

<붙임 4>

기관고유연구사업 최종보고서							
연구분야(코드)	임상	과제번호	1410170-1		지원 프로그램	창의 (일반연구)과제	
과제성격(기초,응용,개발)	응용, 개발	실용화 대상여부	실용화	공개가능여부 (공개,비공개)		공개	
연구과제명	(국문) 연수막암종증 환자에서 methotrexate 뇌실-요부관류요법에서 최적의 뇌척수액 순환속도를 결정하기 위한 예비연구 (영문) Determination of optimal perfusion rate in Ventricular-Lumbar Perfusion therapy for leptomeningeal carcinomatosis; preliminary study						
과제책임자	소속	특수암연구과	직위	과장			
	성명	유현	전공	신경외과학			
세부과제	구분	세부과제명		세부과제책임자			
				성명	소속(직위)	전공	
	1	해당없음					
	2						
3							
총 연구기간	2014년 01월~2014년 12월(총 1년)		참여연구원수 (단위: 명, MY)	5			
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립 암센터	기업부담금		
					소계	현금	현물
	계	2014.01.01.~2014.12.31	40,000				
	제1차	2014.01.01.~2014.12.31	40,000				
	제2차	~					
제3차	~						
참여기업	명칭		전화		FAX		
기관고유연구사업관리규칙에 따라 본 연구개발사업을 성실히 수행하였으며 아래와 같이 최종보고서를 제출합니다.							
2014년 10 월 30 일 과제책임자 유현 (서명)							
국립 암 센터 원 장 귀 하							
(첨부서류)							

작성요령

- 반드시 편집순서에 따라 작성하여야 함
- 전년도 연차실적을 포함하여 전체 사업기간에 대한 연구결과와 성과를 중심으로 기술함
- 필요한 경우 소제목을 설정하여 체계적인 형식을 갖추도록 함
- 요약문은 연구목표, 연구내용 및 방법, 연구성과 등을 중심으로 작성함
- 요약문중 중심단어(key words)는 5개 이내로 반드시 기재해야 함
- 번호나 기호를 사용한 보고서 형태로 작성하고 표나 그림을 이용할 수 있음. 단, 동 보고서와 함께 제출하는 전산파일에도 같은 표와 그림이 첨부되어 있어야 함

목 차

< 요약 문 >

(한글) 연수막암종증 환자에서 methotrexate 뇌실-요부관류요법에서 최적의 뇌척수액 순환속도를 결정하기 위한 예비연구

(영문) Determination of optimal perfusion rate in Ventricular-Lumbar Perfusion therapy for leptomeningeal carcinomatosis; preliminary study

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

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

< 요약 문 >

<p>연구목표 (200자 이내)</p>	<p><최종목표> 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 부작용이 최소화 되는 최저 순환속도를 결정</p> <p><당해연도목표> 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 부작용이 최소화 되는 최저 순환속도를 결정</p> <p>연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 부작용이 최소화 되는 최저 순환속도에서의 임상반응률을 구한다</p>
<p>연구내용 및 방법 (500자 이내)</p>	<p>-Study design :</p> <p style="text-align: center;"> Stereotactic Chemport installation Wholespine MRI RI cisternography 1st VLP 2nd VLP Response evaluation MTX continuous infusion (0.96mg/h) CSF MTX level (lumbar) serum MTX level with leucovorin rescue Day 1, 2 and 3 Day 8, 9 and 10 Day 14 Conventional IV-MTX </p> <p>-Treatment Plan :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Day 0 에 환자의 LMC related symptom 을 평가한다 (별첨 표 1 참조) 2) VLP 시작 2 시간전에 lumbar drainage 를 먼저 실시하여 constant CSF flow 확보함 3) Day 1~4 (72 시간)에 MTX 24 mg 를 artificial CSF 에 mix 해 미리 설치된 두피 하 뇌실 내 저류장치 (subcutaneous intraventricular reservoir)를 통해 순환시킨다. 4) 순환 속도에 따라 다음과 같이 3 군으로 나눈다. <ul style="list-style-type: none"> - 1 군 (N=5): 15cc/hr 속도, 360 cc 의 artificial CSF 에 MTX 24 mg 을 mix - 2 군 (N=5): 10cc/hr 속도, 240 cc 의 artificial CSF 에 MTX 24 mg 을 mix - 3 군 (N=5): 5cc/hr 속도, 120cc 의 artificial CSF 에 MTX 24 mg 을 mix - lumbar drainage rate 는 input 보다 같거나 많게 조정한다 5) 임상 제 1 상에서 관찰되었던 부작용을 관찰한다 (별첨 2 참조) 6) Day 8~11 에 2nd session of VLP 를 실시하고 day 14 에 symptomatic response 를 evaluation 한다. 7) 환자는 conventional intraventricular MTX injection 으로 maintenance therapy (환자의 tolerance 에 따라 주 1~2 회)를 cytology conversion (3 회 연속 negative)될 때까지 시행하나 환자의 전신상태에 따라 항암치료를 시행하는 경우 생략할 수 있다. 8) 치료 전 증상이 VLP chemotherapy 로 호전되었다가 다시 악화되는 경우 Day 28 에 다시 치료할 수 있다. 9) 치료 후 3개월째 long-term evaluation을 실시하며 2년 후까지 생존 추적조사를 실시한다.

