**임 상 연 구 계 획 서**

**Protocol Number: KGOG-1047**

자궁경부암 IIICr에서 전이 림프절 감축술의

치료적 효과 평가: 3상 무작위 배정 임상시험

Therapeutic effect of surgical debulking of metastatic lymph nodes in cervical cancer stage IIICr: A phase III, randomized controlled clinical trial (DEBULK trial)

Version 4.0 \_ 22 Jan 2024

본 임상연구계획서에 포함된 정보는 기밀이며, 임상연구자의 사용을 위한 것입니다. 임상연구에 관련 되지 않은 자에 의해 복사되거나 배포될 수 없음을 알려드립니다.

|  |  |
| --- | --- |
| **KGOG** | |
| **PRINCIPAL INVESTIGATOR** | Ju-Won Roh, MD, PhD **Department of OB/GYN, CHA Ilsan Medical Center, 1205, Jungang-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Korea, 10414, Tel: +82-31-782-8315, E-mail:** [**rohjuwon@hanmail.net**](mailto:rohjuwon@hanmail.net) |
| **CO-PRINCIPAL INVESTIGATOR** | Keun-Yong Eom, MD, PhD **Department of Radiation Oncology, Seoul National University Bundang Hospital, 82, Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Korea, 13620, E-mail: 978sarang@hanmail.net** |
| Co-investigator | **Bo Seong Yun, MD, PhD**  **Department of OB/GYN, CHA Ilsan Medical Center, 1205, Jungang-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Korea, 10414, Tel: +82-31-782-8315, E-mail: boseong.yun@gmail.com** |
| Statistician | **Hana Kim (MEDICAL EXCELLENCE)**  **222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul, Korea, 06591, TEL: +82-2-596-2704, E-mail: hana.kim@mediex.co.kr** |
| **Trial Management Committees (TMC)** | **KGOG**  **2-ho, 2nd Floor, 32, Nambusunhwan-ro 333-gil, Seocho-gu, Seoul, Korea, 06725, Tel: +82-2-6949-5341, Fax: +82-2-512-5421, E-mail: koreagynonco@hanmail.net** |

**목 차**

[임상연구 계획서 요약 6](#_Toc157314335)

[임상연구 흐름도 (Study diagram) 9](#_Toc157314336)

[임상연구의 명칭 및 종류 10](#_Toc157314337)

[List of Abbreviations and Definitions of Terms 11](#_Toc157314338)

[1. 연구목표 및 평가변수 13](#_Toc157314339)

[1.1. 연구목표 13](#_Toc157314340)

[1.2. 평가변수 13](#_Toc157314341)

[2. 연구의 이론적 배경 및 중요성 13](#_Toc157314342)

[2.1. 연구 배경 13](#_Toc157314343)

[2.2. 거대(bulky) 혹은 다발성(multiple) 림프절 전이의 예후 15](#_Toc157314344)

[2.3. 치료전 거대 림프절의 수술적 절제의 치료적 효과 16](#_Toc157314345)

[2.4. 임상시험의 필요성 17](#_Toc157314346)

[3. 본 임상시험에 사용되는 표준과 정의 17](#_Toc157314347)

[3.1. 자궁경부암 병기 17](#_Toc157314348)

[3.2. 림프절의 위치와 명칭 18](#_Toc157314349)

[3.3. 영상검사에서 림프절 전이의 정의 20](#_Toc157314350)

[3.4. 재발의 정의 20](#_Toc157314351)

[3.5. 이상사례 21](#_Toc157314352)

[4. 연구대상자 선정기준 및 제외기준 22](#_Toc157314353)

[4.1. 선정기준 22](#_Toc157314354)

[4.2. 제외기준 22](#_Toc157314355)

[5. 임상연구 설계 및 방법 22](#_Toc157314356)

[5.1. 연구참여 수술자의 숙련도 평가 (Surgeon proficiency criteria) 22](#_Toc157314357)

[5.2. 대상자 선정 및 무작위 배정 (Randomization) 23](#_Toc157314365)

[5.3. 무작위배정의 운영 및 보관 23](#_Toc157314366)

[5.4. 치료군 배정 23](#_Toc157314367)

[5.5. 대조군의 치료계획 24](#_Toc157314368)

[5.6. 시험군의 치료계획 24](#_Toc157314369)

[5.7. 대조군 치료 변경의 기준 27](#_Toc157314370)

[5.8. 시험군 치료 변경의 기준 29](#_Toc157314371)

[5.9. 중도 탈락의 기준 29](#_Toc157314372)

[6. 예상되는 이상사례 30](#_Toc157314373)

[6.1. 예상되는 이상반응 30](#_Toc157314374)

[7. 림프 관련 합병증 32](#_Toc157314375)

[7.1. 림프 관련 합병증 32](#_Toc157314376)

[7.2. 림프 관련 합병증 (하지 림프부종/림프낭종)의 측정 시기 32](#_Toc157314377)

[7.3. 림프 관련 합병증 (하지 림프부종/림프낭종)의 측정 항목 4가지 요약 32](#_Toc157314378)

[7.4. 하지 림프부종 (Low-extremity lymphedema, LEL) 33](#_Toc157314379)

[7.5. 림프 낭종 36](#_Toc157314381)

[8. 삶의 질 36](#_Toc157314382)

[8.1. 삶의 질 평가 36](#_Toc157314383)

[8.2. 삶의 질 평가 시기 36](#_Toc157314384)

[9. 중개연구를 위한 바이오 샘플 채집 및 보관 36](#_Toc157314385)

[9.1. 바이오 샘플 채집 및 보관의 목적 36](#_Toc157314386)

[9.2. 바이오 샘플 보관 37](#_Toc157314387)

[9.3. 바이오 샘플 채집 (부록8. 바이오 샘플 채집 및 처리 가이드라인 참조) 37](#_Toc157314388)

[10. 평가 변수, 검사 및 평가 일정 38](#_Toc157314468)

[10.1. 치료 전 평가 변수 38](#_Toc157314469)

[10.2. 치료 프로토콜 기간 중 검사와 평가 40](#_Toc157314470)

[10.3. 치료반응 평가 및 추적 관리 42](#_Toc157314471)

[10.4. 연구 일정 43](#_Toc157314472)

[11. 임상연구 개시 46](#_Toc157314473)

[12. 안정성 및 데이터 관리 46](#_Toc157314474)

[12.1. 연구대상자 등록 46](#_Toc157314475)

[12.2. 임상연구 모니터링 47](#_Toc157314476)

[12.3. 연구대상자의 개인정보 보호 방안 47](#_Toc157314477)

[12.4. 개인정보보호 및 개인정보 제공에 관한 사항 48](#_Toc157314478)

[12.5. 인체유래물, 유전정보 등 수집 시 관리·보관·폐기 방안 48](#_Toc157314479)

[12.6. 증례기록서 (CRF) 48](#_Toc157314480)

[12.7. 임상연구계획서 변경 48](#_Toc157314481)

[12.8. 보상에 대한 규약 49](#_Toc157314482)

[12.9. 본 임상시험에 참여함으로써 예상되는 이득과 위험 49](#_Toc157314483)

[12.10. 취약한 시험대상자에 대한 안전보호 대책 49](#_Toc157314484)

[12.11. 임상연구 자료의 출판에 대한 정책 49](#_Toc157314485)

[13. 효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법 50](#_Toc157314486)

[13.1. 통계분석의 일반적 원칙 50](#_Toc157314487)

[13.2. 표본크기의 근거 50](#_Toc157314488)

[13.3. 예정 표본크기, 등재기간과 추적관찰기간 51](#_Toc157314489)

[13.4. 중간분석 51](#_Toc157314490)

[13.5. 평가 방법 52](#_Toc157314491)

[13.6. 인구통계학적 및 다른 기저상태 특성에 대한 분석 52](#_Toc157314492)

[13.7. 평가변수 52](#_Toc157314493)

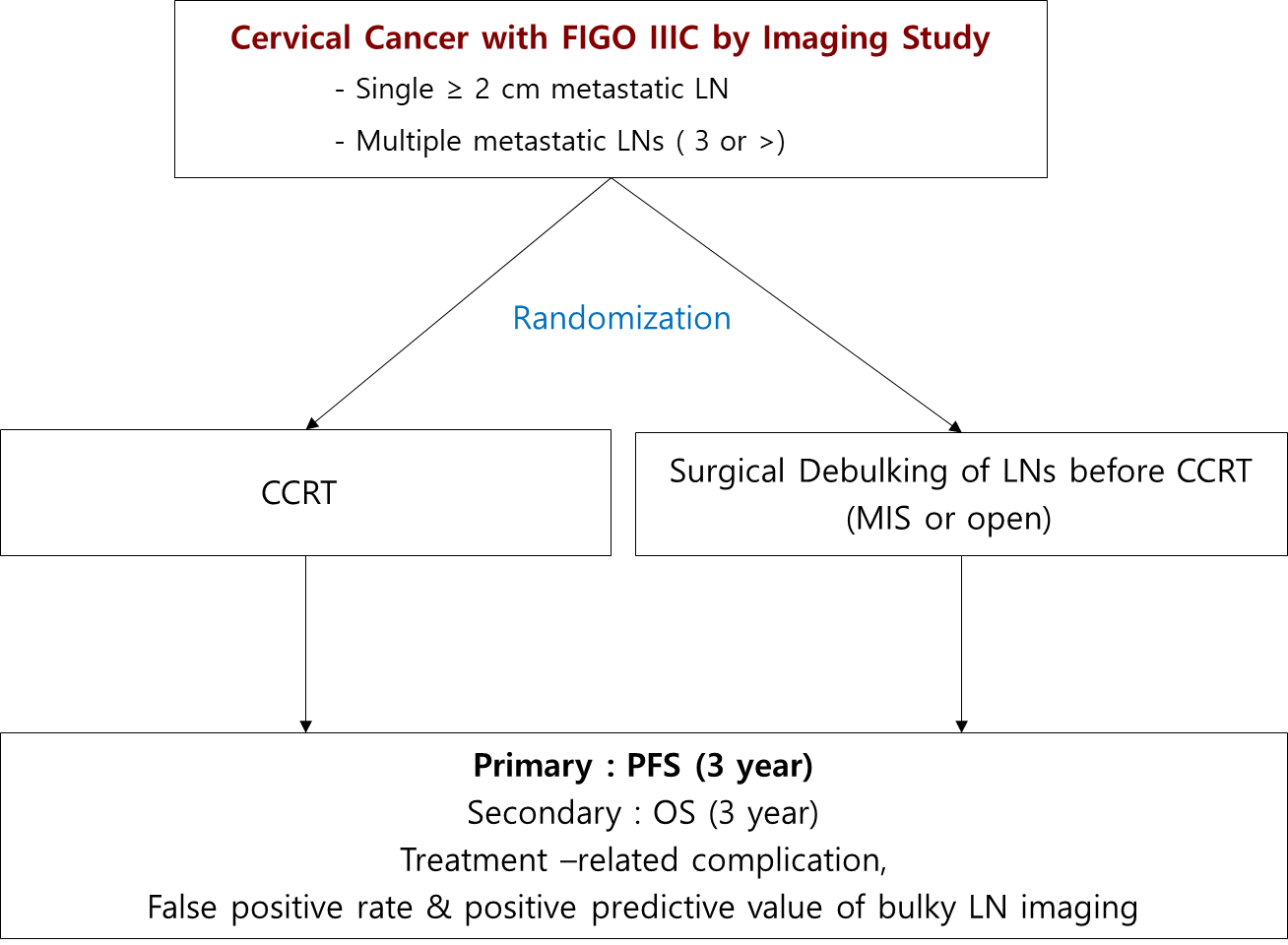
[13.8. 통계분석 방법 52](#_Toc157314494)

[14. 참고문헌 55](#_Toc157314495)

**임상연구 계획서 요약**

|  |  |
| --- | --- |
| 임상연구의  명칭 및 종류 | 자궁경부암 IIICr에서 전이 림프절 감축술의 치료적 효과 평가: 3상 무작위 배정 임상시험 (DEBULK trial)  단계: A phase III, randomized controlled trial |
| 임상연구의  기관/연구책임자 | **1. 참여기관 – 부록1. 임상연구 참여기관 리스트 참조**  **2. 총 책임자: 노주원(차의과학대학교 일산차병원)**  **3. 국내 기관별 연구책임자** – **부록1. 임상연구 참여기관 리스트 참조** |
| 임상연구 설계 | 다기관, 3상 무작위 비교 연구 |
| 임상연구 대상 | * 새로이 진단된 자궁경부암 IIICr 환자   (영상검사에서 골반 림프절 혹은 대동맥 주위 림프절 전이)   * 거대 림프절 혹은 다발성 림프절 전이 환자 * 치료로 동시항암화학방사선요법을 시행하는 환자 |
| 임상연구의 개요 | * 자궁경부암에서 림프절 상태는 예후 판정의 가장 중요한 인자임. * 2018년 개정된 자궁경부암 병기설정에 림프절 전이가 새로이 포함되었고, 림프절 전이가 있으면 병기 IIIC에 해당됨. (영상에 의한 병기는 IIICr) * 자궁경부암 림프절 전이가 있는 IIIC의 표준치료는 동시항암화학방사선요법임. * 거대 림프절은 2cm 이상 크기의 림프절이며, 다발성 림프절전이는 3개 이상 림프절 전이를 의미함. * 거대 림프절 혹은 다발성 림프절 전이가 있을 때에는 치료 효과가 떨어지고 예후가 나쁘다는 연구결과들이 발표되어 있음. * 자궁경부암에서 크기가 큰 림프절을 수술적으로 제거 시 치료적 효과가 있다는 후향적 연구 결과들이 있음. * 거대 림프절 혹은 다발성 림프절 감축술의 효과에 대한 전향적 연구 결과는 전무한 상황으로, 거대 혹은 다발성 림프절의 수술적 림프절 절제의 효과에 대한 정확한 평가가 필요함. * 3상 무작위 배정 임상연구를 통해, 영상검사상 진단된 자궁경부암 IIICr의 경우 동시항암화학방사선 요법을 시행하기 전 림프절 감축술이 생존율 향상에 차이를 보이는지 알아보고자 함. |
| 임상연구  1 차 목적 | 자궁경부암 IIICr에서 동시항암화학방사선요법(CCRT)을 시행하기 전 영상학적 검사에서 거대(bulky) 혹은 다발성(multiple) 림프절의 선행 감축술(surgical debulking of lymph node)이 생존율 향상에 미치는 영향을 조사  대조군: 동시항암화학방사선요법 (CCRT)  시험군: 수술적 거대 혹은 다발성 림프절 감축술 + 동시항암화학방사선요법  (surgical debulking of LN + CCRT) |
| 임상연구  2 차 목적 | 치료관련 합병증 비교 및 영상검사에서의 거대 림프절 혹은 다발성 림프절 진단의 정확도 측정 |
| 연구대상자 수 | 연구대상자 수: 234명 (각 군당 117명) |
| 임상연구  기간 | 등재기간: 4년  추적기간: 3년  총 연구기간: 7년 (IRB승인일~ 2029년 12월 31일) |
| 연구대상자의  선정기준 | **1) 선정 기준**  (1) 20-70세 여성  (2) 새로이 진단된 편평상피세포, 선상피세포 혹은 선편평상피세포의 자궁경부 조직병리결과  (3) 영상 검사인 CT 혹은 MRI (PET-CT는 보조적 수단으로 사용 가능)에서 골반 림프절, 혹은 신장정맥 이하의 대동맥 주위 림프절 단축이 2cm 이상인 경우, 혹은 림프절 단축이 1cm 이상이 3개 이상인 경우  (4) 자궁경부암 치료로 동시항암화학방사선 요법이 계획된 경우  (5) 수행능력이 ECOG performance score 0-1인 환자  (6) 승인된 연구대상자 동의서에 서명한 환자  (7) 영상검사에서 확인된 림프절 전이가 수술전 감축이 가능할 것으로 판단되는 경우  **2) 제외 기준**   1. 5년 이내에 갑상선암을 제외한 다른 장기의 암 (0기의암은 제외)을 진단받은 경우 2. 임신 중이거나 임상시험 기간 동안 임신계획이 있는 경우 3. 활동성이거나 치료불능의 심각한 염증이 있는 경우 4. 내외과적 질환으로 수술이 불가능한 경우\* 5. 내외과적 질환으로 항암화학요법이 불가능한 경우\* 6. 골반 방사선 요법 기왕력이 있는 경우 7. 아전자궁절제술 (subtotal hysterectomy) 기왕력이 있는 경우 8. 골반림프절, 대동맥 주위 림프절 전이 이외의 원격전이가 있는 경우 (폐, 쇄골 림프절, 샅 림프절 등)   \* 내외과적 질환: 심각한 염증 및 면역질환, 심부전 혹은 심근경색과 같은 심각한 순환기 질환, 심각한 간질환, 신부전과 같은 심각한 신장질환 등 |
| 연구대상자 수의 산출 | 본 3상 무작위 배정 연구에서의 비교지표는 3년 무병생존율 (PFS)로 자궁경부암 IIIC (림프절 전이) 환자에서 CCRT 단독 치료 (대조군) 시행 시 3년 무병생존율의 예측값은 40-75%이다. 국내 암센터 결과를 살펴보면, 골반 림프절 전이인 IIIC1의 3년 생존율이 약 70-75%, 대동맥 주위 림프절 전이인 IIIC2의 3년 생존율이 약 40-50%임을 감안하면, 본 연구에서 사용할 비교지표의 3년 무병생존율은 약 60%로 볼 수 있다. 림프절 감축술 시행 후 CCRT에 관한 3년 무병생존율 조사 연구는 없지만, Lim 등이 국소적 자궁경부암의 수술적 병기설정수술 시행 후 3년 무병생존율을 약 75-80%로 국내 연구결과를 보고한바 있어, 이를 근거로 시험군과 대조군의 3년 무병생존율의 예상되는 차이를 15%로 추정하였다. 본 연구의 모집기간은 4년, 추적관찰 기간은 3년으로 유의 수준 0.05, 검정력은 80%일 때 필요환자 수는 204명이다. 탈락율 13%를 고려할 때, 사건은 총 234례가 요구된다. 대조군과 시험군 각각 117명이 표본 크기이다. |
| 연구설계 및 방법 | 1) 대상자 선정 및 무작위 배정  - 동의서 획득, 1:1 비율로 배정, 무작위 배정은 미리 작성된 무작위배정표를 이용하여 웹 기반으로 할당  2) 치료군 배정  - 아래 두 군중 하나에 배정. 무작위 배정 후 2주 이내에 치료를 시작  (1) 표준치료군 (대조군): CCRT  (2) 연구치료군 (시험군): 림프절 감축술 시행 후 CCRT  3) 표준치료군 (대조군): CCRT  - 방사선치료: 확장영역-외부조사 방사선치료(EF-EBRT) + 근접치료(brachytherapy) + 림프절 추가조사(lymph node boost, LNB)  - 항암치료: Cisplatin 40mg/m2을 1주간격으로 정맥주사 (4-6회)  4) 연구치료군 (시험군): 림프절 감축술 시행 후 CCRT  - 거대 림프절 혹은 다발성 림프절 감축술  - 수술 후 평가: 수술 후 30일 이내에 영상검사로 림프절 절제여부 확인  - 방사선치료: 확장영역-외부조사 방사선치료(EF-EBRT)/골반방사선치료 (PRT) + 근접치료(brachytherapy) + 림프절 추가조사(LNB)  - 항암치료: Cisplatin 40mg/m2을 1주간격으로 정맥주사 (4-6회) |

