움이 있음.
8. 따라서 최근 연구들에서 수술 후 항암화학요법 및 방사선 치료를 시행한 환자군의 장기 종양학적 결과에 대한 논의는 지속적으로 이루어지고 있으나, 질환의 특성상 그 수가 적고, 대부분 단일 기관 연구이기에 종양학적 안전성을 확인하고 이를 바탕으로 수술 후 치료에 대한 가이드라인을 확립하기 위한 신뢰도 높은 다기관 연구가 필연적이라 할 수 있음.

**3. 연구목적 및 계획 & 연구방법**

* **연구목적**

본 연구는 한국췌장외과연구회에 속한 다기관 자료를 이용하여, 침습성 관내 유두상 점액종양 (invasive IPMN)으로 진단 받고 췌십이지장절제술 혹은 췌미부절제술 등의 수술적 절제를 시행한 환자군 중 단순 경과관찰을 시행한 환자군과 수술 후 항암화학요법 및 방사선 치료를 시행한 환자군의 임상병리학적 결과 및 종양학적 장기 결과(oncologic long-term outcome)를 분석하여 수술 후 보조적 항암치료의 유효성 여부를 확인하고자 함.

* **연구계획 & 연구방법**

본 연구는 한국췌장외과연구회에 속한 다기관 자료를 수집하여 분석하는 후향적 연구임.

1. 연구 대상

- 실험군: 2005년 1월 1일부터 2020년 12월 31일 까지 침습성 관내 유두상 점액종양으로 진단 받고 췌십이지장절제술 혹은 췌미부절제술 등의 수술적 절제를 시행한 환자들 중 수술 후 항암화학요법 및 방사선 치료를 시행한 환자

- 대조군: 2005년 1월 1일부터 2020년 12월 31일 까지 침습성 관내 유두상 점액종양으로 진단 받고 수술 후에 단순 경과 관찰만을 시행한 환자

1. 선정 기준 (Inclusion criteria)

- 침습성 관내 유두상 점액종양으로 진단 받고 췌십이지장절제술 혹은 췌미부절제술 등의 수술적 절제를 시행한 환자

1. 제외 기준 (Exclusion criteria)

- 침습성 관내 유두상 점액종양으로 진단 받고 다른 원격전이가 영상의학 검사상 확인된 경우

- 복막 파종이 의심 되는 환자

-항암치료 여부가 확실하지 않은 환자

-추적관찰이 누락된 환자

1. 조사 항목
2. 기본정보: 임상시험기관명, 연구자, 환자 성명 (코드화하여 익명 보장), 병록번호 (코드화하여 익명 보장), 성별, 나이, BMI, 과거력, 혈액검사소견 (CBC, PT/INR, SMA with amylase/lipase), 종양표지자(CEA, CA 19-9) , ASA classification, ECOG performance status or Karnofsky scale
3. 수술 전 항암화학방사선 요법 치료 여부, 수술 후 항암화학요법 시작/종료 날짜, 수술 후 방사선요법 시작/종료 날짜, 항암화학요법 regimen 및 cycle, 방사선 요법dose
4. 영상의학적 정보: 침습성 관내 유두상 점액종양의 병소 위치, 개수, 크기, 주변장기침윤 여부
5. 수술 관련정보:

-초치료 : 수술일, 수술명, 병소 위치, 개수, 크기, 수술방법(개복/복강경/로봇/중간 개복 여부), 주변 장기 동반절제유무, 수술시간, 수술중 실혈량, 수술 중 수혈유무, 수술 후 합병증 유무 및 정도 (Clavien-Dindo class), 합병증 종류, 합병증 치료 방법, 수술 후 재원기간.

1. 병리결과 정보 : 종양 개수, 크기, 근치적 절제정도 (R0/R1/R2), differentiation, gross type, lymphovascular invasion, perineural invasion, retrieved node 개수, positive lymph node 개수, TNM stage, pathologic slide는 centralized revision 하여 정확한 T stage및 invasive component 비율 및 colloid or tubular differentiation 확인
2. 추적관찰 정보: 재발 여부, 재발 양상, 재발 부위, 재발 진단일, 마지막 추적 관찰 날짜, 마지막 추적관찰 상태, 사망하였다면 사망일
3. 분석방법:

. 국내 절제된 침습성 관내 유두상 점액종양 환자의 임상양상 분석

. 국내 절제된 침습성 관내 유두상 점액종양 환자의 예후분석

. 예후에 영향을 주는 인자들을 조율한 propensity score matched analysis로 수술 후 추가 항암치료의 종양학적인 의미 고찰

. Subgroup analysis를 통하여 항암치료에 도움이 되는 환자 선별

**4. 예상되는 연구결과 및 발전방향**

1. 현재 한국에서 시행되고 있는 수술한 침습성 관내 유두상 점액종양 환자에서의 수술적 치료 후 보조적 치료의 현황을 파악할 수 있음.
2. 수술한 침습성 관내 유두상 점액종양 환자에서의 수술적 치료 후 종양학적 결과를 비교할 수 있음.
3. 향후 수술한 수술한 침습성 관내 유두상 점액종양 환자에서의 보조적 항암화학요법 및 방사선 치료의 가이드 라인을 제시하는데 임상적 근거가 될 수 있음.
4. pathologic slide의 centralized revision을 통해 정확한 T stage및 invasive component 비율 확인을 통하여 지금까지 기관별로 상이한 stage report를 극복하여 보다 정확한 치료 근거의 마련을 할 수 있음.

**5. 참고문헌**

1. Worni M, Akushevich I, Gloor B, et al. Adjuvant radiotherapy in the treatment of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results registry. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1316-1323.

2. McMillan MT, Lewis RS, Drebin JA, et al. The efficacy of adjuvant therapy for pancreatic invasive intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). *Cancer*. 2016;122:521-533.

3. Yamada S, Fujii T, Hirakawa A, et al. Comparison of the Survival Outcomes of Pancreatic Cancer and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Pancreas*. 2018;47:974-979.

4. Marchegiani G, Andrianello S, Dal Borgo C, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved postoperative survival in specific subtypes of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) of the pancreas: it is time for randomized controlled data. *HPB (Oxford)*. 2019;21:596-603.

5. Aronsson L, Marinko S, Ansari D, et al. Adjuvant therapy in invasive intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a systematic review. *Ann Transl Med*. 2019;7:689.

6. Caponi S, Vasile E, Funel N, et al. Adjuvant chemotherapy seems beneficial for invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:396-403.

7. Rodrigues C, Hank T, Qadan M, et al. Impact of adjuvant therapy in patients with invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2020.

8. Choi M, Chong JU, Hwang HK, et al. Role of postoperative adjuvant therapy in resected invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A multicenter external validation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2021.

**6. 연구추진일정**

|  |  |
| --- | --- |
| **내용** | **2021년 12월 ~ 2022년 12월** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** |
| **IRB 승인** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **다기관 데이터베이스 구축****(pathologic slide centralized revision)**  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **데이터의 타당성 & 정확성 검증** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **데이터 분석 및 타당성 검증** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **연구 결과 토의 및 확인**  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Manuscript 완성 및 제출**  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**7. 연구분담표**

|  |  |
| --- | --- |
| **내용** | **연구자** |
| **성명** | **소속** | **직위** |
| 연구 총괄 및 책임자 | 강창무 | 연세대학교 외과학교실 | 교수 |
| 데이터 분석 및 연구 결과의 타당성 검증 | 황호경 | 연세대학교 외과학교실 | 부교수 |
| 다기관 데이터베이스 구축 | 김성현 | 연세대학교 외과학교실 | 임상조교수 |
| 문헌고찰 및 데이터 분석 | 노승윤 | 연세대학교 외과학교실 | 임상조교수 |
| 데이터분석 및 manuscript 작성 | 최문석 | 연세대학교 외과학교실 | 진료교수 |

**8. 소요예산**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **항목** | **내역** | **단가** | **수량** | **단위** | **합계** |
| 인건비(40%) |  |  |  |  |  |
| 재료비(45%) |  |  |  |  |  |
| 연구활동잡비(15%) |  |  |  |  |  |
| 여비 |  |  |  |  |  |
| 회의비 | 회의 장소비 | 500,000 | 4 |  | 2,000,000 |
| 자문비/자료수집비 | 통계팀 | 1,000,000 | 1 |  | 1,000,000 |
|  | 병리 자문 | 5,000,000 | 1 |  | 5,000,000 |
| 기타 | 게제료 | 2,000,000 | 1 |  | 2,000,000 |
| 합계(100%) |  |  |  |  | 10,000,000 |

 **(단위: 원)**