연구개발에 따른 기대성과		<정량적 성과 ¹⁾ >												
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">구분</th> <th style="text-align: center;">달성치/목표치¹⁾</th> <th style="text-align: center;">달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">SCI 논문 편수</td> <td style="text-align: center;">1/1</td> <td style="text-align: center;">100</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">IF 합</td> <td style="text-align: center;">4.54/1.623</td> <td style="text-align: center;">100</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">기타 성과</td> <td style="text-align: center;">‘두개골이식형 약물주입 포트’특허권등록/-</td> <td style="text-align: center;">100</td> </tr> </tbody> </table>			구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수	1/1	100	IF 합	4.54/1.623	100	기타 성과
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)												
SCI 논문 편수	1/1	100												
IF 합	4.54/1.623	100												
기타 성과	‘두개골이식형 약물주입 포트’특허권등록/-	100												
		1) 총연구기간 내 목표연구성과로 기 제출한 값												
		<p style="text-align: center; color: red;"><정성적 성과></p> <p style="text-align: center; color: red;">-주요연구성과를 개조식으로 간단히 작성(5줄 이내)</p> <p style="text-align: center;">- 현재 특별한 치료법이 없는 연수막 암종증 환자에서 뇌실-요추부 관류 항암치료법의 효능평가</p>												
색인어	국문	연수막 암종증	뇌실-요추 관류	폐암										
		유방암												
	영문	Leptomeningeal seeding	carcinomatous meningitis	ventriculolumbar perfusion										
		lung cancer	breast cancer											

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

Project Summary

Title of Project	Determination of optimal perfusion rate in Ventricular-Lumbar Perfusion therapy for leptomeningeal carcinomatosis; preliminary study
Key Words	Leptomeningeal seeding, carcinomatous meningitis, ventriculolumbar perfusion, lung cancer, breast cancer
Project Leader	Heon Yoo
Associated Company	N/A
<p><Objective> Development of new therapeutics for leptomeningeal carcinomatosis <Objective of this year> 1. protocol development for determination of optimal perfusion rate in VLP for leptomeningeal carcinomatosis 2. protocol development for CSF marker discovery for leptomeningeal carcinomatosis 3. Drug delivery port development for intraventricular chemotherapy</p> <p>– Optimization of perfusion rate in VLP</p> 1) In phase II clinical trial, we used 20 ml/hr perfusion rate for all patients. 2) Some patients suffered with vertigo, nausea, vomiting and insomnia, especially in patients with normal intracranial pressure. 3) So, we need to optimize and personalize perfusion rate according to ICP state. <p>– Development of CSF markers for Leptomeningeal carcinomatosis</p> 1) MALDI-TOF and PCA-DA analysis 2) HMDB search	

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

1. 연구의 최종목표

- 당초 연구계획을 참고하기 위한 자료임. 선정당시 「과제계획서」와 전년도 제출하였던 「연구차실적·계획서」상의 내용과 동일하게 작성해야 함. 연구사업의 목적, 범위 등에 대해 기술

Primary objectives: 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 부작용이 최소화 되는 최저 순환속도를 결정

Secondary objectives: 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 부작용이 최소화 되는 최저 순환속도에서의 임상반응률을 구한다.