# **임상연구 흐름도 (Study diagram)**

****

**임상연구의 명칭 및 종****류**

1. **임상연구의 명칭**

자궁경부암 IIICr에서 전이 림프절 감축술의 치료적 효과 평가: 3상 무작위 배정 임상시험(DEBULK trial)

(Therapeutic effect of surgical debulking of metastatic LNs in cervical cancer stage IIICr: A phase III, randomized controlled trial)

1. **임상연구의 종류:** 다기관, 3상 무작위 배정 비교 연구
2. **임상연구계획서 번호:** KGOG-1047

* **실시 기관 및 참여자 명단 – 부록1. 임상연구 참여기관 리스트 참조**

**List of Abbreviations and Definitions of Terms**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **약어** | **용어** | **국문 정의** |
| 3DCRT | 3D conformal radiation therapy | 3차원 입체 조형치료 |
| ANC | Absolute neutrophil count | 절대 호중구 수 |
| CCRT | Concurrent chemoradiation therapy | 동시항암화학방사선요법 |
| CEA | Carcinoembryonic antigen | 암 배아 항원 |
| CRF | Case report form | 증례기록지 |
| CT | Computed tomography | 전산화 단층촬영 |
| CTCAE | Common terminology criteria for adverse events | 이상사례 공통용어기준 |
| EBRT | External beam radiotherapy | 외부조사 방사선치료 |
| ECOG | Eastern cooperative oncology group | 대단위 암연구 그룹 |
| EF-EBRT | Extended field EBRT | 확장영역 외부조사 방사선치료 |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer | 유럽 암 연구 및 치료 기구 |
| FA | Full analysis | 모든 분석 |
| FIGO | the International Federation of Gynecology and Obstetrics | 국제산부인과학회 |
| GCLQ | Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire | 부인암 림프부종 설문지 |
| Hgb | Hemoglobin | 헤모글로빈 |
| HPV | Human papillomavirus | 인유두종 바이러스 |
| IMRT | Intensity modulated radiation therapy | 세기조절 방사선 치료 |
| IRB | Institutional Review Board | 연구윤리심의위원회 |
| ISL | International Society of Lymphology | 국제 림프학협회 |
| IWRS | Interactive web based response system | 대화형 웹 기반 응답 시스템 |
| KGOG | Korean Gynecologic Oncology Group | 대한부인종양연구회 |
| LEL | Low-extremity lymphedema | 하지 림프부종 |
| LN | Lymph node | 림프절 |
| LNB | Lymph node boost | 림프절 추가조사 |
| MRI | Magnetic resonance imaging | 자기공명영상 |
| OS | Overall survival | 총생존율 |
| PD | Progressive disease | 진행 |
| PET | Positron emission tomography | 양전자 방출 단층촬영 |
| PFS | Progression free survival | 무진행생존율 |
| Plt | Platelet | 혈소판 |
| PP | Per-protocol | 프로토콜 준수 |
| PR | Partial response | 부분관해 |
| PRT | Pelvic radiation therapy | 골반방사선치료 |
| SCC Ag | Squamous cell carcinoma related antigen | 편평세포암종 관련 항원 |
| SD | Stable disease | 불변 |
| SUV | Standardized uptake values | 표준섭취계수 |
| TA-4 | Tumor-associated antigen | 종양관련 항원 |
| tBil | Total bilirubin | 총빌리루빈 |
| TMC | Trial Management Committee | 연구관리위원회 |

1. **연구목표 및 평가변수**
   1. **연구목표**

자궁경부암 IIICr에서 동시항암화학방사선요법(CCRT)을 시행하기 전 영상학적 검사에서 거대(bulky) 혹은 다발성(multiple) 림프절의 선행 감축술(surgical debulking of lymph node)이 생존율 향상에 미치는 영향을 조사

**대조군**: 동시항암화학방사선요법 (CCRT)

**시험군**: 수술적 거대 혹은 다발성 림프절 감축술 + 동시항암화학방사선요법

(surgical debulking of LN + CCRT)

* 1. **평가변수**

**1차 평가변수**:

3년 무진행생존율(progression-free survival, PFS)

**2차 평가변수**:

3년 전체생존율(overall survival, OS)

치료관련 합병증 비교

거대 혹은 다발성 림프절의 영상학적 진단 정확도 측정

# **연구의 이론적 배경 및 중요성**

* 1. **연구 배경**
     1. **역학**

자궁경부암은 전세계적으로 발병과 사망에 있어 10대 악성종양 중 하나이며, 여성의 전체 암 발병 중 유방암, 대장암 및 폐암에 이어 4번째로 많은 암이다 [1]. 국내에서도 젊은 가임기 여성에서 발병하는 암 중 3번째로 흔하고, 부인암 중에서도 높은 빈도를 차지하고 있다 [2]. 자궁경부암은 전암 병변을 거쳐 오랜기간 서서히 진행하는 암으로, 인유두종 바이러스 (human papillomavirus, HPV)라는 확실한 인과관계가 규명된 악성종양이다. 따라서 선별검사를 통한 검진과 예방백신의 보급을 통해 현재는 많은 국가에서 발병율이 감소 추세이고, 조기진단과 치료에 따른 생존율도 개선추이를 보이고 있다. 국내 발병률은 1999년부터 2016년까지 약 10만명당 발생률이 16.3명에서 9.1명으로 꾸준히 감소하는 추세이고, 사망률도 약 10만 명당 2.6명에서 1.8명까지 감소하였다. 하지만, 국내에서 자궁내막암 및 난소암에 비해 아직 발병 빈도가 높은 질환이다 [2].

* + 1. **병기 및 병기설정체계**

자궁경부암은 검사기기를 많이 사용할 수 없는 저개발 도상국에서의 발병율이 높아, 병기설정이 자궁내막암이나 난소암과 달리 진찰 및 국제산부인과학회 (the International Federation of Gynecology and Obstetrics: FIGO)에서 인정한 몇 가지 기초검사를 기반으로 하는 임상적 병기가 특징이다. 과거에는 영상의학적 검사가 비용문제로 국가마다 가용 여부가 다르고, 검사의 질 및 판독의 다양성 때문에 병기설정 기준에 포함되지 않았었다. 하지만, 실제로는 종양의 크기, 림프절 전이여부 및 병의 진행정도를 파악하는데 있어 영상의학적 검사가 더 유용한 정보를 제공할 수 있다. 또한, 자궁경부암의 중요한 예후인자의 하나인 림프절 전이여부가 임상적 병기에 포함되지 않아, 실제보다 병기가 더 낮게 설정될 수 있고 병기와 예후 간의 차이를 보일 수 있다.

이러한 점을 고려하여 2018년도에 새로운 FIGO병기설정체계가 도입되었는데, 개정된 FIGO병기설정체계에는 영상의학적 및 병리학적 소견이 판단 기준에 포함되었고, 림프절 전이 여부도 병기에 포함되었다 (아래 3.1의 자궁경부암의 임상적 병기 참조) [3]. 영상의학적 소견으로 설정된 병기는 영어 소문자 r로 표기하고, 병리학적 소견은 p로 표기한다. 개정된 병기에서 림프절 전이 소견은 IIIC에 해당되며, 이 중 골반 림프절 전이는 IIIC1, 대동맥주위 림프절 전이는 IIIC2로 표기한다. 따라서, 영상의학적 검사로 판단된 림프절 전이는 IIICr로 표기하고, 수술적 제거 후 조직병리로 판단된 전이는 IIICp로 표기하는 것을 원칙으로 한다 [3].

* + 1. **예후인자**

자궁경부암의 중요한 예후인자들은 림프절 전이, 원발 종양의 크기, 간질 침윤의 깊이, 림프혈관강침윤, 자궁주위조직침윤, 조직학적 분류 및 절제면의 상태를 들 수 있다 [4]. 그 중 림프절 전이 여부는 자궁경부암의 예후에 직접적으로 관련된 독립적인 예후 인자로 림프절 전이가 없는 자궁경부암 수술 환자에 비해 림프절 전이가 있는 환자에서 40% 이상의 재발률 증가를 보인다. 림프절 전이가 없는 환자에서 5년 생존율은 88-96% 정도이지만, 림프절 전이가 있는 환자에서는 림프절의 수, 위치, 크기에 따라 5년 생존율이 50-74%로 낮아진다.

* + 1. **병기별 표준 치료 요약**

자궁경부암 치료의 기본 원칙은 암의 원발병소와 잠재적인 전파부위를 제거하는 것으로 일차 치료는 임상적 병기 설정 후 수술 또는 방사선치료를 시행하는 것이다 (표1). 수술 치료의 가장 중요한 기준은 임상병기로 원발성 병소가 자궁경부 및 질 상부에 국한되어 있는 I-IIA 병기에서 가능하다. 방사선 치료는 모든 병기에서 적용 가능하고 수술치료와 비교하여 비슷한 치료 성적을 보인다. 수술 후에는 재발 가능성이 높은 위험인자를 가진 경우에는 수술 후 방사선치료를 하게 되는데, 이와 같이 수술 치료와 방사선치료를 병합하여 받게 되는 경우 수술 단독 또는 방사선 단독요법보다 합병증의 발생률이 높기 때문에 수술 후 추가적 치료가 필요한 위험인자를 가질 것으로 보이는 환자는 방사선 단독 치료를 시행하는 경향을 보인다.

자궁경부암에서의 방사선치료는 방사선단독 치료에 비해 동시함암화학방사선요법이 생존율을 향상시켰다는 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-01에 근거하여 현재는 동시항암화학방사선요법을 시행한다.

2018년 FIGO병기설정체계가 개정되기 전에는 자궁경부암의 림프절 전이가 병기에 포함되어 있지 않아, 림프절 전이가 의심되어도 임상적 병기설정에 근거하여 원발성종양의 정도에 따라 수술 혹은 동시항암화학방사선 요법을 결정하고, 수술을 한 경우엔 위험인자를 평가하여 보조적 동시항암화학방사선 요법을 시행하였다. 하지만, 병기설정이 개정된 이후에는 영상학적 검사 혹은 조직병리학적 결과 림프절 전이가 확인된 경우엔 모두 자궁경부암 IIIC가 되어 표준치료법은 동시항암화학방사선요법이 된다 [5].

**표1. 자궁경부암 병기별 치료**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 병기 |  | 임상양상 | 치료원칙(선별적으로 수술적치료가 가능한 경우) |
| I | IA1 | 침윤깊이 <3mm | 단순 자궁절제술 |
|  |  | 침윤깊이 <3mm  림프혈관 침윤: + | 제2형 자궁절제술 + 골반 림프절절제술 또는 감시림프절생검 |
|  | IA2 | 침윤깊이 ≥3mm, <5mm | 제2형 자궁절제술 + 골반 림프절절제술 또는 감시림프절생검 |
|  | IB1 | 침윤깊이 ≥5mm, 종양크기 <2cm | 제3형 자궁절제술 + 골반 림프절절제술 또는 감시림프절생검 |
|  | IB2 | 종양크기 ≥2cm, <4cm | 제3형 자궁절제술 + 골반 림프절절제술 |
|  | IB3 | 종양크기 ≥4cm | 동시항암화학방사선치료 |
| II | IIA1 | 질상부2/3침윤, 종양크기 <4cm | 제3형 자궁절제술 + 골반 림프절절제술, 동시항암화학방사선치료 |
|  | IIA2 | 질상부2/3침윤, 종양크기 ≥4cm | 동시항암화학방사선치료 |
|  | IIB | 자궁주위조직침윤 | 동시항암화학방사선치료 |
| III | IIIA | 질하부1/3침윤 | 동시항암화학방사선치료 |
|  | IIIB | 골반벽을 침범하고 수신증 혹은 비기능 신장이 있는 경우 | 동시항암화학방사선치료 |
|  | IIIC1 | 골반 림프절 전이 | 동시항암화학방사선치료 |
|  | IIIC2 | 대동맥주위 림프절 전이 | 동시항암화학방사선치료 + 전신항암화학치료 |
| IV | IVA | 골반내 국소전이 | 동시항암화학방사선치료, 골반내용물적출술 |
|  | IVB | 원격 전이 | 전신항암화학치료, 동시항암화학방사선치료 |

* 1. **거대(bulky) 혹은 다발성(multiple) 림프절 전이의 예후**
     1. **거대 림프절 전이**

거대 림프절 전이란 주로 2cm 이상 크기의 림프절 전이를 의미한다 [6]. 자궁경부암은 림프절 크기에 따라 예후의 차이를 보이는데, 림프절 크기가 클수록 예후가 안 좋다는 연구 결과들이 보고되어 있다 [6,7].

Song 등은 155명의 자궁경부암 환자에서 림프절 크기가 15mm 이상인 경우에 15mm미만인 경우에 비해 5년 전체 생존율 및 무병 생존율이 모두 낮고, 국소적 재발율 및 원격전이율도 높다고 보고하였다 [6].

Oh 등은 국소 진행성 자궁경부암 (locally advanced cervical cancer) 310명 환자를 대상으로 동시항암화학방사선요법을 시행했을 때 골반 혹은 대동맥주위 림프절의 크기가 10mm 이상인 경우에 10mm 미만보다 생존율이 좋지 않았다고 보고하였다 [7].

* + 1. **다발성 림프절 전이**

다발성 림프절 전이의 정의는 주로 3개 이상의 림프절 전이를 사용한다. 이유는 3개 이상의 림프절 전이가 있을 때, 1-2개의 림프절 전이에 비해 예후가 나쁘다는 연구결과들이 많이 발표되어 있기 때문이다 [8-10].

Anchora 등은 자궁경부암 IIIC1 환자 541명을 대상으로 골반 림프절 전이 개수가 3개 이상인 경우가 2개 이하인 경우에 비해 5년 무병 생존율이 낮다고 보고하였다 (5yr DFS: 54.7% vs. 78.1%, p value=0.006). 따라서, 자궁경부암 IIIC1에서 더 나은 예후를 보이는 골반 림프절 개수의 cut-off는 2개까지이며, 치료 결정의 요인으로 고려하는 것을 권고하고 있다 [8].

Zhou 등은 2222명의 자궁경부암 환자를 조사한 대규모 코호트 연구에서 3개 이상의 림프절 전이가 있는 경우, 1-2개 림프절 전이에 비해 생존율이 낮음을 보고하였다 [9].

Wang 등은 114명의 자궁경부암 환자에서 동시항암화학방사선요법 혹은 세기조절 방사선치료 (intensity-modulated radiotherapy) 시행 전 영상검사에서 림프절 전이의 개수가 0개, 1-2개 혹은 3개 이상인 경우의 생존율을 각각 비교하였는데, 결과 3년 생존율이 85.4% vs. 82.4% vs. 59.7% (p=0.035)로 생존율의 차이를 보였고, 영상학적으로 3개 이상의 림프절 전이가 있는 경우가 가장 안 좋은 예후를 보여, 3개의 림프절 전이가 예후를 예측하는 독립인자라고 하였다 [10].

* + 1. **거대 혹은 다발성 림프절 치료의 한계**

이와 같이 자궁경부암에서 거대 혹은 다발성 림프절 전이가 있는 경우 예후가 좋지 않다는 보고는 다수 보고되고 있고, 방사선 요법 혹은 동시항암화학방사선 요법 모두 효과가 떨어질 수 있다. 하지만, 방사선 용량 및 항암제는 부작용을 고려하여 더 증량시키기는 어렵기 때문에 예후가 좋지 않은 림프절 전이에 좀 더 효율적인 선택적 치료가 요구되는 상황이다.

* 1. **치료전 거대 림프절의 수술적 절제의 치료적 효과**
     1. **후향적 연구 결과들**

자궁경부암에서 거대 림프절 전이가 있는 경우, 방사선 요법 혹은 동시항암화학방사선 요법을 시행하기 전 macroscopic 림프절을 우선 수술적으로 제거했을 때 생존율 향상에 도움을 준다는 후향적 연구결과들이 발표되어 있다 (표2) [11].

**표2. 자궁경부암에서 림프절 감축술 결과 요약**



(Tohyama A et al. 2020 [11] 에서 인용함)

연구결과 대부분이 방사선 요법 혹은 동시항암화학방사선 요법 시행 전에 macroscopic 림프절을 절제한 경우의 생존율이 microscopic 림프절을 절제한 경우와 비슷하였고, 이 중 3개의 연구에서는 macroscopic 림프절을 절제하지 않은 경우에 5년 생존율을 0%로 보고하고 있다. 즉, macroscopic 림프절 절제술을 시행한 경우에 생존율의 이익이 있다고 할 수 있겠다 [11].

Marnitz 등은 456명의 자궁경부암 환자에서 동시항암화학방사선 요법을 시행하기 전에 복강경으로 5개 이상의 골반 림프절 혹은 대동맥주위 림프절 절제술을 광범위하게 시행한 것이 샘플링만 한 것에 비해 생존율의 향상을 보였다고 한다 [12].

물론 차이가 없다는 보고도 있는데, Yang 등은 2000년부터 2017년까지 148명의 자궁경부암 IB2-IIIB환자에서 동시항암화학방사선요법을 시행하기전에 골반 및 대동맥 주위 림프절을 수술적으로 평가한 경우와 영상검사로 평가한 경우의 생존율을 비교하였고, 5년 무진행생존율과 5년 전체생존율의 차이가 없었다고 하였다 [13].

* + 1. **전향적 연구결과의 부재**

하지만, 이는 모두 후향적 연구 결과들이고, 림프절 크기나 개수에 따른 위험도에 상관없이 시행한 림프절절제술에 대한 결과로, 거대 림프절 감축술의 효과에 대한 연구 결과는 전무한 상황이다. 이에 잘 계획된 전향적 연구결과가 필요하고, 거대 혹은 다발성 림프절의 수술적 림프절 절제의 효과에 대한 정확한 평가가 필요하다고 하겠다.