2. 연구의 내용 및 결과

- 연구의 이론적, 실험적 연구 방법, 연구 내용 및 결과를 객관적으로 기술

1> 연구제목: 연수막암종증에 대한 신치료기술 개발을 위한 선행연구

Title : Preliminary study for the development of new treatment modality for leptomeningeal carcinomatosis

Principal investigator : 유 현

Co-investigator : 이승훈, 이진수, 곽호신, 신상훈, 김광기

<최종목표>

연수막암종증에 대한 새로운 뇌실내 항암요법을 개발하기 위한 선행 기초 연구를 수행한다.

<당해연도목표>

연수막암종증에서 새로운 뇌실내 항암요법으로 개발된 뇌실-요부 관류 요법의 임상시험 결과를 바탕으로 각각의 환자 상태에 따른 최적의 용량 및 투여 속도를 결정하는 임상시험 프로토콜을 개발한다.

< 연구의 필요성 >

- 고형암의 연수막 암종증 (leptomeningeal carcinomatosis LMC)은 뇌 및 척수의 지주막과 뇌척수액으로 암세포가 퍼지는 증상으로 암의 말기에 발생하며 최근 암 치료기술이 발전하여 암환자의 생존 기간이 길어지면서 그 발생이 증가하는 추세임.

- 모든 종류의 암에서 연수막 암종증이 발생할 수 있으나 특히 유방암, 폐암, 두경부암, 흑색종 그리고 위암에서 호발하며 전체 암 환자의 4-15%에서 발생하는 것으로 알려져 있고 부검례에서는 25%까지 보고됨 (미국 국립암연구소(NCI)).

- 전뇌 방사선 치료를 시행 할 경우 기대여명이 약 4개월, 고식적 수강내(intrathecal) 항암제 주입술 시행 시 약 6개월 정도로 예후가 나쁘고 (Bokestein, 1998), 뇌압상승으로 인한

진통제에 반응하지 않는 심한 두통, 구토, 다발성 뇌신경 마비, 의식 장애 등의 심한 신경학적 증상을 동반하여 환자의 KPS 및 삶의 질을 매우 심하게 저하시킴.

- 기존의 수강내 (intrathecal) 항암치료는 뇌실내 카테터를 삽입하거나 요추부 천자를 통해 Methotrexate (MTX) 단독 또는 cytosine arabinoside (Ara-C)와 병행하여 일주에 최대 2회 시행함.

- MTX는 여러 항암제 중 신경독성이 가장 적음에도 불구하고 고식적 뇌실내 주입 (intraventricular injection)시 뇌척수액 공간으로의 고른 분포가 어려워 1) 뇌실내 고농도에 의한 뇌실-뇌실질간 concentration gradient가 생겨 뇌병증 (encephalopathy)의 위험성이 높아 급성뿐 아니라 장기간 사용시 인지기능 저하등의 지연성 뇌병증의 보고가 적지 않으며, 2) 요추부까지 효과적인 농도 분포를 이룰 수 없어 환자의 여명이 연장됨에도 불구하고 하지마비 등의 회복을 기대하기 어려움.

- 약역동학적으로 뇌척수액에 완전히 치료제가 분포하도록 하려면 뇌척수액 양의 25%(35cc) 이상 되는 치료제가 주입이 되어야 한다는 연구결과가 있었고 (Rieselbach, 1962), 이러한 약역동학 결과를 기반으로 Rubin 등은(1977) 연막하 (subependymal) 전이가 있는 뇌종양 환자에서 뇌실-뇌실간 관류치료를 시도하였고, Nakagwa 등(1996)은 13명의 연수막 전이 환자에서 인공뇌척수액을 이용한 뇌실-요부관류 (ventriculo-lumbar perfusion; VLP) 항암치료를 시행하여 50%에서 치료전 연수막 전이로 인한 양하지 마비 증상의 개선을 보고 하였음. 이들은 뇌실관류항암치료가 첫째, 지주막하 공간에 존재하는 암세포를 관류-세척의 원리로 제거할 수 있으며, 둘째, 기존의 수강내 주입으로 기대할 수 없는 항암제의 고른 분포를 이룰 수 있고, 셋째, 고농도MTX의 국소 고농도 분포에 의한 신경 독성을 줄일 수 있다고 판단하였다. 그러나 이들은 거의 모든 환자에서 발열, 오심 및 구토, 간대 경련 등의 부작용이 관찰되어 더 이상의 임상 적용을 중단하였다.