* 1. **임상시험의 필요성**

현재 자궁경부암의 림프절 전이가 있는 경우의 표준치료는 동시항암화학방사선 요법이지만, 거대 혹은 다발성 림프절 전이가 있는 경우 그 치료효과가 떨어질 수 있고, macroscopic 림프절 절제술 시행 후 방사선 요법 혹은 동시항암화학방사선 요법을 하면 생존율의 효과를 더 볼 수 있다는 후향적 연구들이 있다.

하지만, 잘 계획된 무작위 배정 임상연구 결과가 아직 없기 때문에 수술적 림프절 감축술의 효과에 대해 단정지을 수가 없는 실정이다.

따라서, 본 연구는 3상 무작위 배정 임상연구를 통해, 영상검사상 진단된 자궁경부암 IIICr의 경우 동시항암화학방사선 요법을 시행하기 전 거대 혹은 다발성 림프절 감축술이 생존율 향상에 차이를 보이는지 알아보고자 한다.

# **본 임상시험에 사용되는 표준과 정의**

# **자궁경부암 병기**

2018년 개정된 FIGO 자궁경부암 병기를 이용한다. 병기의 기술적 내용은 표3과 같고, 본 임상연구의 대상은 아래 병기중 음영표시된 부분이다.

**표3. 자궁경부암의 FIGO 병기 (2018년 개정본)**

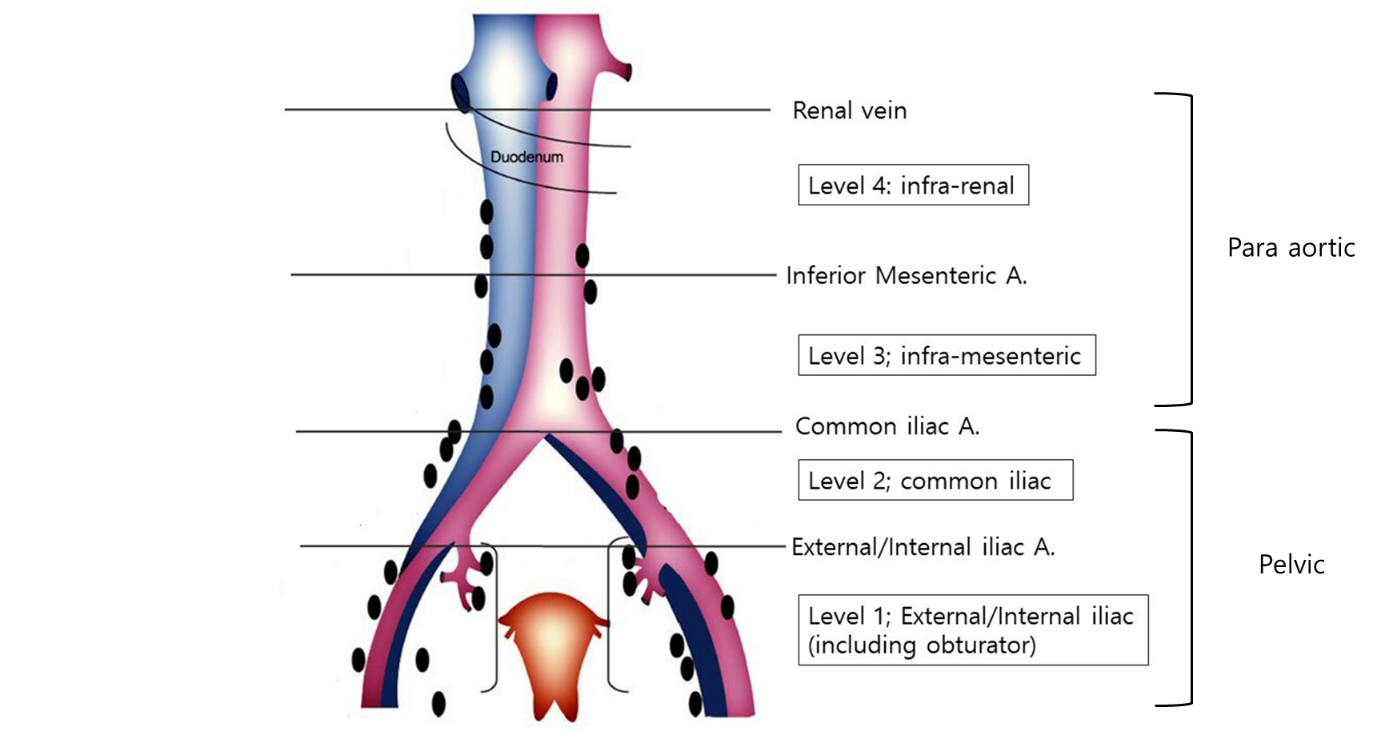
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 병기 |  |  |  |
| I | IA |  | 종양이 자궁경부에 국한되어 있다. |
|  |  |  | 현미경적으로 종양의 침윤의 깊이가 <5mm이다. |
|  |  | IA1 | 간질 침윤의 깊이가 <3mm이다. |
|  |  | IA2 | 간질 침윤의 깊이가 ≥3mm, 그리고 <5mm이다. |
|  | IB |  | 종양의 침윤의 깊이가 ≥5mm이다. |
|  |  | IB1 | 종양의 최대 직경의 크기가 <2cm이다. |
|  |  | IB2 | 종양의 최대 직경의 크기가 ≥2cm, 그리고 <4cm이다. |
|  |  | IB3 | 종양의 최대 직경의 크기가 ≥4mm이다. |
| II |  |  | 종양이 자궁 밖으로 진행되었으나, 질 상부 3분의 1 및 골반벽까지는 진행되지 않았다. |
|  | IIA |  | 종양이 질 하부 3분의 2에 국한되어 있고 자궁주위조직 침윤이 없다. |
|  |  | IIA1 | 종양의 최대 직경의 크기가 <4cm이다. |
|  |  | IIA2 | 종양의 최대 직경의 크기가 ≥4cm이다. |
|  | IIB |  | 자궁주위조직 침윤이 있으나 골반벽까지는 진행되지 않았다. |
| III |  |  | 종양이 질 상부 3분의 1까지 진행, 또는 골반벽까지 진행, 또는 수신증 또는 비기능성 신장을 초래, 또는 골반 또는 대동맥주위 림프절에 전이되었다. |
|  | IIIA |  | 종양이 질 상부 3분의 1까지 진행되었으나 골반벽까지는 진행되지 않았다. |
|  | IIIB |  | 종양이 골반벽까지 진행, 또는 수신증 또는 비기능성 신장을 초래한다. |
|  | **IIIC** |  | **종양의 크기와 진행과는 상관없이, 골반 또는 대동맥주위 림프절에 전이되었다.** |
|  |  | **IIIC1** | **골반 림프절에만 전이되었다.** |
|  |  | **IIIC2** | **대동맥주위 림프절에 전이되었다.** |
| IV |  |  | 종양이 작은 골반 (true pelvis) 밖으로 진행, 또는 방광 또는 직장의 점막을 (조직학적으로 진단된 경우) 침윤하였다. (수포성 부종은 해당되지 않는다) |
|  | IVA |  | 인접한 골반 장기에 파급되었다. |
|  | IVB |  | 멀리 있는 장기에 원격 전이되었다. |
|  |  |  | 명확하지 않은 경우에는 더 낮은 병기를 설정한다. |
|  |  |  | 병기 IA의 경우, 종양의 크기와 침윤 정도의 임상적 판단에 영상의학 소견과 병리학적 판독을 보충적으로 사용할 수 있다. |
|  |  |  | 병기 IB의 경우, 혈관림프관강 공간의 침윤 여부가 staging의 변경에 영향을 미치지 않는다.  병변의 측면 진행 정도는 더 이상 참고사항이 아니다. |
|  |  |  | 병기 IIIC의 경우, 평가를 위하여 사용된 소견 (영상의학적 소견 ‘r’, 병리학적 판독 ‘p’)을 추가한다. 예를 들어, 골반 림프절 전이가 영상의학적으로 확인된 경우 IIIC1r, 병리학적으로 확진된 경우 IIIC1p가 된다.  사용된 영상의학 또는 병리학적 검사방법을 항상 기술한다. |

# **림프절의 위치와 명칭**

* + 1. **림프절의 위치와 명칭**

자궁경부암에서 전이 림프절은 그림 1과 같다. 본 임상연구에서는 대한부인종양연구회 (KGOG)에서 정리한 수술 매뉴얼의 림프절 구역을 따른다 [14].

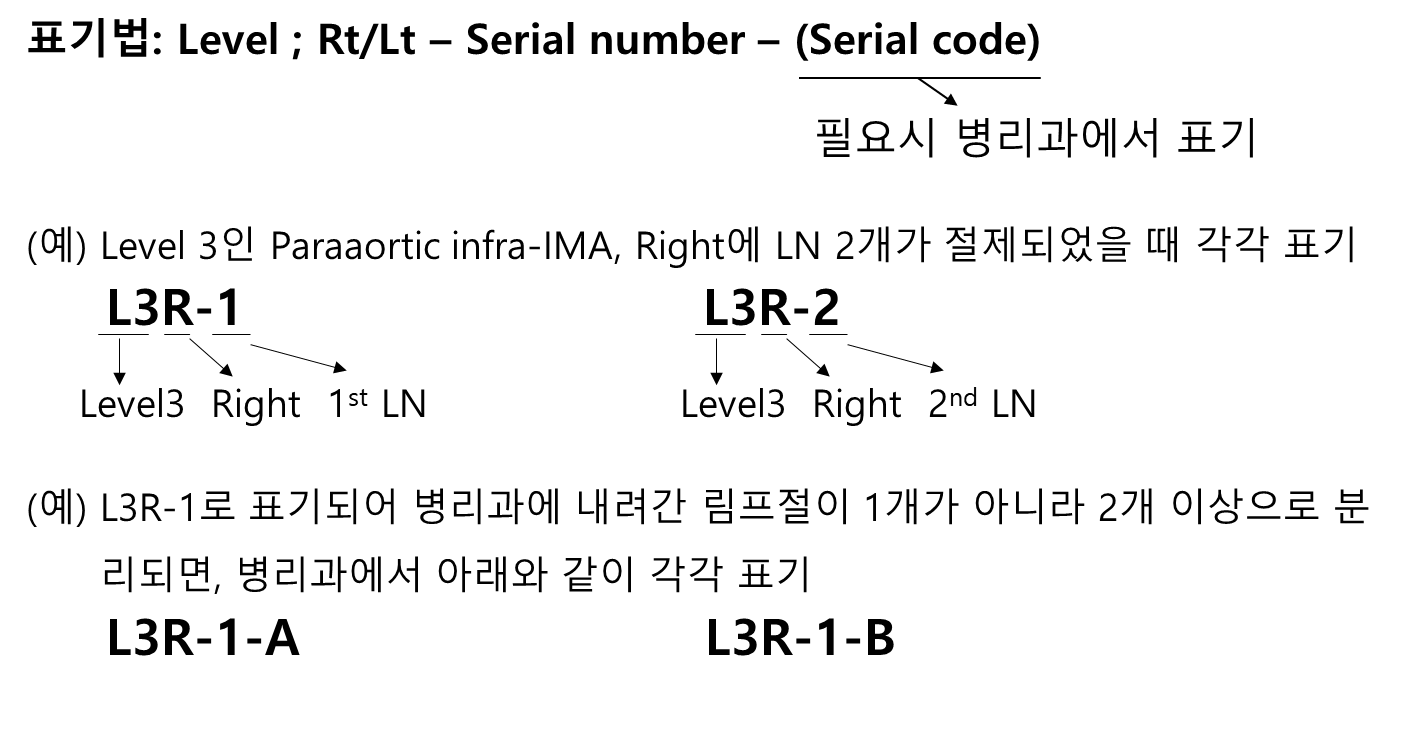
림프절 구역은 동맥이 해부학적 경계가 되며, 이 경계를 기준으로 림프절 레벨은 4단계로 나눈다. 레벨 1 (level 1)은 외장골 (external iliac) 및 내장골 (internal iliac) 구역이고, 폐쇄 (obturator) 구역은 레벨 1에 속한다. 레벨 2 (level 2)는 총장골 (common iliac) 구역이고, 레벨 3 (level 3)은 대동맥 주위 구역 중 하장간 동맥 (inferior mesenteric artery, IMA)아래인 장간 하부 (infra mesenteric) 구역이고, 레벨 4 (level 4)는 대동맥 주위 구역 중 신장 정맥 (renal vein)아래인 신장 하부 (infra renal) 구역이다.



**그림 1. 자궁경부암의 림프절 구역**

* + 1. **림프절 표기 방법**

본 임상연구에서는 보다 간결하게 아래와 같이 림프절을 표기한다. Level 1의 External iliac과 Internal iliac은 구분없이 Level 1으로 표기한다.



* **Serial number**: 같은 위치 (Rt/Lt)의 Level에 여러 개의 림프절이 있을 때 이를 구분하기 위해 Serial number (1,2,3…)를 표기한다. 림프절이 1개여도 Serial number -1을 표기한다.
* **Serial code**: 병리과에서 표기하는 code로, 같은 Serial number의 림프절이 병리과에서 확인 시 여러 개의 림프절로 분리되면, 하위 단위인 Serial code (A,B,C…)로 표기한다. 단, 1개이면 구분하지 않는다.
* 기타 위치의 림프절인 경우 Others로 하고 구체적 위치를 기록 (Specify location란)한 후 림프절 표시는 O-1, O-2 등으로 표기한다. 좌우를 구분할 수 있으면 하되 모를 시에는 좌우를 기입하지 않아도 된다.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Level** | **Location** | **Right** | **Left** |
| Level 1 | External/iliac (including obturator) | L1R | L1L |
| Level 2 | Common iliac (including presacral) | L2R | L2L |
| Level 3 | Para-aortic infra-IMA | L3R | L3L |
| Level 4 | Para-aortic infra-renal | L4R | L4L |
| Others | Specify location: | O (로 표기) | |

# **영상검사에서 림프절 전이의 정의**

* + 1. **영상검사에서 림프절 전이의 정의**

전산화 단층촬영 (computed tomography, CT) 혹은 자기공명영상 (magnetic resonance imaging, MRI) 상에 림프절의 단축 길이가 1cm 이상인 경우를 림프절 전이로 정의한다. 단, 양전자 방출 단층촬영 (positron emission tomography, PET)/CT를 촬영하는 경우에는 PET-CT의 표준섭취계수 (standardized uptake values, SUV) 정도가 림프절 전이여부 판단의 보조적 수단으로 사용할 수 있다.

* + 1. **본 임상연구에 포함된 림프절의 범위**

3.2에서 제시된 레벨 1-4의 림프절을 포함하며, 해부하적으로 상부의 한계는 신장정맥까지이다.

* + 1. **영상검사에서 거대 림프절 전이의 정의**

CT 혹은 MRI에서 림프절의 단축 길이가 2cm 이상인 림프절을 거대 림프절로 정의한다.

* + 1. **영상검사에서 다발성 림프절 전이의 정의**

CT 혹은 MRI에서 림프절의 단축 길이가 1cm 이상인 림프절이 3개 이상인 경우 다발성 림프절로 정의한다.

# **재발의 정의**

본 임상연구에서 국소 및 원격 재발은 다음과 같이 정의한다.

* + 1. 국소 재발

종양이 골반 내에 국한된 경우이며, 골반은 장골(ilium)의 상부 경계, 뼈를 제외한 골반골 내측, 그리고 외음부의 내측으로 둘러싸인 영역으로 정의한다. 이 영역은 외측 골반벽, 질, 자궁경부, 자궁, 난소, 골반림프절, 방광, 그리고 직장을 포함한다. 장 표면, 피부, 외음부, 복벽, 소장, 대장 또는 뼈를 포함한 복막 전이가 있는 경우 국소 재발로 정의하지 않는다.

* + 1. 원격 재발

국소 부위 외의 장소에서 재발하는 경우 및 원격 림프절에 재발하는 경우는 원격 재발로 정의한다.

* + 1. 미분류 재발

국소 또는 원격 재발로 분류되지 않는 경우. 임상적으로 명확하지만 내진 또는 영상학적으로 특정되지 않거나 검사를 시행할 수 없는 경우를 포함한다.

# **이상사례**

* + 1. **이상사례의 정의**

이상사례는 본 임상연구와의 인과성과 관계없이 치료 후 추적관찰 종료 전까지 발생한 원치 않고 의도되지 않은 증상, 징후 및 질환이다. 또한 이상사례는 임상시험 기간 중 악화한 동반질환을 포함한다.

본 프로토콜에서는 CTCAE v5.0에 따른 등급이 치료 전에 비하여 한 단계 이상 상승한 경우를 이상사례로 정의한다. 질환의 진행 또는 새로운 병변의 출현은 이상사례로 간주되지 않는다. 그러나 명확하게 정의하기 어려운 진행 또는 새 병변의 출현은 이상사례로 간주된다.

* + 1. **이상사례의 평가**

이상사례는 이상사례 공통용어기준 (common terminology criteria for adverse evnets, CTCAE) version 5.0 기준에 의하여 평가한다. (**부록2. CTCAE\_v5.0**) 수술 후 합병증은 수술 후 30일 이내에 발생하는 이상사례이다. 동시항암화학방사선요법 시행 90일 이내에 발생하는 이상사례는 초기 합병증으로 명칭하며, 90일 이후에 발생하는 이상사례는 후기 합병증으로 명칭한다.

* + 1. **중대한 이상반응의 보고**

1) 중대한 이상반응 (Serious adverse event, SAE)의 정의

임상시험용 물질의 임의의 용량에서 발생하였거나, 임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생한 이상반응 또는 이상약물 반응, 이상의료기기반응 중에서 다음 각목의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.

a) 사망

b) 생명 위협

c) 입원을 요하거나 치료를 위해 장기간 입원한 경우

d) 심각하거나 영구적인 장애의 발생

e) 기타 의학적으로 중요한 경우

2) 중대한 이상반응 보고

시험책임자는 모든 중대한 이상반응에 관하여 IRB에 보고해야 하며 보고시점은 연구자 인지일로부터 사망 초래, 생명 위협의 경우 7일 이내(상세 정보는 최초 인지일로부터 15일 이내 추가 보고), 그 외 건은 15일 이내 보고하여야 한다.

3) 중대한 이상반응 보고 절차

eCRF인 https://www.mytrial.co.kr/내의 중대한 이상반응 페이지에 양식에 따라 보고하며, 작성 후 제출버튼을 누르면 메일로 자동전송된다.

# **연구대상자 선정기준 및 제외기준**

# **선정기준**

: 시험에 참가하는 연구대상자는 다음에 해당하는 선정기준을 모두 만족하여야 한다.