- 연구자들은 2008년 pilot study를 통하여 VLP의 기본 약역동학 (pharmakokinetics) 자료를 얻었으며 이를 바탕으로 intraventricular bolus protocol과 continuous infusion protocol을 개발하여 2009년 23명의 환자에서 임상 제 1상을 시행하여 daily MTX dose of 24 mg과 VLP rate of 20 ml/h의 maximum tolerable dose (MTD)를 구하였고 이를 바탕으로 VLP continuous infusion of daily MTX 24 mg at 20 ml/h of VLP 단일 protocol로 임상 제 2상을 실시하여 LMC-related symptoms의 증상 개선 및 생존연장 효과를 관찰하였음.

- 증상 반응율은 increased ICP가 29%에서 72%로, altered mentality가 18%에서 50%로, cauda equina syndrome은 15%에서 25%로 향상되었다.

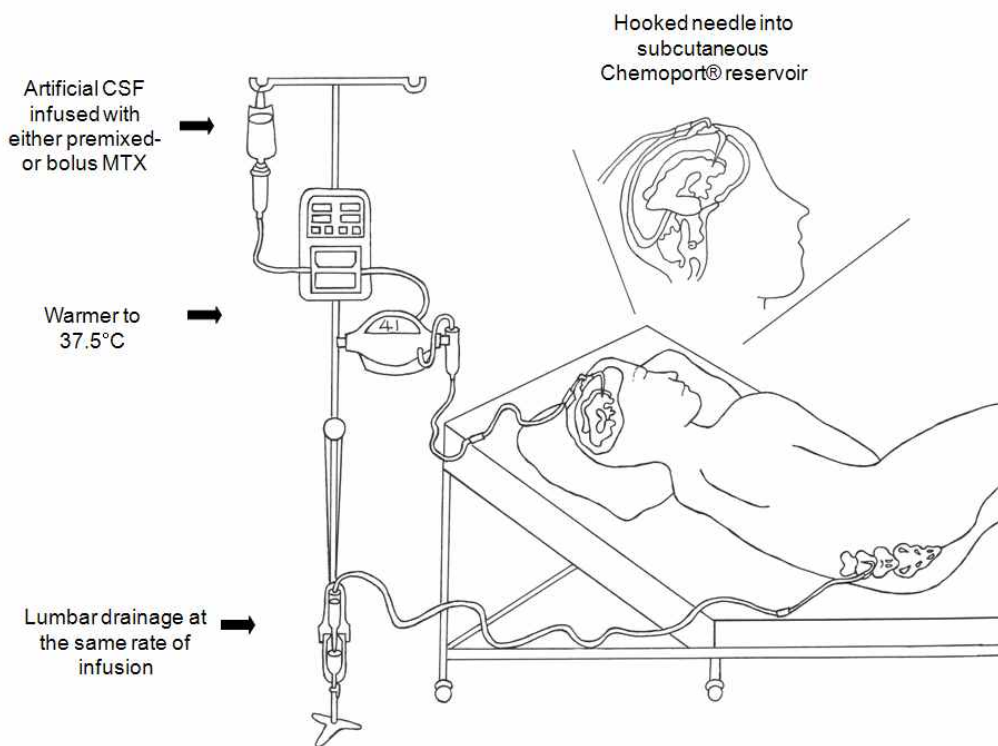


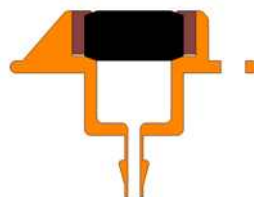
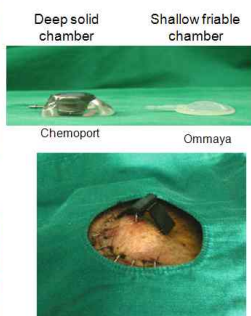
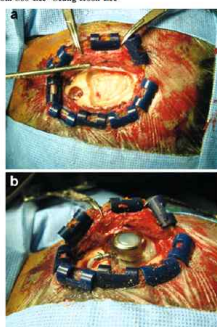
그림 1. 뇌실-요부 관류 요법의 모식도.