(1) 20-70세 여성

(2) 새로이 진단된 편평상피세포, 선상피세포 혹은 선편평상피세포의 자궁경부 조직병리결과

(3) 영상 검사인 CT 혹은 MRI (PET-CT는 보조적 수단으로 사용 가능)에서 골반 림프절, 혹은 신장정맥 이하의 대동맥 주위 림프절 단축이 2cm 이상인 경우, 혹은 림프절 단축이 1cm 이상이 3개 이상인 경우

(4) 자궁경부암 치료로 동시항암화학방사선 요법이 계획된 경우

(5) 수행능력이 ECOG performance score 0-1인 환자

(6) 승인된 연구대상자 동의서에 서명한 환자

(7) 영상검사에서 확인된 림프절 전이가 수술전 감축이 가능할 것으로 판단되는 경우

* 1. **제외기준**

: 다음에 해당되는 연구대상자는 임상연구에서 제외한다.

1. 5년 이내에 갑상선암을 제외한 다른 장기의 암 (0기암은 제외)을 진단받은 경우
2. 임신 중이거나 임상시험 기간 동안 임신계획이 있는 경우
3. 활동성이거나 치료불능의 심각한 염증이 있는 경우
4. 내외과적 질환으로 수술이 불가능한 경우\*
5. 내외과적 질환으로 항암화학요법이 불가능한 경우\*
6. 골반 방사선 요법 기왕력이 있는 경우
7. 아전자궁절제술 (subtotal hysterectomy) 기왕력이 있는 경우
8. 골반림프절, 대동맥 주위 림프절 전이 이외의 원격전이가 있는 경우 (폐, 쇄골 림프절, 샅 림프절 등)

\* 내외과적 질환: 심각한 염증 및 면역질환, 심부전 혹은 심근경색과 같은 심각한 순환기 질환, 심각한 간질환, 신부전과 같은 심각한 신장질환 등

# **임상연구 설계 및 방법**

* 1. **연구참여 수술자의 숙련도 평가 (Surgeon’s proficiency criteria)** 
     1. **연구참여 수술자의 숙련도 기준 및 평가**

1. 수술자는 골반 및 대동맥 주위 림프절절제술 또는 림프절감축술을 10례 이상 시행한 숙련자여야 한다.
2. 수술자는 수술의 숙련도 증빙을 위해서 편집하지 않은 골반 및 대동맥 주위 림프절절제술 (lymph node dissection) 또는 림프절감축술 (lymph node debulking) 동영상 2례를 연구관리위원회(TMC)에 제출한다.
3. 연구관리위원회(TMC)의 독립된 연구관리위원 2명 혹은 연구관리위원회에서 지정한 숙련자 (expert) 2명이 제출된 동영상을 검토하여 수술자의 연구참여 적절성을 평가한다. (**부록3. Surgical proficiency assessment 참조**).
   1. **대상자 선정 및 무작위 배정 (Randomization)**

본 시험에 대하여 설명을 듣고 시험에 자발적 참여에 동의한 대상자들은 스크리닝 방문시 동의서에 서명한 순서에 따라 시험대상자식별코드를 부여받게 되며, 본 임상시험에서는 치료군의 비교성을 극대화하고 치료군의 배정에 시험자의 주관이 개입되지 않도록 함으로써 임상시험의 과학적 타당성을 보장하기 위하여 무작위배정을 시행한다.

선정/제외기준을 만족하고 임상시험에 참여하기로 동의한 환자를 대상으로 2군으로 나누어 1:1 비율로 배정하며, 자궁경부암 병기(IIICr1/IIICr2) 및 기관에 따라 층화 블록 무작위배정법(Stratified Block Randomization)을 실시한다. 층화변수 중 기관 변수는 대상자 등록에서 기관 별 오차를 줄이기 위하여 **부록4. 무작위 배정\_기관 변수 층화 기준\_v1.0**을 이용하여 무작위 배정하였다. 무작위배정은 본 임상시험과 독립된 통계전문가가 Microsoft Windows용 SAS ver.9.4 이상 (SAS Institute Inc, NC, Cary, USA)을 이용하여 무작위배정 번호를 생성하고, 인터넷 기반의 임상 시험군 배정관리 시스템인 IWRS(interactive web based response system)를 이용하여 무작위배정 번호를 부여한다.

* 1. **무작위배정의 운영 및 보관**

무작위배정표가 작성되면 무작위배정 관리자가 보유하며, 대상자의 동의서 취득 및 적합성 여부를 확인하여 대상자를 등록하고 IWRS를 이용하여 대상자 배정번호를 부여한다. 이는 무작위배정 관리자가 보관 중인 무작위배정표에 근거하여 대상자 배정번호에 따른 군을 할당한다. 본 시험은 공개 시험이므로 눈가림은 실시하지 않는다.

* 1. **치료군 배정**

대상자는 데이터센터에 의하여 아래 두 군중 하나에 배정된다. 무작위 배정 후 2주 이내에 치료를 시작하여야 한다.

대조군: CCRT

시험군: 림프절 감축술 시행 후 CCRT

* 1. **대조군의 치료계획**

치료 일정

동시항암화학방사선요법(CCRT)은 확장영역-외부조사 방사선치료(Extended field - external beam radiotherapy: EF-EBRT)와 근접치료(brachytherapy) 및 림프절 추가조사(lymph node boost, LNB) 로 이루어진 방사선치료와 cisplatin 40mg/m2을 1주간격으로 정맥주사하는 항암치료로 구성된다. 항암치료는 4-6회 진행이 되며, 6차 항암치료는 주치의의 판단에 따라 투여하지 않을 수 있다. 방사선치료가 종료되면 항암제 투여를 중지한다.

* + 1. **Cisplatin 투여방법**

1) Cisplatin 투여시기

일반적으로 제1주기 항암제는 방사선치료를 시작하기 전 혹은 후 7일 이내에 투여를 시작한다. 항암제 투여는 1주간격으로 시행하되 부작용이 발생하는 경우에는 항암제 투여를 2주까지 연장할 수 있다. 항암치료는 외래 혹은 입원 형태 모두 가능하다. 방사선치료가 종료되면 항암제 투여를 중지한다.

2) Cisplatin 용량

Cisplatin은 40mg/m2를 정맥 주사한다. 계산된 용량의 cisplatin을 150-500 mL의 생리식염수와 혼합하고 차광하여 1-2시간에 걸쳐 정맥 주사한다. 충분한 시간당 배뇨양이 유지되도록 cisplatin 투여 전과 후에 적절한 양의 수액을 주입한다.

* + 1. **방사선치료 방법**

**부록5. DEBULK 표준 방사선요법의 가이드라인**을 참조한다.

* 1. **시험군의 치료계획**

치료 일정

거대 림프절 혹은 다발성 림프절 감축술을 시행 후 동시항암화학방사선요법(CCRT)을 시행한다. 동시항암화학방사선요법(CCRT)은 확장영역-외부조사 방사선치료 (Extended field-external beam radiotherapy, EF-EBRT) 혹은 외부조사 방사선치료 (EBRT)와 근접치료(brachytherapy) 및 림프절 추가조사(lymph node boost, LNB)로 이루어진 방사선치료와 cisplatin 40mg/m2을 1주간격으로 정맥주사하는 항암치료로 구성된다. 항암치료는 4-6회 진행이 되며, 6차 항암치료는 주치의의 판단에 따라 투여하지 않을 수 있다. 방사선치료가 종료되면 항암제 투여를 중지한다.

* + 1. **림프절 감축술**

1) 수술 방법

a) 림프절 감축술은 복강경 수술, 로봇 수술 혹은 개복수술 모두 가능하다.

b) 복강경 수술 혹은 로봇 수술 시 림프절 접근 방법은 복강내 접근 혹은 후복막적 접근 모두 가능하다.

c) 복강경 수술 혹은 로봇 수술의 포트 구멍 수나 위치, 개복술의 피부 절개 방법은 각 기관의 정책 혹은 주치의 판단에 따라 시행한다.

d) 절제한 림프절의 명칭, 크기, 개수 및 상태 등을 기록한다.

2) 림프절 감축술의 대상

- 영상검사에서 단축길이가 1cm 이상인 림프절들을 절제한다.

3) 림프절 감축술의 유의사항

a) 해당 연구는 거대 림프절 혹은 다발성 림프절의 감축술이 대상이기 때문에 전체 림프절을 박리하지 않으며 이 점을 유의해야 한다.

b) 림프절 절제시 해당 림프절을 부서지지 않고 남기지 않게 절제하는 것을 원칙으로 하나, 주요 혈관 손상 등 수술 중 합병증 발생으로 인해 수술을 더 진행할 수 없는 경우에는 주치의 판단하에 수술을 중단할 수 있으며, 기록으로 작성해 놓는다.

c) 수술장에서 절제할 림프절 주위에 1cm 이상이 아니더라도 림프절 전이 양성으로 의심되어 림프절 절제가 필요하다고 주치의가 판단하면 절제 가능하다.

4) 림프절 감축술 시행 시 증례기록지 작성

a) **부록6. DEBULK\_Op\_Record 및 관련기록지 작성요령의 DEBULK\_Op\_Record 파트**를 작성하여 환자 OCS EMR에 스캔해서 업로드하거나, 업로드가 안될 때에는 기관에서 보관한다.

b) 수술 날짜, 시간, 수술 방법, 출혈량, 수혈 유무, 수술 중 합병증 등의 정보를 기록한다.

c) 수술장 절제 림프절 소견을 기록하기 위해, 수술 전에 Work Sheet (**부록7-2. WS\_DEBULK\_LN\_Operation)**을 출력하여 수술장에서 기록하고, 환자 OCS EMR에 스캔해서 업로드하거나, 업로드가 안될 때에는 기관에서 보관한다.

* 수술장에서 절제한 림프절의 육안적 finding을 Work sheet 내 박스안에 기입 (주의! 병리결과 표시 아님!!)
* LN 명칭은 **3.2.2. 림프절 표기 방법**을 참조
* 우측 박스 안 기록사항: 림프절 크기 (단축길이), capsular invasion의심 유무, necrosis의심 유무, surgical spillage 유무, debulking (수술제거) 유무, residual lesion (잔류병변) 유무
* Capsular invasion, necrosis 의심 유무: surgeon이 육안적으로 capsular invasion이 의심되거나, necrosis가 의심되는 경우를 표시. 잘 모르는 경우는 ‘*No*’ 로 표시.

5) 병리검체 보낼 때 유의사항

a) 병리과에 림프절을 보낼 때에 해당 림프절의 명칭 및 좌우를 표기하되 반드시 그 옆에 LN 명칭 (예: L3R-1, L3R-2)을 같이 보낸다.

(예) Level 4인 Right paraaortic infra-renal의 림프절 절제가 1개, Level 3인 Left paraaortic infra-IMA의 림프절 절제가 2개가 절제되었을 때 병리 slip지에 아래와 같이 표기해서 보낸다.

: Right paraaortic infra-renal (**L4R-1**)

Right paraaortic infra-IMA (**L3L-1**)

Right paraaortic infra-IMA (**L3L-2**)

b) 병리검체를 보낼 때 아래 사항을 병리과에 요청한다.

* 한 개의 림프절로 표기되어 내려간 림프절이 병리과 판독 시 2개 이상으로 분리되는 경우에는 LN 명칭 뒤 Serial code를 붙여 구분해서 판독한다.

(예) L4R-1-A, L4R-1-B (각각의 결과 report)

* 절제된 림프절 각각의 병리학적 전이여부, 림프절 크기 (단축길이 mm), 림프절 내 종양 크기 (최대길이 mm), capsular invasion 여부, necrosis 여부의 정보를 병원내 병리 최종 report에 기입하여 보고한다.

(예) Right paraaortic infra-renal (L4R-1): metastasis, size 25mm (tumor size 10mm), capsular invasion, no necrosis

Right paraaortic infra-IMA (L3R-1-A): no metastasis, size 13mm (tumor size 0)

Right paraaortic infra-IMA (L3R-1-B): metastasis, size 15mm (tumor size 6mm), no capsular invasion, no necrosis

6) 동결절편 검사

a) 림프절 감축술 시행 시 주치의의 판단에 따라 수술장에서 동결절편 검사 (frozen biopsy)를 시행할 수 있다.

b) 동결절편검사를 시행하지 않았거나, 동결절편검사 결과 림프절 전이 양성으로 나온 경우, 림프절 감축술 종료하면 수술을 끝내고 최종 조직병리 결과를 확인한다.

c) 동결절편검사 결과 절제된 림프절이 모두 음성으로 나온 경우는 이후 원발종양의 치료방침으로 동시항암화학방사선요법(CCRT)을 시행할지, 자궁절제술을 포함한 수술적 치료를 시행할 지는 각 기관의 치료방침에 따라 결정한다.

d) 원발종양의 치료방침으로 동시항암화학방사선요법이 아닌 자궁절제수술을 시행하는 경우에는 임상연구에서 탈락한다.

7) 최종 조직병리 결과

a) 최종 조직병리 결과 림프절 전이 양성으로 나오면, 동시항암화학방사선요법(CCRT)을 시행한다.

b) 최종 조직병리 결과 절제된 림프절이 모두 음성으로 나오면, 원발종양의 치료방침으로 동시항암화학방사선요법(CCRT)을 시행할지, 자궁절제술을 포함한 수술적 치료를 시행할 지는 각 기관의 치료방침에 따라 결정한다.

c) 원발종양의 치료방침으로 동시항암화학방사선요법이 아닌 자궁절제수술을 시행하는 경우에는 임상연구에서 탈락한다.

d) 최종 조직병리 결과를 **부록7-3. WS\_DEBULK\_LN\_Pathology**에 작성하여 환자 OCS EMR에 스캔해서 업로드하거나, 업로드가 안될 때에는 기관에서 보관한다.

8) 수술 후 림프절 절제 평가

a) 수술 후 해당 림프절 절제여부 평가는, 수술날로부터 30일 이내이면서 동시항암화학방사선요법(CCRT)을 하기전에 시행한다.

b) 수술 전 림프절을 평가한 영상검사 (CT 혹은 MRI)와 동일한 검사방법으로 평가한다.

c) 선정기준에 해당한 림프절 (단축길이 2cm 이상의 림프절 혹은 단축길이 1cm 이상의 림프절 3개 이상)을 각 level 별로 아래와 같이 평가한다.

- 수술 후 영상검사에서 해당림프절이 보이지 않거나, 1cm 미만으로 남은 경우: 감축술 성공

- 수술 후 영상검사에서 해당림프절이 1cm 이상으로 남은 경우: 감축술 실패

**(부록7-4. WS\_DEBULK\_LN\_Postop\_Imaing\_v1.0** 작성하여 환자 OCS EMR에 스캔해서 업로드하거나, 업로드가 안될 때에는 기관에서 보관한다.)

9) 수술 후 동시항암화학방사선 치료 시기

수술 후 30일이내에 동시항암화학방사선 치료를 시작한다. 수술에 따른 합병증와 같은 이유로 동시항암화학방사선치료를 30일 이내에 시행하지 못하는 경우에는 시작 시기와 이유를 연구관리위원회 (Trial Management Committees, TMC)에 보고하여 심사를 통해 연구 지속 여부의 결정을 받는다

* + 1. **Cisplatin 투여방법**

1) Cisplatin 투여시기

일반적으로 제1주기 항암제는 방사선치료를 시작하기 전 혹은 후 7일 이내에 투여를 시작한다. 항암제 투여는 1주간격으로 시행하되 부작용이 발생하는 경우에는 항암제 투여를 2주까지 연장할 수 있다. 항암치료는 외래 혹은 입원 형태 모두 가능하다. 방사선치료가 종료되면 항암제 투여를 중지한다.

2) Cisplatin 용량

Cisplatin은 40mg/m2를 정맥 주사한다. 계산된 용량의 cisplatin을 150-500 mL의 생리식염수와 혼합하고 차광하여 1-2시간에 걸쳐 정맥 주사한다. 충분한 시간당 배뇨양이 유지되도록 cisplatin 투여 전과 후에 적절한 양의 수액을 주입한다.

* + 1. **방사선치료 방법**

**부록 5. DEBULK 표준 방사선요법의 가이드라인**을 참조한다.

외부 방사선 치료로는 확장영역-외부조사 방사선치료(EF-EBRT)가 원칙이나, 수술 후 영상검사에서 림프절 음성이며, 조직병리학적 결과 pelvic LN (level 1)에만 2cm 미만의 림프절 전이가 1개 혹은 2개 있을 때에는 골반방사선치료 (pelvic radiation therapy, PRT)를 허용한다.

* 1. **대조군 치료 변경의 기준**
     1. **치료의 변경 기준**

CCRT를 시행하는 경우 항암제보다는 방사선치료가 주치료 역할을 하리라 예상되며 방사선치료를 가능한 빨리 종료하여야 한다. 따라서 이상사례가 발생하면 cisplatin을 우선적으로 연기하거나 중단하고, 이후 심각한 이상사례가 발생하면 방사선치료를 중단한다.

* + 1. **항암화학요법(cisplatin) 시작 및 용량 변경**

1) Cisplatin 용량

Cisplatin은 방사선치료 전 후 7일 이내에 시작하며 1주간격으로 40 mg/m2(최대 70 mg)의 용량으로 4-6회 투여한다. 제6차는 연구자의 판단에 따라 생략할 수 있다.

**표5. Cisplatin 용량**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 약제 | 용량 수준 | 용량과 투여 |
| Cisplatin | Level 0  Level 1  Level 2 | 40 mg/m2 정맥주사  30 mg/m2 정맥주사  투여하지 않음 (항암화학요법 중지) |

\*\*Level 1,2 기준은 cisplatin 약제 부작용을 고려한 기준으로 아래 표6을 참조

2) Cisplatin 시작 기준

Cisplatin 시작 기준은 아래 기준을 충족하면 투여할 수 있다. 한 가지라도 기준에 도달하지 못하면 항암제 투여를 연기한다. 항암제 투여는 최대 2주까지 연기할 수 있으며, 3주 이상 연기하여야 한다면 cisplatin 용량 변경을 고려한다.

항암제 투여 전 7일 이내 – 혈액학적 소견

* 1. Neutrophil: ≥1,000/mm3,, grade2 이상
  2. Platelet count: ≥75,000/mm3, grade 1 이상
  3. SGOT: ≤100 U/L
  4. SGPT: ≤100 U/L
  5. Total bilirubin ≤2.0 mg/dL
  6. Creatinine: ≤1.2 mg/dL

(단, 1차 항암치료 시에는 4주 이내까지의 결과 이용이 가능하다)

항암제 투여 1일 전

* + 1. ≥Grade 2 말초운동신경이상 또는 말초감각신경이상 없음
    2. ≥Grade 2 청각장애 없음
    3. ≥Grade 3 설사 없음
    4. ≥Grade 3 오심, 구토, 또는 식욕부진 없음
    5. 감염에 의한 ≥38.0°C 발열 없음
    6. 치료와 관련된 ≥Grade 3 비혈액학적 독성 없음

3) Cisplatin 용량 변경 기준

아래 이상사례 중 한 가지라도 발생하면 다음 투여 시 용량 감축 기준에 따라 용량을 조절한다. 치료 시작 용량에 비하여 2 단계 이상 감축하여야 한다면 cisplatin 투여를 중지한다. cisplatin의 용량을 일단 감축하면 그 이후 계속 감축된 용량을 유지한다.

**표6. Cisplatin 용량 감축 기준**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 이상사례 | Level 1  (≥1개 발생) | Level 2  (≥1개 발생하면  항암제 투여 중단) |
| 호중구 감소 | Grade 4 (<500/mm3) | - |
| 혈소판 감소 | Grade 4 (<2.5 x 104/mm3) | - |
| 발열성 호중구 감소 | Grade 3 (<1,000/mm3 + >38.3oC) | - |
| 크레아티닌 (Cr) | >1.2 and ≤2.0 mg/dL | >2.0 mg/dL |
| 총빌리루빈 (tBil) | >3.0 mg/dL | - |
| 말초감각신경이상 | Grade 2 | Grade 3 |
| 말초운동신경이상 | Grade 2 | Grade 3 |
| 청각장애 | Grade 2 | Grade 3 |
| 오심/구토/식욕부진 | Grade 3 | - |
| ≥Grade 3 비혈액학적 독성\* | Grade 3 | - |

\*비혈액학적 독성: 치료와 인과관계가 있는 독성

용량 감축이 요구되는 경우 전자증례기록지(e-CRF)에 구체적 독성을 기록.

* + 1. **방사선치료의 중단/재개 기준**

방사선치료는 CTCAE grade 4 이상의 혈액학적 혹은 비혈액학적 독성인 경우 적어도 grade 3로 회복될때까지 중지한다.

* 1. **시험군 치료 변경의 기준**
     1. **치료의 변경 기준**

림프절 감축술 시행 시 수술 중 심각한 합병증이 발생하여 수술 진행이 어려울 것으로 판단되는 경우에는 수술을 중단할 수 있다. CCRT 시행 시 항암제보다는 방사선치료가 주치료 역할을 하리라 예상되며 방사선치료를 가능한 빨리 종료하여야 한다. 따라서 이상사례가 발생하면 cisplatin을 우선적으로 연기하거나 중단하고 심각한 이상사례가 발생하면 방사선치료를 중단한다.

* + 1. **림프절 감축술의 중단 기준/재개 기준**

수술 중 주요혈관 손상이나 혈액역동학적 이상소견이나 사망으로 수술 진행이 어렵다고 판단되는 경우 수술을 중단할 수 있다. 단, 이상소견이 회복되어 수술 진행이 재개될 수 있는 경우에는 수술을 재개할 수 있다.

* + 1. **항암화학요법 및 방사선치료의 변경/중단 기준**

5.6 표준치료군 (대조군) 치료 변경의 기준을 참조한다.

* 1. **중도 탈락의 기준**

연구대상자는 언제, 어떤 사유로라도 임상연구에 대한 동의를 철회할 수 있으며, 다음에 해당되는 연구대상자는 임상연구에서 제외된다.

(1) 자궁경부암의 일차적 치료방법을 동시항암화학방사선요법이 아닌 수술인 자궁절제술로 결정한 환자

(2) 임신이 확인된 환자

(3) 이상사례로 인하여 치료를 지속하는 것이 불가능한 경우

(4) 이상사례와 치료의 관련 가능성이 있어 환자가 치료 중단으로 요구하는 경우

(5) 환자가 치료를 거부하는 경우

(6) 치료 중 사망

(7) 프로토콜 일탈, 병리학적 진단의 변동 등의 부적격 사유가 발생한 경우

# **예상되는 이상사례**

* 1. **예상되는 이상반응**
     1. **대조군에서 예상되는 이상사례**

1. 초기 합병증(초기 이상반응): 동시항암화학방사선 치료 90일 이내

\*\* 합병증 발생율: 매우 흔한 / 흔한 / 흔하지 않은 으로 나누어 표기함.

\*\* 특별한 표기 없는 증상은 (흔하지 않은)에 해당함.

**혈액 및 림프계 이상**: 빈혈

**소화기계 이상**: 오심(흔한), 구토(흔한), 혈변, 대장염, 대장 루, 대장 출혈, 대장 폐쇄, 대장 천공, 대장 협착, 대장 궤양, 설사(흔한), 위장염, 장염, 회장 루, 회장 출혈, 회장 폐쇄, 회장 천공, 회장 궤양, 회장 폐색, 공장 루, 공장 출혈, 공장 폐쇄, 공장 천공, 공장 협착, 공장 궤양, 하부 소화관 출혈, 소장 점막염, 직장 괴사, 직장 폐쇄, 직장통, 직장 천공, 직장 협착, 직장 궤양, 구강점막염

**전신적 이상**: 권태(흔한), 발열, 피로(흔한), 하지 부종(흔한), 통증

**감염**: 골반 감염, 발열성 호중구 감소, 상기도 감염, 기관지 감염, 폐 감염, 복부 감염, 복막 감염, 방광 감염, 신장 감염, 비뇨기 감염, 점막 감염, 감염성 장염, 직장항문 감염, 패혈증

**손상, 중독 및 술기 합병증**: 방사선 피부염

**임상 검사**: 호중구 감소, 체중 감소(흔한), 혈소판 감소, 혈청 크레아티닌 상승, 총빌리루빈 상승

**대사와 영양 이상**: 식욕부진(흔한), 현기증

**신장과 비뇨기 이상**: 비감염성 방광염(흔한), 혈뇨(흔한), 빈뇨(흔한), 요루, 요저류, 비뇨기 폐쇄, 요실금

**생식계 이상**: 조기폐경(흔한), 질염, 질루, 질협착, 성교통

**피부 이상**: 피부 궤양, 탈모(흔한)

**신경계 이상**: 말초운동신경병증, 말초감각신경병증(흔한)

**이비인후 이상**: 청각 이상

1. 후기 합병증(지연 방사선 반응): 동시항암화학방사선 치료 시작 후 90일 이상 경과

\*\* 합병증 발생율: 매우 흔한 / 흔한 / 흔하지 않은 으로 나누어 표기함.

\*\* 특별한 표기 없는 증상은 (흔하지 않은)에 해당함.

**전신적 이상**: 하지 부종(흔한)

**소화기계 이상**: 변비(흔한), 혈변(흔한), 대장염(흔한), 대장 루, 대장 출혈, 대장 폐쇄, 대장 천공, 대장 협착, 대장 궤양, 설사, 장염, 회장 루, 회장 출혈, 회장 폐쇄, 회장 천공, 회장 협착, 회장 궤양, 회장 폐색, 공장 루, 공장 출혈, 공장 폐쇄, 공장 천공, 공장 협착, 공장 궤양, 하부 위장관 출혈, 소장 점막염, 소장 폐쇄, 소장 천공, 소장 협착, 소장 궤양, 맹장염, 직장염, 직장 출혈, 직장 점막염, 직장 괴사, 직장 폐쇄, 직장통, 직장 천공, 직장 협착, 직장 궤양

**손상, 중독 및 술기 관련 합병증**: 방사선 피부염, 골절

**신장과 비뇨기 이상**: 비감염성 방광염(흔한), 혈뇨(흔한), 빈뇨(흔한), 비뇨기 폐쇄, 요루, 방광 천공

**생식계 이상**: 조기폐경(흔한), 질루, 질염(흔한), 질협착, 성교통(흔한)

**피부 이상**: 피부 경화, 피부 궤양, 탈모

* + 1. **시험군에서 예상되는 이상사례**
  1. 수술 합병증: 수술 중 혹은 수술 후 30일 이내의 합병증

a) 수술중 합병증 (intraoperative complications)

출혈량 (ml) 및 수혈여부

주요 혈관 손상 (1%): 혈관 명칭, 치료방법

위장관 손상 (<1%): 장 명칭, 치료방법

신경 손상 (2%): 신경 명칭, 치료방법

비뇨기계 손상 (<1%): 비뇨기 명칭, 치료방법

심부정맥 혈전증 (1%)

이외 합병증 발생

b) 수술 후 합병증 (postoperative complications): 발생율 - 1% 혹은 <1%

**순환기계 합병증**: 뇌졸증, 허헐성 심장질환, 부정맥 등

**폐 합병증**: 무기폐, 폐삼출, 폐렴 등

**위장관계 합병증**: 설사, 장마비, 장폐색 등

**비뇨기계 합병증**: 요관 손상, 방광 손상 등

**수술 후 출혈**

**피부 합병증**: 피하 공기증, 절개창 탈장, 창상열개, 상처감염, 상처통증 등

**복강내 합병증**: 복수, 복강내 농양, 골반 농양

**하지 합병증**: 하지 림프관염, 감염된 림프류 (lymphocele), 하지 림프부종, 유미삼출액

심부정맥 혈전증

**신경 손상**: 폐쇄신경 손상, 대퇴신경 손상

* 1. 6.1.1. 표준치료군(대조군)에서 예상되는 이상사례 참조
     1. **이상사례/이상반응 평가**

이상사례/이상반응은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0에 따라 평가한다. 이상사례의 등급(grading)을 평가할 때는 Grade 1-5의 정의 중 가장 가까운 것을 선택한다. (**부록2. CTCAEv5.0**을 참조한다.)

* + 1. **치료와의 인과관계**

치료 계획과 이상사례 간의 인과관계는 다음 두 가지 범주로 평가한다.

**NO** 인과성 가능성이 없는 경우:  
시간적으로 보아 이상사례가 치료에 의하여 발생하였을 가능성이 낮은 경우 또는 인과관계가 없는 이유를 구체적으로 설명할 수 있는 경우

**YES** 합리적으로 가능한 경우:  
이상사례와 치료 프로토콜 사이에 인과관계가 있을 가능성이 있으며 인과관계가 없는 이유를 구체적으로 제시하기 어려운 경우

# **림프 관련 합병증**

# **림프 관련 합병증**

자궁경부암 치료 후 발생하는 합병증 중 삶의 질 저하와 연관이 있는 것은 림프 관련 합병증이다. 대표적인 림프관련 합병증으로는 하지 림프 부종과 림프낭종이 있다. CCRT를 시행 받은 후 상당 수의 환자에서 림프관련 합병증이 발생하는 것으로 알려져 있다. 림프절 절제술 시행 후 림프관련 합병증이 가장 흔히 나타나는 시기는 수술 후 1년 이내이며, 수술 후 4년이 지난 이후에도 발생할 수 있다 [15].

하지 림프부종의 진단 기준은 다양하며, 하지 둘레를 줄자로 측정하여 양측 하지의 둘레 차이 (2cm 이상) 혹은 부피 차이 (200ml 이상) [16], 부피 비율 차이 (5% 혹은 10% 이상) [17] 및 치료 전 후의 부피 비율 차이 (10% 이상) [18,19] 등이 사용된다. 본 임상연구에서는 양측 하지의 부피 차이가 10% 이상 혹은 치료 전 후의 부피 차이가 10% 이상 기준을 사용하였다.

평가대상 림프관련 합병증

* + 1. 하지 림프부종 (low-extremity lymphedema)
    2. CT상 관찰되는 림프낭종 (lymphocele)

# **림프 관련 합병증 (하지 림프부종/림프낭종)의 측정 시기**

* + 1. 선별 검사 시기
    2. (시험군만 해당) 림프절 절제술 시행 후 30일 이내
    3. CCRT 치료 종료 후 3개월 (+/- 2 주)
    4. 1년에 한번 (+/- 2 주)
    5. 대상자가 림프 관련 합병증 증상을 호소할 때

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 선별검사 | 수술 후  30일 이내 | CCRT 종료후  3개월 (+/- 2 주) | 1년에 한번\*  (+/- 2 주) | 림프관련 합병증 증상 호소시 |
| 대조군 | O |  | O | O | O |
| 시험군 | O | O | O | O | O |

\*1년에 한번: CCRT 종료후 12개월 - 24개월 - 36개월

# **림프 관련 합병증 (하지 림프부종/림프낭종)의 측정 항목 4가지 요약**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 림프 관련 합병증 |  | 측정항목 |
| 하지 림프부종 | 1 | GCLQ 설문지 작성 |
|  | 2 | 시진으로 ISL stage 평가 |
|  | 3 | 양측 하지 부피 측정 |
| 림프 낭종 | 4 | 프로토콜상 촬영하는 CT에서 림프낭종여부 평가 |

GCLQ: Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire

ISL stage: International Society of Lymphology's stage

# **하지 림프부종 (Low-extremity lymphedema, LEL)**

* + 1. **하지 림프부종의 평가 방법**
       1. **주관적 평가**

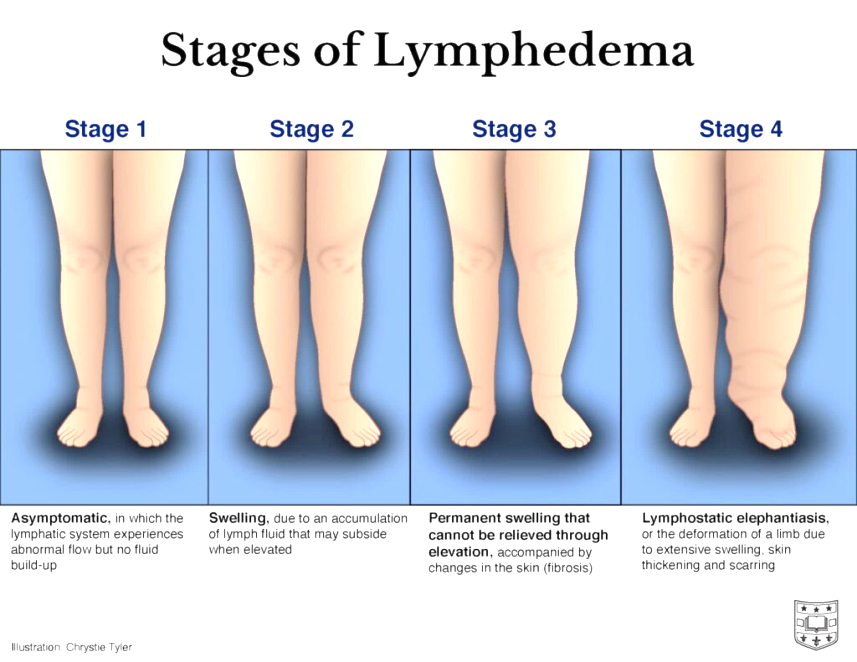
증상을 평가하기 위한 부인암 림프부종 전문 설문지 (Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire, GCLQ)

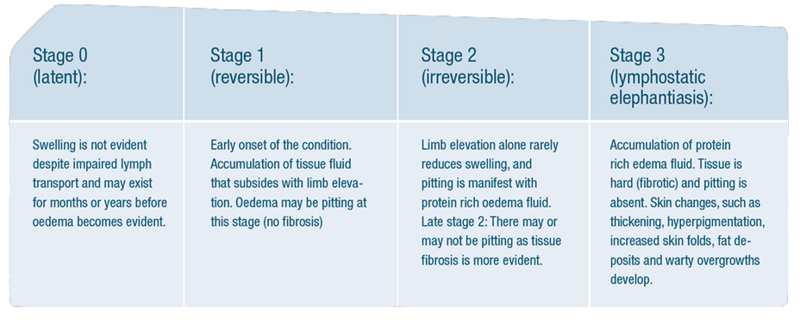
: 최근 4주동안의 증상에 관한 설문지를 작성한다.

(**부록8. Gynecologic Cancer Lymphedema Questionnaire (GCLQ) 참조**)

* + - 1. **객관적 평가**
         1. **시진을 이용한 하지 림프부종의 grade 평가**

하지 림프부종의 grade는 시진을 통해 아래 그림 2의 림프부종 단계 판별 시스템(International Society of Lymphology's staging system, ISL staging system)에 따라 림프부종의 단계를 판정.





**그림 2. 림프부종 단계 판별 시스템(International Society of Lymphology's staging system)**

* + - * 1. **양측 하지 부피 측정**

1. **양측 하지 둘레 및 높이 측정**

**텍스트, 해골, 스케치, 그림이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명**

1. **하지 둘레 측정 부위 B. 하지 둘레 줄자 측정 사진**

**그림 3. 하지 줄자 측정법**

* + 1. 하지 둘레 측정 부위 (그림 3-A)

1. 무릎에서 20cm 위
2. 무릎에서 10cm 위
3. 무릎부위
4. 무릎에서 10cm 아래
5. 발목관절부위
   * 1. 둘레 측정 부위간 구역을 segement라 한다. (그림 3-A)

S1 (segment 1): ①-②간 구역

S2 (segment 2): ②-③간 구역

S3 (segment 3): ③-④간 구역

S4 (segment 4): ④-⑤간 구역

* + 1. 하지 둘레 및 높이 측정 방법

1. 대상자를 평평한 곳에 눞힌 후, 무릎 부위 (슬개골의 중심)에 marker pen으로 표시한다. 무릎을 기준으로 ① 무릎에서 20cm 위, ② 무릎에서 10cm 위, ④무릎에서 10cm 아래 부위에 marker pen으로 표시한다. ⑤ 발목관절부위를 marker pen으로 표시한다. (그림 3-A)
2. 대상자를 의자의 끝에 걸쳐 앉게 하고, 다리를 들어 발 뒤꿈치를 의자와 높이가 같은 탁자위에 올린다. (그림 3-B)
3. Marker pen으로 표시한 부위에 줄자를 수평이 되도록 감고, 적당히 당겨서 약간 탄탄하게 당겨진 상태로 둘레 (cm, 소수점 한자리)를 측정한다 [20].
4. 각 segment의 높이 (cm, 소수점 한자리)를 측정한다.

S1 높이: ①-②간 길이

S2 높이: ②-③간 길이

S3 높이: ③-④간 길이

S4 높이: ④-⑤간 길이

1. 양쪽 하지를 모두 측정한다.
2. **하지 부피 계산법**
3. Segment 부피 (V) 계산 공식 (E-CRF 내에 입력되어 있음)

V = (h) (C12 + C1C2 + C22)/12π

V: Setment의 부피

C1: Segment의 윗면 하지 둘레

C2: Segment의 아랫면 하지 둘레

h: Segment의 높이

1. 하지 전체 부피 = 각 segment 부피의 합

Total V = V (S1) + V (S2) + V (S3) + V (S4)

1. E-CRF에 아래 표의 수치를 기입하면 부피 계산이 된다.
2. 하지 부피 차이 계산법:

E-CRF내 하지 부피 차이 계산 공식이 입력되어 있어 (2)에서 계산된 Total volume을 입력하면 percentage로 계산된다.