뇌실내로 삽입한 카테터로 인공뇌척수액에 MTX를 혼합하여 일정 속도로 주입하고 요추 천자를 통하여 같은 속도로 뇌척수액을 배액한다.

Acta Neurochir
DOI: 10.1007/s00701-011-1086-2
CLINICAL ARTICLE

Chemoport with a non-collapsible chamber as a replacement for an Ommaya reservoir in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis

Ho-Shin Gwak · Chang-Hyun Lee · Hee Seok Yang ·
Jungnam Joo · Sang Hoon Shin · Heon Moo ·
Jin Soo Lee · Seung Hoon Lee



- 단면

그림 2. 두피하에 설치하는 약물주입포트

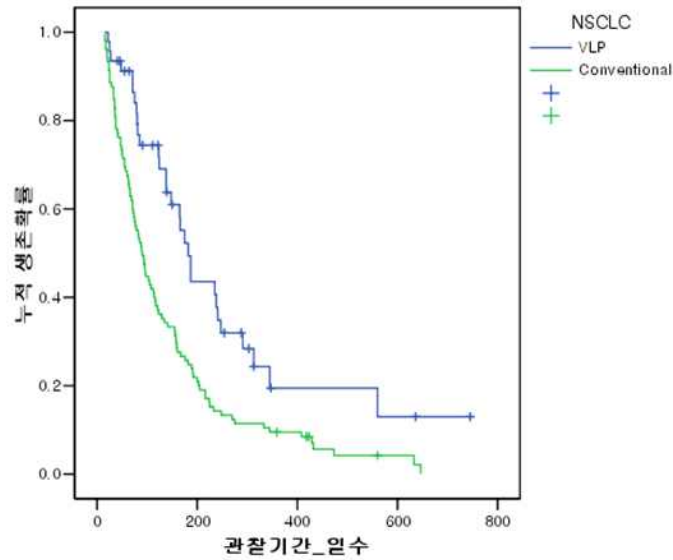


그림 3. VLP를 시행한 환자과 기존의 뇌실내 항암치료를 받은 환자의 생존 비교.

Median survival이 6개월로 기존의 3개월 보다 향상되었고 6개월 생존율이 52% 대 27%, 1년 생존율이 19% 대 9.5%로 VLP를 시행한 환자들이 생존기간이 길었다.

- 2상 임상시험에서는 VLP를 2번만 시행하고 그 이후에는 기존의 간헐적 약물 주입 치료를 시행했음. 따라서 VLP를 몇 번 시행할 것인지, 어떤 간격을 두고 시행할 것인지를 후속 연구를 통하여 규명할 필요가 있음

- 또한, 2상 임상시험에서는 20 ml/hr의 일정한 속도로만 약물을 주입하였는데 뇌압이 높지 않은 환자들에게는 어지럼증, 구토, 두통 등을 유발하는 경우가 있었음. 따라서 주입 속도도 뇌압에 따라 조절하여 최적의 주입 속도를 규명할 필요가 있음.

- 연수막암종증에 대한 뇌실-요부 관류 요법의 최적화

- 1) 2상 임상시험에서 사용된 약물 투여 속도 및 용량은 1상 임상시험의 결과를 기반으로 20ml/hr의 속도로 하루 24 mg의 MTX를 투여하였음.
- 2) 환자에 따라 (특히 뇌압이 높지 않은 경우) 20 ml/hr의 속도를 견디지 못하는 경우가 발생하였음.
- 3) 따라서 투여 속도 및 약물 용량을 환자의 뇌압 상태에 따라 조절할 필요가 있음.
- 4) 개개의 환자의 상태에 따라 투여 속도 및 용량을 최적화 하는 프로토콜을 개발하고자 함.