양측 하지 부피 차이

수술 전 후 부피 차이

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 왼쪽 하지 | |  | 오른쪽 하지 | |
| 높이 (cm) | 둘레 (cm) | 둘레 측정 부위 | 둘레 (cm) | 높이 (cm) |
|  | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm | 1. 무릎에서 20cm 위 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm |  |
| \_\_\_\_\_\_\_\_ cm | \_\_\_\_\_\_\_\_ cm |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm | 1. 무릎에서 10cm 위 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm |
| \_\_\_\_\_\_\_\_ cm | \_\_\_\_\_\_\_\_ cm |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm | 1. 무릎부위 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm |
| \_\_\_\_\_\_\_\_ cm | \_\_\_\_\_\_\_\_ cm |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm | 1. 무릎에서 10cm 아래 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm |
| \_\_\_\_\_\_\_\_ cm | \_\_\_\_\_\_\_\_ cm |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm | 1. 발목관절부위 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ cm |
|  |  |

* + 1. **하지 림프부종의 진단 기준**

아래 항목 중 1개 이상에 해당하면 하지 림프부종으로 정의한다.

1. GCLQ 점수가 Baseline 점수와 비교하여 4점 이상 차이날 때
2. ISL stage가 I 이상일 때
3. 양측 하지의 부피 차이가 10% 이상일 때\*
4. 치료 전 후의 하지 부피 차이가 10% 이상일 때\*

\*E-CRF내 하지 부피 차이 계산법에 수치를 입력하여 계산한다.

* + 1. **하지 림프부종의 치료 방법**

1. 하지 림프부종의 치료는 복합림프순환치료를 기본으로 하며 공기압박치료와 스타킹과 붕대치료를 병행하여 환자가 스스로 관리할 수 있도록 한다.
2. 하지 림프부종의 치료 방법으로 observation, physical therapy, medical therapy, operation 등이 있고, 해당 치료에 표시 후 구체적 치료 방법을 기술한다.
3. 하지 림프부종 관련 부작용 (감염/봉와직염, 통증/불편감, 운동범위 제한)의 발생 여부 기술

# **림프 낭종**

* + 1. **림프 낭종 평가 방법**

림프 낭종은 CT에서 측정하며, 림프 낭종 크기 및 위치 측정하여 기술

* + 1. **림프 낭종 치료 및 부작용**

림프 낭종의 치료여부 및 치료방법 기술

림프 낭종 관련 부작용 (림프부종, 심부정맥 혈전증, 감염, 통증/불편감 등) 발생 여부 기술

# **삶의 질**

# **삶의 질 평가**

본 연구에서는 시험군과 대조군의 장기간 삶의 질을 환자자가보고성과를 이용하여 비교하고자 한다.

환자자가보고성과 설문지로 European Organization for Research and Treatment of Cancer QOL questionnaire (QLQ) C30 and QLQ-CX24 (**부록9-1. EORTC QLQ-C30, 부록9-2. EORTC QLQ-CX24 참조**)를 이용한다.

# **삶의 질 평가 시기**

시험군, 대조군 모두 CCRT 종료 후 3개월째 시행 후, 1년에 한 번씩 시행한다.

(CCRT 종료 후 3개월 – 12개월 - 24개월 - 36개월)

# **중개연구를 위한 바이오 샘플 채집 및 보관**

# **바이오 샘플 채집 및 보관의 목적**

치료 전 자궁경부암조직과 전이 림프절 조직 및 환자들의 혈액샘플을 채집하고 보관하여, 면역화학염색 및 단백질, 유전자 분석을 통한 bulky 혹은 multiple 림프절 전이의 자궁경부암 치료 관련 biomarker (predictive marker와 prognostic marker)를 탐색, 발굴하는 등 향후 중개연구를 위한 tissue 및 blood banking을 시행하고자 한다.

# **바이오 샘플 보관**

* + 1. **한국부인암은행 (Korean Gynecologic Cancer Bank)**

1. 소개 및 역할

한국부인암은행(Korea Gynecologic Cancer Bank)은 여성의 생식기관에서 발생하는 암 (난소암, 자궁내막암, 자궁경부암) 환자로부터 윤리적인 방법으로 획득한 조직, 혈액, 체액 및 이로부터 분리한 DNA, RNA, 단백질을 보관하고 자원화하는 역할을 수행하며, 이를 환자의 임상 정보와 연계시켜 기초연구에 활용할 수 있도록 할 뿐만 아니라 더 나아가 관련 연구기관, 학계 등에 공정하고 적절한 절차에 따라 지속적으로 제공함으로써 학문 발전과 의료 발전에 기여하기 위한 선구 역할을 담당하는 교육과학기술부/ 한국연구재단의 연구소재지원사업으로 2012년도 5월부터 운영되고 있다. 서비스 이용대상은 국내의 모든 생명과학 분야의 연구자이다. 한국부인암은행은 현재 국가 예산의 지원을 받아 운영되고 있으며 이용자들에게 수수료는 부과하고 있지 않다. 배송은 연구자가 액체 질소 용기에 조직을 담아서 직접 은행을 방문하는 방법과 택배 등을 이용한 방법이 있으며 배송비용은 연구자가 지불해야 한다.

1. 소재지

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 임상의학연구센터 내

1. 조직 및 운영체계도

한국부인암은행에는 은행장과 연구부, 조직수집관리부 및 정도관리부, 정보관리부 및 대외협력부의 3개의 부서로 나누어 실무를 담당하고 있다. 운영 위원회, 자문-평가 위원회와 윤리위원회를 두어 운영 및 자문을 담당하고 있다.

# **바이오 샘플 채집 (부록10. 바이오 샘플 채집, 보관 및 이송 가이드라인 참조)**

* + 1. **바이오 샘플 대상**

연구대상자가 인체유래물 동의서에 서명한 경우에만 검체를 채집 및 처리한다.

1. 혈액

전혈 (whole blood)

1. 원발 종양 조직

생검 조직 (Fresh tissue)

병리 슬라이드 (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) tissue slides)

1. 림프절 조직 **(시험군만 해당)**

생검 조직 (Fresh tissue)

병리 슬라이드 (FFPE tissue slides)

* + 1. **바이오 샘플 채집**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 검체 종류 |  | 검체 용기 | 검체 양 | 검체 보관 |
| 1 | 혈액 (**BL**) |  | EDTA tube  🡪 Conical tube | 10ml  (Conical tube 2개, 5ml씩 분주) | Deep freezer |
| 2 | 원발 종양 조직 (**CX**)  (자궁경부 종양부위) | 생검 조직  (fresh tissue) | Cryotube | 5x3~4mm, 2 조각  (20mg 이상) | Nitrogen tank 혹은  Deep freezer |
| 병리 슬라이드  (FFPE tissue slides) |  | H&E slide 1장  Unstained slides 10장 | 실온 |
| 3 | 림프절 조직 (**LN**)  : **최대 5개**의 림프절  **(시험군만 해당)** | 생검 조직  (Fresh tissue) | Cryotube | 5x3~4mm, 2 조각  (20mg 이상) | Nitrogen tank 혹은  Deep freezer |
| 병리 슬라이드  (FFPE tissue slides) |  | H&E slide 1장  Unstained slides 10장 | 실온 |

FFPE: Formalin-Fixed Paraffin-Embedded

**\*\*\* 주요사항**

1. 해당군에 따라 해당 바이오 샘플을 **가급적 모두 채집**한다.

**대조군**: 혈액 + 원발 종양 조직 (자궁경부 종양부위)

**시험군**: 혈액 + 원발 종양 조직 (자궁경부 종양부위) + 림프절 조직

1. **채집 시기**
2. 혈액, 원발 종양 (자궁경부 종양) 생검

**대조군**: 연구등록일 - CCRT 시작 전까지

**시험군**: 연구등록일 - 림프절 절제술 시행 전 혹은 림프절 절제술 시 수술장에서

1. 림프절 생검

**시험군**: 수술장에서

1. **림프절 조직 채집 및 보관 시 주의사항**
2. 연구 프로토콜에 따라 절제하는, 1cm 이상의 해당 림프절에서 생검한다.
3. 2cm 이상 bulky 림프절이 있는 경우, 최대한 bulky 림프절을 포함시켜 생검한다.
4. 병리결과에는 상관없이 (전이여부 양성, 음성 모두 포함 가능) 생검하면 된다.
5. 림프절 조직 생검은 각기 다른 5개 (최대 5개)의 림프절에서 각각 채집한다.
6. 수술장에서 **부록7-2. WS\_DEBULK\_LN\_Operation**에 어느 림프절을 생검했는지 표시한다.
7. 림프절 병리 슬라이드는 생검을 시행한 부위와 동일한 림프절의 병리 슬라이드를 제출한다.
8. 바이오 샘플 채집 및 보관에 필요한 물품 (conical tube, cryotube, 슬라이드 박스, 연구용 검체 라벨)은 KGOG에서 지급한다.
9. 이송에 추가적으로 필요한 물품 (icebox, 드라이아이스, gelpack 등)도 필요시 요청에 따라 KGOG에서 지급한다.

**\*\*\* 바이오 샘플 채집 방법의 세부사항**

**부록10. 바이오 샘플 채집, 보관 및 이송 가이드라인**을 참조한다.

* + 1. **바이오 샘플 보관 및 이송방법**

1. **부록10. 바이오 샘플 채집, 보관 및 이송 가이드라인**을 참조한다.
2. **부록11. 바이오 샘플 보관 및 이송기록지**를 작성한다.
3. 부록11. 바이오 샘플 보관 및 이송기록지 원본은 각 기관이 보관하고, 복사본 1부를 첨부해서 보낸다.
4. 부록11. 바이오 샘플 보관 및 이송기록지를 스캔해서 KGOG에 이메일로 보낸다. KGOG는 바이오 샘플 리스트를 작성하여 검체 라벨 번호를 관리한다.

# **평가 변수, 검사 및 평가 일정**

* 1. **치료 전 평가 변수**
     1. **임상정보 (인구학적 조사, 병력조사)**

연구대상자 등록번호, 이름 약자, 동의서 서명일, 등재일

생년월일(나이), 출산력, 주요동반질환과 병력 (내외과적 질환)

* + 1. **신체적 소견**

등재 전 4주 이내의 활력징후, 키, 몸무게, 전신상태 평가 (ECOG)

* + 1. **암특이조사**

자궁경부암 조직학적 소견, 인유두종 바이러스 결과

* + 1. **증상**

암관련 증상은 이상사례 평가인 프로토콜 관련 CTCAE v5.0을 이용하여 표기

* + 1. **진찰 소견**

자궁경부 원발종양의 시진 소견 (질확대경 허용): 원발종양의 크기 (최대 길이), 질 침범 유무

골반 진찰로 자궁방 침범 유무 (선택적)

직장진찰 (선택적)

표재성 림프절 침범 유무 (선택적)

* + 1. **영상검사로 원발종양 및 림프절 평가**

영상검사인 CT 혹은 MRI (PET-CT 보조적 수단으로 이용)에서 원발종양 및 림프절 항목을 평가한다.

* + 1. 원발종양: 평가 영상검사 종류, 원발종양의 크기, 자궁방 침범 유무, 질 침범 유무, 수신증 유무 및 위치
    2. 병기 (FIGO 2018): IIICr1 or IIICr2
    3. 림프절: 영상학적으로 확인된 림프절의 단축길이가 10mm 이상인 림프절을 평가한다.

림프절의 Level 및 좌우 표시에 따른 림프절 수

림프절의 level 및 좌우 표시별 림프절의 각각 크기 (단축길이, mm)

**부록7-1. WS\_DEBULK\_LN\_Baseline**에 림프절 소견을 기록한다.

* + 1. **검사 항목**

치료 시작 전 4주 이내에 시행

1. 일반혈액: WBC, ANC, Hgb, Plt
2. 생화학: SGOT (AST), SGPT (ALT), T-protein, T-bilirubin, BUN, Creatinine, albumin, glucose, GGT, alkaline phosphatase (ALP), sodium, potassium, calcium, phosphorus
3. 소변검사: RBC, WBC, pH, specific gravity
4. 임신반응 검사: u-hCG
5. 종양 혈액검사: TA4 (SCCAg) and CEA
6. 심전도 (ECG)
7. 단순 흉부촬영 (Chest X-ray)
8. 질 세포검사 (Cytology test)
   * 1. **림프 관련 합병증 평가**
9. 하지 림프부종 유무 평가
10. 림프부종 관련 증상 설문지 작성 (GCLQ)
11. 시진으로 림프부종 grade 측정 (ISL stage)
12. 양측 하지 부피 측정
    * 1. **바이오 샘플 채집 (부록10. 바이오 샘플 채집, 보관 및 이송 가이드라인 참조)**
13. 인체유래물 동의서를 획득한 대상자에 한하여 시행한다.
14. 혈액 검체 채집 (연구 등록시부터 CCRT 전까지 1회 시행)
15. 원발종양 조직

생검 조직 (Fresh tissue) 채집: 시험군의 경우 수술장에서 채집해도 된다.

병리 슬라이드 연구용 처방 (H&E 1장, Unstained 10장)

* 1. **치료 프로토콜 기간 중 검사와 평가**
     1. **시험군 (림프절감축술 후 CCRT)의 수술전 검사 항목 및 수술중, 수술 후 평가**
        1. **수술 전 검사 항목**

**수술일 4주 이내의 스크리닝 검사 결과가 있을 시, 아래의 수술 전 검사항목 시행을 생략할 수 있다.**

1. 일반혈액: WBC, ANC, Hgb, Plt
2. 생화학: SGOT (AST), SGPT (ALT), T-protein, T-bilirubin, BUN, Creatinine, albumin, glucose, GGT, alkaline phosphatase (ALP), sodium, potassium, calcium, phosphorus
3. 소변검사: RBC, WBC, pH, specific gravity
4. 종양 혈액검사: TA4 (SCCAg) and CEA
5. 심전도 (ECG)
6. 단순 흉부촬영 (Chest X-ray)
   * + 1. **수술 중 평가**
   1. 수술관련 변수: 수술일, 수술 시간 (피부 절개 – 피부 봉합), 수술 중 실혈량 (ml), 수술 중 수혈여부, 수혈 종류 및 양, 수술방법 (복강경수술, 로봇 수술, 개복술), 포트 수, 림프절 접근방법 (복강내 접근, 경피내 접근), 수술 시 개복전환 여부, 개복술 시 절개방법
   2. 수술 중 소견 (**부록6. DEBULK\_Op\_Record 및 관련기록지 작성요령 작성**)

수술장에 **부록7-2. WS\_DEBULK\_LN\_Operation**을 출력하여 가지고 들어가 작성

림프절의 Level 및 좌우에 따른 림프 명칭에 따라 수술 중 관찰된 림프절 개수 및 수술로 절제된 림프절 개수

림프절 소견: 육안적으로 확인된 림프절 크기 (단축길이, mm), capsular invasion의심 유무, necrosis의심 유무, surgical spillage 유무, 림프절 debulking 유무, residual lesion 유무

* 1. 수술 중 합병증 유무 및 치료방법 (**부록2. CTCAE v5.0**에 준해 작성)
* 주요 혈관 손상: 혈관 명칭, 치료방법
* 위장관 손상: 장 명칭, 치료방법
* 신경 손상: 신경 명칭, 치료방법
* 비뇨기계 손상: 비뇨기 명칭, 치료방법
* 심부정맥 혈전증
  1. 수술 중 바이오 샘플 채집 (**부록10. 바이오 샘플 채집, 보관 및 이송 가이드라인 참조**)
  2. 연구대상자의 인체유래물 동의서를 획득한 대상자에 한하여 시행한다.
  3. 림프절 조직 (시험군만 해당)
* 림프절 생검 조직 (Fresh tissue) 채집
* 병리 슬라이드 연구용 처방 (H&E 1장, Unstained 10장)
  1. 수술 전 원발 종양의 생검 조직 채집이 안되었을 때 수술장에서 시행
     + 1. **수술 후 평가**
  2. 전체 재원 기간, 중환자실 입원 유무, 중환자실 재원 기간, 재입원 유무
  3. 림프절의 병리결과
* **부록7-3. WS\_DEBULK\_LN\_Pathology**에 기록한다.

림프절의 Level 및 좌우에 따른 림프 명칭에 따라 전이된 림프절 개수

림프절의 병리학적 소견: 전이여부, 병리학자가 측적한 림프절 크기 (단축길이, mm), 림프절 내 종양 크기 (최대길이, mm), capsular invasion 유무, necrosis 유무

* 1. 수술 후 합병증 평가: 수술 후 30일 이내에 발생한 합병증

(**부록2. CTCAE v5.0**에 준해 작성)

순환기계 합병증: 뇌졸증, 허헐성 심장질환, 부정맥 등

폐 합병증: 무기폐, 폐삼출, 폐렴 등

위장관계 합병증: 설사, 장마비, 장폐색 등

비뇨기계 합병증: 뇨관 손상, 방광 손상 등

수술 후 출혈

피부 합병증: 피하 공기증, 절개창 탈장, 상처벌어짐, 상처감염, 상처통증 등

복강내 합병증: 복수, 복강내 농양, 골반 농양

하지 합병증: 하지 림프관염, 감염된 림프류 (lymphocele), 하지 림프부종, 유미삼출액

심부정맥 혈전증

신경 손상: 폐쇄신경 손상, 대퇴신경 손상

* 1. 수술 후 림프 관련 합병증 평가: 수술 후 30일 이내 (CCRT 시행전)에 평가

1. 하지 림프 부종 유무 평가
   * 1. 림프부종 관련 증상 설문지 작성 (GCLQ)
     2. 시진으로 림프부종 grade 측정 (ISL stage)
     3. 양측 하지 부피 측정
2. 림프 낭종 유무 평가

수술 후 림프절 절제 평가를 위해 수술 후 30일 이내에 시행하는 CT를 이용하여 측정한다.

CT에서 관찰되는 림프 낭종 유무, 위치, 크기, 림프 낭종이 있을 때 치료 유무, 방법를 기록한다.

* 1. 수술 후 림프절 절제 평가

1. 수술 전 림프절을 평가한 영상검사 (CT 혹은 MRI)와 동일한 검사로 림프절 절제여부를 평가
2. 선정기준에 해당한 림프절 (단축길이 2cm 이상의 림프절 혹은 단축길이 1cm 이상의 림프절 3개 이상)을 평가

림프절의 Level 및 좌우 표시에 따른 림프절 수

림프절의 level 및 좌우 표시별 림프절의 각각 크기 (단축길이, mm)

**부록7-4. WS\_DEBULK\_LN\_Postop Imaging**에 림프절 소견을 기록한다.

1. 감축술 성공 여부

감축술 성공: 수술 후 영상검사에서 해당림프절이 보이지 않거나, 1cm 미만으로 남은 경우

감축술 실패: 수술 후 영상검사에서 해당림프절이 1cm 이상으로 남은 경우

* 1. 원발종양의 치료 방침 변경 유무

림프절의 동결절편 혹은 최종 병리 결과가 모두 음성으로 나올 때 원발 종양의 치료 방침을 변경했는지 유무를 표시

변경시: 자궁절제술 Type, 전체 림프절 박리술 여부, 추가 치료

* + 1. **대조군 및 시험군의 CCRT 치료 중 평가**

CCRT 시행 시 매주 평가한다. 연구자의 판단 하에 더 자주 검사하는 것은 허용된다.

1. 신체적 소견: 활력징후, 체중, ECOG
2. 진찰 소견

자궁경부 원발종양의 시진 소견 (질확대경 허용): 원발종양의 크기 (최대 길이), 질 침범 유무

골반 진찰로 자궁방 침범 유무 (선택적)

직장진찰 (선택적)

표재성 림프절 침범 유무 (선택적)

1. 검사항목

일반혈액: WBC, ANC, Hgb, Plt

생화학: SGOT (AST), SGPT (ALT), T-protein, T-bilirubin, BUN, Creatinine, albumin, glucose, GGT, Alkaline phosphatase (ALP), sodium, potassium, calcium, phosphorus

소변검사: RBC, WBC, pH, specific gravity (선택적)

종양 혈액검사: TA4 (SCCAg) and CEA (선택적)

심전도 (ECG) (선택적)

단순 흉부촬영 (Chest X-ray) (선택적)

1. 항암제 치료 정보 기록

항암제 cycle, 항암 날짜, 항암제 용량, 감량 여부, 감량 이유

1. 방사선 치료 정보 기록 (방사선치료가 종료되는 시점에 기록)

방사선치료 종류, 용량 및 횟수

1. 합병증 평가 (**부록2. CTCAE v5.0 참조**)
   1. **치료반응 평가 및 추적 관리**
      1. **치료반응 평가**

* 치료반응 평가는 CCRT 종료일부터 3개월 뒤에 CT 혹은 MRI (PET-CT는 보조적 수단으 사용)로 시행하며 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version1.1 기준에 따른다.
* PR(Partial Response), SD(Stable Disease), PD(Progressive Disease)인 경우엔 각 기관의 치료 결정에 따라 진행하고, 방법을 상세히 기술한다.
  + 1. **치료 후 추적관리**

1. 치료 종료 후 2년까지 3개월 간격으로, 이후 6개월 간격으로 외래에서 추적 관찰한다.
2. 총 추적기간은 치료 종료 후 3년으로 하고, 사망한 경우엔 사망시점까지로 한다.
3. 추적 진료 시 다음 항목들을 시행한다.

신체적 소견: 활력징후, 체중, ECOG

진찰 소견

- 자궁경부 원발종양의 시진 소견 (질확대경 허용)

- 골반 진찰, 직장진찰, 표재성 림프절 침범 유무 (선택적)

검사항목

종양 혈액검사: TA4 (SCCAg) and CEA

단순 흉부촬영 (Chest X-ray): Chest CT를 시행하는 경우에는 생략할 수 있음.

1. 영상검사 (CT 혹은 MRI)

추적검사 기간 중에 CT와 MRI는 아래 시기에 맞게 진행한다.

CT: CCRT 종료 후 3개월 - 6개월 - 12개월 - 24개월 - 36개월

MRI: CCRT 종료 후 18개월 - 30개월

필요 시 PET-CT를 추가적으로 시행할 수 있다

CT를 찍는 시기에 추가적으로 MRI, PET-CT를 시행할 수 있다.

재발의 증상이나 증후가 보이는 경우 언제든지 시행할 수 있다.

영상검사 평가 항목

재발 여부

재발이 평가된 영상검사 및 시행날짜

재발 부위: 림프절, 원발 종양부위, 그 외 부위로 나누어 기록

반응 평가: RECIST v1.1 반응 평가 기준으로 평가

1. 질 세포검사 (PAP smear)
2. 이상사례 평가: 프로토콜 관련 CTCAE v5.0 평가
3. 림프 관련 합병증 평가: CCRT 종료 후 3개월째부터 시작하여 1년에 한 번씩 평가한다.

(CCRT 종료후 3개월 - 12개월 - 24개월 - 36개월)

하지 림프부종 유무 평가

림프부종 관련 증상 설문지 작성 (GCLQ)

시진으로 림프부종 grade 측정 (ISL stage)

양측 하지 부피 측정

림프 낭종 유무 평가: 추적 기간동안 시행하는 CT를 이용하여 측정

1. 삶의 질 평가: CCRT 종료 후 3개월째부터 시작하여 1년에 한 번씩 평가한다.

(CCRT 종료후 3개월 - 12개월 - 24개월 - 36개월)

EORTC QLQ-C30 작성

EORTC QLQ-CX24 작성

* + 1. **재발의 진단 및 평가**
* 재발이 의심되면, 영상학적 검사와 병리학적 검사를 즉시 시행한다. 재발없음(무병)이 최종 확인된 날짜와 재발이 확인된 날짜를 보고하여야 한다.
* 국소 및 원격 재발의 정의는 **3.4. 재발의 정의**를 참조한다.
  1. **연구 일정**
     1. **시험군 (림프절 감축술 후 CCRT)의 진행일정표)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 항목 | 등재 | | 수술 | 항암+방사선 | 추적관찰 기간**a** |
| 스크리닝 | 무작위배정 | 매주 |
| 동의서취득 | O |  |  |  |  |
| 선정/제외기준 | O |  |  |  |  |
| 인구학적 조사, 병력 조사 | O |  |  |  |  |
| 신체적 소견 | O |  |  | O | O |
| 암특이 조사 | O |  |  |  |  |
| 자궁경부 및 질 진찰 (질확대경 허용) | O |  |  | O | O |
| 골반진찰 | O**b** |  |  | O**b** | O**b** |
| 직장진찰 | O**b** |  |  | O**b** | O**b** |
| 표재성 림프절 촉진 | O**b** |  |  | O**b** | O**b** |
| 영상검사로 원발종양 및 림프절 평가  **(부록7-1. WS\_DEBULK\_LN\_Baseline)** | O |  |  |  |  |
| 무작위배정 |  | O |  |  |  |
| **검사항목** |  | | | | |
| 일반 혈액검사 | O |  | Oc | O |  |
| 생화학검사 | O |  | Oc | O |  |
| 소변검사 | O |  | Oc | Ob |  |
| 임신반응검사 | O |  |  |  |  |
| 종양혈액검사 | O |  | Oc | Ob | O |
| 심전도 | O |  | Oc | Ob |  |
| 단순흉부촬영 | O |  | Oc | Ob | O |
| 영상검사 | O |  |  |  | Od |
| 질 세포검사 | O |  |  |  | O |
| 바이오 샘플 채취-조직e | Of |  | Of |  |  |
| 바이오 샘플 채취-혈액e |  |  |  | Of |  |
| **수술관련 항목** |  | | | | |
| 수술정보  **(부록6. DEBULK\_Op\_Record 및 관련기록지 작성요령**  **부록7-2. WS\_DEBULK\_LN\_Operation)** |  |  | O |  |  |
| 병리결과정보  **(부록7-3. WS\_DEBULK\_LN\_Pathology)** |  |  | O |  |  |
| 수술 후 림프절 평가 영상검사  **(부록7-4. WS\_DEBULK\_LN\_Postop imaging)** |  |  | Og |  |  |
| **이상사례** |  | | | | |
| 수술중 합병증 |  |  | O |  |  |
| 프로토콜 관련 CTCAE v5.0 평가 | Oh |  | O | O | O |
| 림프관련 합병증 평가 | O |  | Og |  | Oi |
| 삶의 질 평가 |  |  |  |  | Oi |

a. 각 추적관찰일의 Visit window는 +/- 2주에 해당한다.

b. 선택적으로 시행

c. 수술일 4주 이내의 스크리닝 검사 결과가 있을 시, 생략 가능.

d. CT: CCRT 종료 후 3개월 - 6개월 - 12개월 - 24개월 - 36개월에 시행

MRI: CCRT 종료 후 18개월 - 30개월에 시행

필요 시 PET-CT를 추가적으로 시행 가능, CT를 찍는 시기에 추가적으로 MRI, PET-CT를 시행 가능, 재발의 증상이나 증후가 보이는 경우 언제든지 시행 가능

e. 환자의 인체유래물 동의서를 받은 증례만을 수집

f. 혈액 채집과 자궁경부암 조직 채집은 연구등록일부터 림프절 수술 전까지 혹은 수술장에서, 림프절 조직은 수술장에서 채집

g. 수술 후 30일 이내에 시행

h. 스크리닝 시 증상 평가는 CTCAE v5.0을 이용하여 평가

i. CCRT 종료 후 3개월, 12개월, 24개월, 36개월에 시행

* + 1. **대조군 (CCRT)의 진행일정표**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 항목 | 등재 | | 항암+방사선 | 추적관찰 기간**a** |
| 스크리닝 | 무작위배정 | 매주 |
| 동의서취득 | O |  |  |  |
| 선정/제외기준 | O |  |  |  |
| 인구학적 조사, 병력 조사 | O |  |  |  |
| 신체적 소견 | O |  | O | O |
| 암특이 조사 | O |  |  |  |
| 자궁경부 및 질 진찰 (질확대경 허용) | O |  | O | O |
| 골반진찰 | O**b** | O**b** | O**b** | O**b** |
| 직장진찰 | O**b** | O**b** | O**b** | O**b** |
| 표재성 림프절 촉진 | O**b** | O**b** | O**b** | O**b** |
| 영상검사에서의 원발종양 및 림프절 평가  **(부록7-1. WS\_DEBULK\_LN\_Baseline)** | O |  |  |  |
| 무작위배정 |  | O |  |  |
| **검사항목 및 일정** |  | | | |
| 일반 혈액검사 | O |  | O |  |
| 생화학검사 | O |  | O |  |
| 소변검사 | O |  | Ob |  |
| 임신반응검사 | O |  |  |  |
| 종양혈액검사 | O |  | Ob | O |
| 심전도 | O |  | Ob |  |
| 단순흉부촬영 | O |  | Ob | O |
| 영상검사 | O |  |  | Oc |
| 질 세포검사 | O |  |  | O |
| 바이오 샘플 채취-조직d | Oe |  |  |  |
| 바이오 샘플 채취-혈액d |  |  | Oe |  |
| **이상사례** |  | | | |
| 프로토콜 관련 CTCAE v5.0 평가 | O |  | O | O |
| 림프관련 합병증 평가 | O |  |  | Of |
| 삶의 질 평가 |  |  |  | Of |

a. 각 추적관찰일의 Visit window는 +/- 2주에 해당한다.

b. 선택적으로 시행

c. CT: CCRT 종료 후 3개월 - 6개월 - 12개월 - 24개월 - 36개월에 시행

MRI: CCRT 종료 후 18개월 - 30개월에 시행

필요 시 PET-CT를 추가적으로 시행 가능, CT를 찍는 시기에 추가적으로 MRI, PET-CT를 시행 가능, 재발의 증상이나 증후가 보이는 경우 언제든지 시행 가능

d. 환자의 인체유래물 동의서를 받은 증례만을 수집

e. 연구등록일부터 CCRT 시행 전까지 채집

f. CCRT 종료 후 3개월, 12개월, 24개월, 36개월에 시행

# **임상연구 개시**

모든 시설 내 기관에서는 연구윤리심의위원회(IRB) 승인을 받아야 한다.

연구계획서에 적합한 지원자를 모집하였을 때, 다음 단계를 거쳐야한다.

* + - * + 승인된 연구대상자 동의서와 개인 건강 정보의 공개를 허가하는 승인에 대해 환 자 또는 보호자가 서명해야 한다. 연구에 대해 잘 이해할 수 있도록 상세히 설명을 해야하며 환자 또는 보호자가 연구참여를 동의를 결정하기까지 충분한 시간을 제공하여야 한다.
        + 모든 선정기준에 적합한 조건을 만족시켜야 한다.
        + 연구기관에서는 기관 번호, 임상연구 책임자의 성명, 연구대상자의 신원확인, 연구대상자의 생년월일, 그리고 연구대상자의 등재번호 및 등록날짜를 확인하여 Log Book 정확한 곳에 기록해야 한다.

# **안정성 및 데이터 관리**

* 1. **연구대상자 등록**
  + 대한부인종양연구회(KGOG)에서 각 임상연구기관에 대한 모니터와 관리를 할 것이다. 연구대상자 등록은 각 기관의 IRB 승인 후 가능하다.
  + 연구대상자 선정/제외 기준에 적합한 환자가 있을 경우 치료 시작 전에 동의서를 받아야 한다. 등록 시 각 기관의 연구 책임자는 연구대상자의 정보를 각 기관에 배포된 등록지에 기록한다. 이는 한 달에 한 번씩 KGOG 사무국과 주관연구기관(일산차병원)에 사본, 팩스, 보안된 이메일로 전달한다 (원본은 연구기관에 보관).
  + 본 임상연구는 적용가능한 사생활 보호법과 규정에 의거하여 실시될 것이다. 이 임상연구에서 생성된 모든 기록은 비밀상태로 유지하며, 임상연구와 직접 관련된 연구자만이 이용 가능하다.
  1. **임상연구 모니터링**
* 각 임상연구기관의 TMC 또는 지정된 임상연구기관에서는 모니터와 임상연구 관리를 할 것이다. 모니터요원은 관련 규정에 따라 연구대상자의 기밀을 유지한다는 조건하에, 필요한 경우 임상연구의 다양한 기록들(즉, 증례기록서, 근거문서, 그리고 기타 관련 자료)을 점검할 수 있도록 허용된다.
* 모니터요원은 전체 임상연구 기간에 걸쳐 정기적으로 임상연구계획서의 준수여부와 자료의 완벽성, 일관성 그리고 정확한 데이터 여부를 확인해야 한다. 모니터요원은 모든 연구대상자 자료를 열람하여 증례기록서에 기록을 확인해야 한다. 연구자(또는 설계자)는 모니터 방문 기간 동안에 발견된 문제가 해결되도록 점검확인 하는 것에 협력할 것을 동의한다.
* 임상연구 데이터는 증례기록서에 기록한다. 모든 필요한 데이터 수집 부분을 완료한다. 데이터 정정은 제공된 지시에 따라 수행한다. 연구자는 CRF에 지시된 바와 같이 서명하여 완료된 CRF의 정확성을 확인한다. 임상연구에 관련된 근거문서는 임상연구기관에서 보관 유지해야 한다. 근거 문서는 연구대상자의 의학적 자료, 의무기록, 임상기록, 연구자의 연구대상자 연구 파일을 포함할 수 있다. 증례기록서의 연구자 복사본은 연구대상자의 임상연구-관련 자료와 같이 연구자의 보고 일부로 제공된다. 모든 임상연구과 관련된 문서는 기관의 규정요구에 따라 보관 유지된다.
  1. **연구대상자의 개인정보 보호 방안**
* 본 연구에서 수집하는 모든 정보는 연구 이외의 목적으로 이용되지 않을 것이며, 개인정보는 철저하게 비밀 보장된다.
* 개인식별이 가능한 정보는 삭제하고 모아진 자료들의 보안 관리에 힘쓰며 연구를 수행할 예정이다.
* 본 연구에서 연구대상자들의 얼굴, 주민번호, 주소, 연락처 등 사적 정보는 연구와 무관하며 연구 결과에도 전혀 노출되지 않음. 연구대상자의 의학 영상 사진이나 검체 연구를 연구 결과에서 보여주는 경우, 연구대상자를 식별할 수 있는 모든 정보를 삭제할 것이다.
* 대상자의 의무 기록 번호는 주관 연구자의 책임하에 별도의 파일로 보관하며 이를 code화 하여 연구 데이터를 개인 신상 확인이 불가능하도록 관리한다. 또한 연구 데이터는 패스워드가 걸린 파일에 저장하여 연구 책임자의 잠금 장치가 있는 연구실 안에 패스워드가 걸린 컴퓨터에 보관하도록 한다.
* 생명 윤리법 시행 규칙 제15조에 따라 연구 관련 기록을 연구가 종료된 시점부터 3년 간 보관하도록 하며, 보관 기간이 지난 문서는 개인정보보호법 시행령 제16조에 따라 파기 예정이다.
  1. **개인정보보호 및 개인정보 제공에 관한 사항**

\*\* 생명윤리법 제18조(개인정보의 제공) 인간대상연구자는 제16조 제1항에 따라 연구대상자로부터 개인정보를 제공하는 것에 대하여 서면동의를 받은 경우에는 기관위원회의 심의를 거쳐 개인정보를 제3자에게 제공할 수 있다.

인간대상 연구자가 제1항에 따라 개인정보를 제3자에게 제공하는 경우에는 익명화하여야 한다. 다만, 연구대상자가 개인식별정보를 포함하는 것에 동의한 경우에는 그러하지 아니하다.

대상자의 개인식별정보는 생명윤리법 제18조제2항, 암관리법 제30조, 암관리법 시행령 제24조의2에 의하여 통계작성 및 암 공공데이터 구축 목적을 위해 국립암센터 국가암데이터센터에만 제공되며, 국립암센터는 개인정보보호법 제24조에 의하여 법적으로 요구되는 보안조치(암호화 등 안전성 확보에 필요한 조치)가 구비된 환경에서만 개인식별정보를 처리할 예정이다. 국립암센터는 귀하의 개인식별정보를 암호화하여 분리 보관할 것이고, 법령에 따라 요구되는 보안조치가 구비된 환경에서만 개인정보를 처리할 예정이다. 그리고 해당 임상연구를 통해 얻어진 연구정보들은 특정 개인을 알아볼 수 없는 형태로 의학적 연구와 암 공공데이터 개방 등의 공익적 목적을 위하여 포괄적으로 활용될 수 있다.