본 연구는 임상시험을 수행 및 치료의 편의를 위해 케모포트 시제품과 전임상 및 임상시험 계획을 하였음.

상기 내용을 바탕으로 의공학연구과와 함께 기존에 사용되고 있던 흉부에 삽입하는 케모포트로 연수막암종증 치료용으로 사용할 수 있도록 노즐의 방향과 약실의 용량, 스칼프의 두께 등을 반영하여 설계 및 플라스틱과 실리콘을 이용하여 시제품을 제작함.



특 허 증
CERTIFICATE OF PATENT

특 허 제 10-1405610 호 출원번호 제 2013-0119724 호
(PATENT NUMBER) (APPLICATION NUMBER) (FILING DATE:YY/MM/CC)

출원일 2013년 10월 08일
등록일 2014년 06월 02일
(REGISTRATION DATE:YY/MM/DD)

발명의명칭 (TITLE OF THE INVENTION)
두개골 이식형 약물 주입 포트

특허권자 (PATENTEE)
국립암센터(116433-0*****)
경기도 고양시 일산동구 일산로 923 (마두동)

발명자 (INVENTOR)
등록사항란에 기재

위의 발명은 「특허법」에 따라 특허등록원부에 등록
되었음을 증명합니다.

(THIS IS TO CERTIFY THAT THE PATENT IS REGISTERED ON THE REGISTER OF THE KOREAN
INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE.)

2014년 06월 02일



conclusion

※표는 2017년부터 매년 06월 02일까지 납부하여야 하며, 등록원부로 권리관계를 확인하십시오.

결과에 따라 완제품은 2014.06.02. 특허등록 및 (주)인성메디칼 에 기술이전 완료.

2> 연구제목 : 연수막암종증 환자에서 methotrexate 뇌실-요부관류요법에서 최적의 뇌척수액 순환속도를 결정하기 위한 예비연구

Title : determination of optimal perfusion rate in Ventricular-Lumbar Perfusion therapy for leptomeningeal carcinomatosis; preliminary study

IRB NO/ 연구예정기간: NCCCTS-13-705/ 2013.11.27.~2014.12.31

Principal investigator : 유 현

Co-investigator : 이승훈, 곽호신, 신상훈

Objectives :

Primary objectives : 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 부작용이 최소화 되는 최저 순환속도를 결정

Secondary objectives : 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 부작용이 최소화 되는 최저 순환속도에서의 임상반응률을 구한다.

Rationale : 연수막 암종증 (또는 뇌연수막 전이)은 고형암 환자의 4-15%에서 발생하며 발병 후 평균생존기간이 2개월로 매우 치명적이다. 최근 항암 요법의 발전에 따라 암환자의 평균생존률이 증가하면서 그 발생률이 증가하고 있으나 전뇌 방사선 치료로는 약간의 생존기간 연장 (4개월)을 기대할 수 있을 뿐이다. 지난 10여 년간 연수막 전이를 조기 진단할 수 있는 방법은 많이 개발되었으나 치료법은 별다른 진전이 없어 신경뇌종양학 분야의 관심사가 되고 있다.

현재까지 가장 효과적인 치료는 뇌실내 항암제 주입법으로 Methotrexate (MTX) 단독 또는 cytosine arabinoside(Ara-C)와 병행하여 뇌실내 (intraventricular) 또는 척수강내 (intrathecal)로 국소 주입한다. MTX는 비교적 신경독성이 적어 뇌실내 주입약제로 선택되었음에도 신경독성의 우려로 일주일에 2번 12mg/m²의 약제만을 투여할 수 있다. 또한 꾸준한 치료시 기대여명이 6개월로 연장되기는 하였으나 수두증, 하지 마비 및 뇌신경 마비 등의 연수막 전이 증상의 회복은 기대하기 어려우며 섬망과 같은 급성 또는 인지기능의 저하와 같은 지연성 뇌병증 (encephalopathy)이 드물지 않게 보고 되고 있다 (Rubnitz, 1998; Bokstein, 1998).

기존의 뇌실내 주사법 (intraventricular injection)으로는 1) 뇌실내 농도가 급격히 높아짐으로써 뇌실과 뇌실질(brain parenchyma)간의 농도기울기 (gradient)가 생겨 원치 않는 MTX의 뇌실질 내 침투가 발생하여 뇌병증의 발생위험이 높아지는 데 Bleyer 등(1978)은 1mg의 Methotrexate를 12시간 간격으로 3일간 나누어 뇌실내 항암치료를 시행하니 항암효과를 유지하면서도 독성은 1회 주입보다 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 2) 뇌실내 주입법은 요부 척추강까지의 고른 MTX의 분포를 이루기 힘들고 (Blasberg 1977) 따라서 하지 운동능력 회복은 미미하였다. 약역동학적으로 뇌척수액에 완전히 치료제가 분포하도록 하려면 뇌척수액 양의 25%(35cc)이상 되는 치료제가 주입이 되어야 한다는 연구결과가 있었고 (Rieselbach, 1962), Nakagwa 등(1996)은 13명의 연수막 전이 환자에서 인공뇌척수액을 이용한 관류 항암치료를 시행하여 50%의 하지 마비 증상 호전을 보고하였으나 부작용이 심하여 더 이상의 임상적용을 중지한 바 있다.

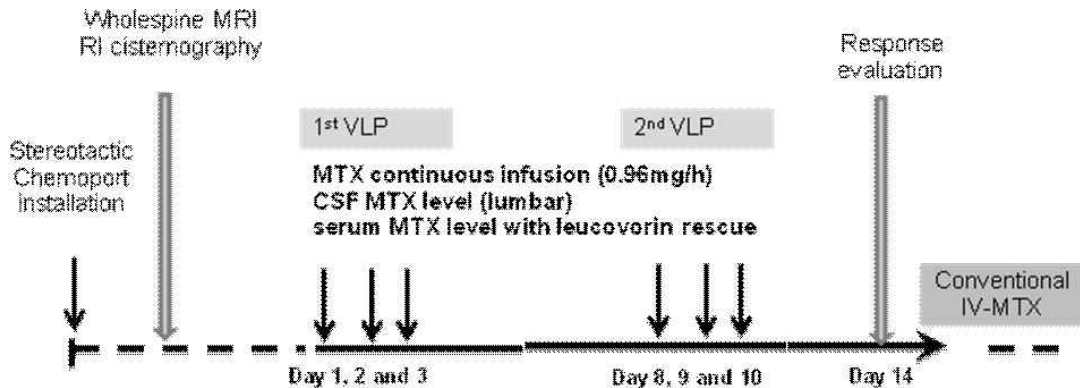
요약하면 뇌실요부 관류 (ventriculo-lumbar perfusion; VLP) 항암치료법은 첫째, 지주막하 공간에 존재하는 암세포를 관류를 통해 기계적으로 제거할 수 있고, 둘째, 뇌실에서 요부 척수강 공간에까지 항암제의 고른 분포를 이룰 수 있고, 셋째, 뇌실내 고농도 MTX에 의한 뇌병증을 줄일 수 있어 부작용이 적다는 점이 고식적 뇌실내 주사법 보다 더 효과적이라고 기대하는 이유이다. 연구자들은 2009년 23명의 연수막 암종증 환자를 대상으로 임상 제1상을 시행하여 1) daily MTX dose of 24 mg 및 VLP rate of 20 ml/hour의 maximum tolerable dose를 구하였으며, 2) continuous infusion method를 적용하여 감염 발생율을 줄이면서도 안정된 약역동학 수치를 얻을 수 있었고, 3) Systemic absorption에 대한 monitoring 및 leucovorin rescue를 통하여 전신부작용 없이 치료할 수 있는 프로토콜을 확립하였다. 또한 연수막 암종증으로 인한 뇌압항진증 (increased ICP)환자에서 82%의 증상 반응을 (완치율 59%)을 관찰하여 연수막 암종증 환자의 증

상 호전을 기대할 수 있게 되었다.