* 1. **인체유래물, 유전정보 등 수집 시 관리·보관·폐기 방안**

본 연구에서 수집되는 자궁경부암 조직, 림프절 조직 및 혈액 샘플은 인체유래물에 해당하며, 본 연구계획서에 기술된 방법으로 한국부인암은행에 보관될 예정이다. 단, 연구대상자가 인체유래물 연구 동의서에 동의한 경우에 한하며, 보관기간은 연구대상자가 동의서에 명시한 기간에 한한다. 향후에 시행될 연구 또한 ‘생명윤리 및 안전에 관한 법률’에 따라 해당 기관의 연구윤리심의위원회의 승인 후 진행될 것이며, 검체는 관련 법규 및 병원 규정에 따라 처리한다.

또한, 연구 도중 연구를 철회할 경우에는 즉시 의료폐기물을 처리 방법에 따라 폐기한다.

연구와 관련된 기록은 의약품 임상시험 관리기준에 따라 임상연구 종료 후 연구 기관별 보관책임자에게 이관하여 3년간 보관 후 연구 기관별 규정에 따라 폐기한다.

* 1. **증례기록서 (CRF)**

전자 증례기록지 (E-CRF)를 사용한다.

* 1. **임상연구계획서 변경**

임상연구계획서에 변경과 수정은 임상시험 조정위원회에서 검토할 수 있다.

* 1. **보상에 대한 규약**

본 임상시험에서 시행하는 치료는 의료보험에서 지원하는 일반적 치료이며, 임상시험에 참여함으로 발생하는 모든 의학적 비용은 건강보험과 대상자가 부담하며 림프절 감축술 또한 대상자부담으로 진행된다. 이러한 비용은 요양급여 적용결정 신청으로 건강보험 혜택이 가능하다. 또한 임상시험 참여로 인한 상해 및 손상에 대해 적잘한 의학적 처치를 제공하며, 손상의 원인이 본 임상시험의 참여에 의한 것일 때 피해보상규약에 따라 연구대상자에게 보상한다. 보상은 임상시험 참여로 인한 관련성 여부에 따라서 보험회사의 적절한 조사 평가 후 이루어진다.

* 1. **본 임상시험에 참여함으로써 예상되는 이득과 위험**

본 임상시험에서 시행하는 치료는 의료보험에서 지원하는 일반적 치료이며, 일상적 의료와 비교하여 추가적 위해 또는 위험을 초래하지 않는다. 그러나 예후와 심각이상사례의 빈도에는 표준치료군과 연구치료군 간에 차이가 있을 수 있다. 표준치료군에 배정되는 경우 림프절 감축술을 시행하지 않기 때문에 수술에 따른 합병증의 발생은 없지만, 거대 림프절 혹은 다발성 림프절의 불량한 예후 개선을 기대할 수는 없다. 또한, 연구치료군에 배정되는 경우에는 기존의 연구결과를 토대로, 거대 림프절이어도 절제 후 동시항암화학방사선요법을 시행했을 때에는, 크기가 작은 림프절을 가진 환자의 림프절 절제 후 동시항암화학방사선요법과 생존율이 비슷하다는 것을 근거로 예후의 차이를 보일 수도 있다는 장점이 있지만, 수술에 따른 합병증의 발생이 단점이 될 수 있다. 수술에 따른 합병증은 **6.1.2. 시험군에서 예상되는 이상사례**를 참고한다.

* 1. **취약한 시험대상자에 대한 안전보호 대책**

‘취약한 환경에 있는 시험대상자’란 임상시험에 참여하는 과정에서 자신의 이익을 온전하게 보호할 수 없는 개인이나 그룹을 말한다.

인지적, 의사소통적 취약성 중 언어적 장벽으로 인해 임상시험과 관련하여 제시되는 정보를 충분히 이해하고 결정하기 어려운 조선족이 임상시험에 참여를 희망하는 경우, 본 임상시험에서는 이에 대한 역차별을 막고자 참여를 제한하지 않는다. 취약한 시험대상자 모집시에는 다음의 사항을 준수한다.

1) 임상시험 등록부터 전과정에서 조선족 통역사를 동반하여 시험대상자가 과정을 이해할 수 있도록 설명한다.

2) 임상시험 설명문 및 동의서는 중국어 번역본을 사용한다.

* 1. **임상연구 자료의 출판에 대한 정책**

임상시험 조정위원회는 임상연구 데이터를 바탕으로 한 도안 원고에 출판 위원회(Writing Committee)를 지정할 것이다. 원고는 peer-reviewed journal에 제출될 것이다. 출판위원회는 저술, 목표저널과 출판의 예상되는 날짜를 포함하는 출판 계획을 개발할 것이다. 임상연구는 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) 그리고 다른 적절한 등록사이트에 기재할 것이다.

# **효과 평가기준, 평가방법 및 해석방법**

* 1. **통계분석의 일반적 원칙**

임상시험의 대상자로부터 얻어진 자료는 FA(Full Analysis) 분석대상군와 PP(Per Protocol) 분석대상군의 두 가지 분석대상군 형태로 분석된다.

* + 1. **FA (Full Analysis) set**

선정, 제외 기준을 만족하고 본 임상시험에 참여하기로 동의하여 무작위배정 된 이후 치료를 시작한 모든 대상자를 포함한다. 이 때, 치료 시작의 기준은 CCRT로 한다.

* + 1. **PP (Per Protocol) set**

FA 분석대상군에 포함되는 대상자 가운데 임상시험계획서에 따라 중대한 선정/제외 기준을 위반하지 않고 완료된 대상자로부터 얻어진 자료를 분석에 포함한다.

* + 1. **유효성 평가 분석대상군**

유효성 평가 분석 시 대상자의 치료 전 특성은 FA 분석대상군을 기준으로 하며, 일차 유효성 평가변수와 이차 유효성 평가변수에 대한 분석은 FA/PP 분석대상군 각각을 기준으로 시행하나 FA 분석대상군을 우선으로 한다.

* + 1. **안전성 평가 분석대상군**

안전성 평가 분석의 경우 FA 분석대상군을 주 분석군으로 한다.

* + 1. **결측치 처리**

어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 대상자가 탈락하면 가장 최근에 얻은 자료를 마치 해당시점에서 얻어진 것처럼 자료 분석을 실시한다(Last observation Carried Forward Analysis). 단, 유효성 평가의 생존율의 경우에는 결측치 대체를 실시하지 않는다.

* 1. **표본크기의 근거**

본 3상 무작위 배정 연구에서의 비교지표는 3년 무진행생존율 (PFS)로 자궁경부암 IIIC (림프절 전이) 환자에서 CCRT 단독 치료 (대조군) 시행 시 3년 무진행생존율의 예측값은 40-75%이다. 국내 암센터 결과를 살펴보면, 골반 림프절 전이인 IIIC1의 3년 생존율이 약 70-75%, 대동맥 주위 림프절 전이인 IIIC2의 3년 생존율이 약 40-50%임을 감안하면 [21], 본 연구에서 사용할 비교지표의 3년 무진행생존율은 약 60%로 볼 수 있다. 림프절 감축술 시행 후 CCRT에 관한 3년 무진행생존율 조사 연구는 없지만, Lim 등이 국소적 자궁경부암의 수술적 병기설정수술 시행 후 3년 무진행생존율을 약 75-80%로 국내 연구결과를 보고한바 있어 [22], 이를 근거로 시험군과 대조군의 3년 무진행생존율의 예상되는 차이를 15%로 추정하였다.

유의수준: 0.05

검정력: 0.8

대조군의 3년 무진행 생존율: Scon(3)= 0.6

시험군의 3년 무진행 생존율: Strt(3)= 0.75

재발환자 수

여기서

DRW000023b46a0f는 유의수준 0.05에서 양측검정인 경우 1.96의 표준정규분포의 값이며,

DRW000023b46a11는 검정력 80%인 경우 표준정규분포에 해당되는 값 0.84이다.

또한 e(D)는 실제 재발환자 수를 알 수 없기 때문에 모의시험을 통해 얻어진, 시퀀스의 매개변수 함수로 정의된다.

이를 통해 정의된 표본 수 공식과 이를 통해 계산된 총 표본 수는 아래와 같다.

Pe 는 시험군의 cumulative event rate, Pc 는 대조군의 cumulative event rate이다.

본 연구의 모집기간은 4년, 추적관찰 기간은 3년으로 유의 수준 0.05, 검정력은 80%일 때 필요환자 수는 204명이다. 탈락율 13%를 고려할 때, 사건은 총 234례가 요구된다. 대조군과 시험군 각각 117명이 표본 크기이다.

* 1. **예정 표본크기, 등재기간과 추적관찰기간**

예정 표본크기: 대상자 234 명 (각 군당 117명)

등재기간: 4년

추적관찰기간: 치료 종료 후 3년

* 1. **중간분석**

본 임상시험에서 중간분석은 임상시험 시작(첫 대상자 등록 후) 후 2년 시점(또는 event - 재발의 50%가 발생한 시점)에서 1회 실시하여며, 분석 시기는 모집 기간을 고려하여 연구자의 판단하에 시행한다. 중간분석에서는 대상자 수 산출의 기준이 되는 사망 또는 재발의 대상자 수를 확인하여 연구대상자를 재산출 할 수도 있으며, 연구 대상자 수의 변경에 대한 결정은 독립적인 DSMB에서 충분한 검토를 통하여 한다. 중간분석은 확증적인 유효성 평가를 실시하지 않으며 사망 또는 재발의 발생 수를 확인하여 연구의 지속가능성을 확인하기 위한 것으로 다중검정에 의한 보정은 실시하지 않는다.

* 1. **평가 방법**

최종분석은 유의수준을 5%로 하며, 다중 비교가 필요할 경우 Bonferroni correction을 이용한다.

* 1. **인구통계학적 및 다른 기저상태 특성에 대한 분석**

인구통계학적 자료 및 다른 기저상태의 특성에 대한 자료 분석 시, 연속형 자료에 대해서는 기술통계량(평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정 후Independent t-test 또는 Wilcoxon’s rank sum test를 이용하여, 두 군간 비교한다. 범주형 자료에 대해서는 대상자 수 및 백분율을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 이용하여 두 군간 비교한다.

* 1. **평가변수**
     1. **일차 유효성 평가변수**
* 3년 무병생존율(Progression-Free survival)
  + 1. **이차 유효성 평가변수**
* 3년 전체생존율(Overall survival)
  + 1. **탐색적 평가변수**
* 거대 림프절 혹은 다발성 림프절 전이의 영상학적 평가 정확도
  + 1. **안전성 평가변수**

이상반응, 활력징후, 이학적 검사, 실험실 검사(혈액검사, 소변검사), 흉부 X-ray 검사, 영상검사, 심전도 검사

* 1. **통계분석 방법**
     1. **일차 유효성 평가 분석: 3년 무진행생존율(Progression free survival)**

전체 연구 기간 중 대상 질환의 무진행 생존이 확인된 대상자의 빈도 및 백분율을 제시하고, 사망 또는 재발까지의 시간은 Kapln-Meier 방법을 이용하여 생존곡선 및 MST(Median Survival Time)을 추정하여 제시하고, 두 군간의 비교는 Log-rank Test를 실시한다. 대상 질환의 무진행 생존의 정의는 추적 기간 동안 대상 질환의 재발 또는 사망이 발생하지 않은 것을 말한다. 대상 질환의 재발 또는 사망이 일어난 대상자의 최종 추적관찰일은 등록일로부터 재발일 또는 사망일 중 먼저 발생한 날을 기준으로 한다.

* + 1. **이차 유효성 평가 분석**
       1. **3년 전체생존율(Overall survival)**

전체 연구 기간 중 사망 정보가 확인된 사망자의 빈도 및 백분율을 제시하고, 사망까지의 시간은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 생존곡선 및 MST(Median Survival Time)을 추정하여 제시하고, 두 군간의 비교는 Log-rank Test를 실시한다. 이때, 사망의 원인은 구분하지 않고 추적 기간 동안 발생한 모든 사망을 사건으로 정의하며, 최종 추적기간은 등록일로부터 사망일로 정의한다.

* + 1. **탐색적 평가 분석**
       1. **거대 림프절 혹은 다발성 림프절 전이의 영상학적 평가 정확도**

시험군에 대하여 영상검사(CT, MRI, PET-CT)의 거대 림프절 또는 다발성 림프절 전이 여부와 수술 수 조직병리학적 전이여부 결과를 이용하여 진단의 정확도를 민감도(Sensitivity), 특이도(Specificity), 양성예측도(PPV), 음성예측도(NPV), AUC(Area Under Curve)등을 통하여 확인한다.

* + 1. **안전성 평가 분석**
       1. **이상반응**

무작위배정 이후 임상시험 시작일 이후 발생한 모든 이상반응은 MedDRA Version 21.0 이상을 사용하여 신체기관별 분류(SOC)와 우선순위 용어(PT)에 따라 분류하고, 모든 이상반응에 대해 투여군별로 중대한 이상반응, 중증도에 대해 시험대상자 수 및 발현율(%)을 제시한다. 발현율에 대해서 Chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 이용하여 두 군간 비교한다.

또한, 치료관련 합병증은 “임상시험과 관련성이 있음”, “관련 있다고 생각됨”, “관련성 가능성이 있음”으로 분류된 이상반응에 대해서 신체기관별 분류(SOC)와 우선순위 용어(PT)에 따라 분류하고 시험대상자 수 및 발현율(%)을 제시한다. 발현율에 대해서 Chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 이용하여 두 군간 비교한다. 치료관련 합병증에 대해서 수술 중, 수술 후, CCRT 중, 추적관찰 중 발생한 경우로 나누어 시험대상자 수 및 발현율(%)을 제시한다.

* + - 1. **활력징후, 이학적검사**

활력징후 및 이학적검사 결과에 대하여 각 방문 시점 별로 연속형 변수의 경우 기술통계량(평균, 표준편차, 중위수, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 두 군간 평균 변화량에 차이가 있는지 알아보기 위해 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Independent t-test 또는 Wilcoxon’s rank sum test를 이용하여 비교한다. 범주형 변수의 경우 투여군 별 빈도 및 백분율을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 이용하여 두 군간 비교한다.

* + - 1. **실험실 검사(혈액검사, 소변검사)**

실험실적 검사의 기저 시점 대비 각 방문 시점 별 평균 변화량에 대하여 기술통계량 (평균, 표준편차, 중앙값, 최솟값, 최댓값)을 제시하고, 자료의 정규분포 여부를 검정하여 군 간 비교를 위해서는 검정하여 Independent t-test 또는 Wilcoxon’s rank sum test를 이용하여, 두 군간 비교 검정한다. 또한, 군내 평균 변화량에 차이가 있는지 알아보고자 자료의 정규분포 여부를 검정하여 Paired t-test 또는 Wilcoxon’s signed rank sum test를 통하여 비교한다.

* + - 1. **흉부 X-ray 검사**

흉부 X-ray 검사의 각 방문 시점 별 정상 여부에 대하여 빈도 및 백분율을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 이용하여 두 군간 비교한다.

* + - 1. **심전도 검사**

심전도 검사의 각 방문 시점 별 정상 여부에 대하여 빈도 및 백분율을 제시하고, Chi-square test 또는 Fisher’s exact test를 이용하여 두 군간 비교한다.

* + 1. **기타 분석**
       1. **Subgroup analysis**

나이, 병기, 조직병리결과에 따라 각각의 부집단(Subgroup)으로 분류하여 일차 유효성 평가변수 및 이차 유효성 평가변수들에 대한 부집단 분석을 실시한다. 부집단 분석은 FA 분석대상군으로 한다.

# **참고문헌**

* 1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.
  2. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2016. Cancer Res Treat. 2019;51:417-430.
  3. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145:129-135.
  4. Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, et al. Outcomes of abandoned radical hysterectomy in patients with stages IB-IIA cervical cancer found to have positive nodes during the operation. Int J Gynecol Cancer. 2005;15:498-502.
  5. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S,et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18:660-666.
  6. Song S, Kim JY, Kim YJ, et al. The size of the metastatic lymph node is an independent prognostic factor for the patients with cervical cancer treated by definitive radiotherapy. Radiother Oncol. 2013;108:168-73.
  7. Oh J, Seol KH, Choi YS, Lee JW, Bae JY. Clinical significance of lymph node size in locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. Yeungnam Univ J Med. 2019;36:115-123.
  8. Pedone Anchora L, Carbone V, Gallotta V, et al. Should the Number of Metastatic Pelvic Lymph Nodes be Integrated into the 2018 Figo Staging Classification of Early Stage Cervical Cancer? Cancers (Basel) 2020;12:1552.
  9. Zhou J, Wu SG, Sun JY, et al. Incorporation of the number of positive lymph nodes leads to better prognostic discrimination of node-positive early stage cervical cancer. Oncotarget 2017;8:26057-26065.
  10. Wang SC, Lin LC, Kuo YT, Lin YW. Radiographic number of positive pelvic lymph nodes as a prognostic factor in cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy or intensity-modulated radiotherapy. Front Oncol 2018;8:546.
  11. Tohyama A, Murakami M, Yoshino K. Strategies for the Treatment of Cervical Cancer with Bulky Pelvic Lymph Nodes: An Overview of the Current Evidence. J UOEH. 2020;42:317-325.
  12. Marnitz S, Köhler C, Roth C, et al. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? Gynecol Oncol. 2005;99:536-44.
  13. Yang J, Delara R, Magrina J, et al. Comparing survival outcomes between surgical and radiographic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer: A propensity score-matched analysis. Gynecol Oncol. 2020;156:320-327.
  14. Lee M, Choi CH, Chun YK, et al. Surgical manual of the Korean Gynecologic Oncology Group: classification of hysterectomy and lymphadenectomy. J Gynecol Oncol. 2017;28:e5.
  15. Kim JH, Choi JH, Ki EY, et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012;22:686-91.
  16. Lee J, Byun HK, Im SH, Son WJ, Roh YH, Kim YB. Risk factors for lower extremity lymphedema after surgery in cervical and endometrial cancer. J Gynecol Oncol. 2023;34:e28.
  17. L. Framework, Best practice for the management of lymphoedema, International consensus, MEP Ltd, London, 2006.
  18. Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244-The lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. Gynecol Oncol. 2020;156:467-74.
  19. Borčinová M, Ragosch V, Jarkovský J, et al. Challenges in lower limb lymphoedema assessment based on limb volume change: Lessons learnt from the SENTIX prospective multicentre study. Gynecol Oncol. 2022;164:76-84.
  20. Devoodgt N, Lemmkens H, Geraerts I, et al. A new device to measure upper limb circumferences: validity and reliability. Int. Angiol. 2010;29:401-7.
  21. Shin W, Ham TY, Park YR, Lim MC, Won YJ. Comparing survival outcomes for cervical cancer based on the 2014 and 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics staging systems. Sci Rep. 2021;11:6988.
  22. Lim MC, Bae J, Park JY, et al. Experiences of pretreatment laparoscopic surgical staging in patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective study. J Gynecol Oncol. 2008;19:123-8.