연구자들은 또한 연수막 암종증 환자에서 연속주입 (continuous infusion) 뇌실요부관류 (VLP) 항암치료법의 임상증상 호전율을 확인하고 생존연장효과를 관찰하고자 임상 제 2상을 시행하여 연수막 암종증의 특징적인 증상인 뇌압상승에 대해 75%의 호전율을 보였고, 마미증상(cauda equina symptom)에 대해 21% 호전율을 보였다. 하지만 치료 중 오심 및 구토, 불면증, 정신적 혼란이 있었으며 CTCAE grade 로 판단하였을 때 grade 1부작용은 19%, grade 2 부작용은 56%, grade 3의 정신적 혼란을 경험한 환자는 52명의 환자 중 3명 이었으며 이중 2명은 질병의 진행에 따른 결과 였고 1명은 뇌실요부관류 치료 종료 2일 뒤 회복되었다. 본 임상시험에서 독성을 평가하는 기준인 CTCAE 3.0 기준 grade 3의 부작용이 뇌실요부관류 치료와 관련 있었던 경우는 1명 이었다.

이에 본 연구자들은 1,2상 임상시험에서 관찰되었던 두통, 오심 및 구토, 불면증, 정신적 혼란 등의 부작용을 최소화 하기 위한 최소 순환속도를 결정하기 위해 본 임상시험을 계획하여 진행하고자 한다.

Study design :



Eligibility :

Inclusion Criteria :

- 1) CSF cytology 또는 Btatin-MRI 상에서 연수막암종증 (leptomeningeal carcinomatosis, LMC)으로 진단 받은 환자
- 2) 연수막 암종증의 특징적인 증상(두통, 뇌압상승(intracranial pressure, ICP > 15 cm H20), 수두증, 뇌 신경병증, 마미증상) 중 최소 한가지 이상 있는 환자.
- 3) 시험 전 설명을 듣고 자발적으로 환자 본인 또는 환자 대리인이 서면 동의한 자

Exclusion Criteria :

- 1) wholspine MRI 또는 RI cisternography검사에서 CSF pathway block을 의심할 수 있는 intradural mass lesion이 있어서 CSF flow patency가 제대로 이루어 지지 않는 환자.
- 2) Brain MRI검사 상 LMC의 진단 이외에 impending herniation을 유발할 수 있는 space occupying lesion이 있는 환자.
- 3) 출혈성 뇌 전이(Hemorrhagic brain metastasis)가 있는 환자.
- 4) grade 3이상의 leucopenia (ANC < 1,000) 또는 thrombocytopenia (< 50K) 가 있는 환자

Treatment Plan :

- 1) Day 0 에 환자의 LMC related symptom 을 평가한다 (별첨 표 1 참조)
- 2) VLP 시작 2 시간전에 lumbar drainage 를 먼저 실시하여 constant CSF flow 확보함
- 3) Day 1~4 (72 시간)에 MTX 24 mg 를 artificial CSF 에 mix 해 미리 설치된 두피 하 뇌실 내 저류장치 (subcutaneous intraventricular reservoir)를 통해 순환시킨다.
- 4) 순환 속도에 따라 다음과 같이 3 군으로 나눈다.
- 1 군 (N=5): 15cc/hr 속도, 360 cc의 artificial CSF 에 MTX 24 mg 을 mix

- 2군 (N=5): 10cc/hr 속도, 240 cc의 artificial CSF 에 MTX 24 mg 을 mix
 - 3군 (N=5): 5cc/hr 속도, 120cc 의 artificial CSF 에 MTX 24 mg 을 mix
 - lumbar drainage rate는 input 보다 같거나 많게 조정한다
- 5) 임상 제 1 상에서 관찰되었던 부작용을 관찰한다 (별첨 2 참조)
 - 6) Day 8~11 에 2ndsessionofVLP 를 실시하고 day 14 에 symptomatic response 를 evaluation 한다.
 - 7) 환자는 conventional intraventricular MTX injection으로 maintenance therapy (환자의 tolerance 에 따라 주 1~2 회)를 cytology conversion (3 회 연속 negative)될 때까지 시행하나 환자의 전신상태에 따라 항암치료를 시행하는 경우 생략할 수 있다.
 - 8) 치료 전 증상이 VLP chemotherapy 로 호전되었다가 다시 악화되는 경우 Day 28 에 다시 치료할 수 있다. 치료 전 증상이 VLP chemotherapy 로 호전되었다가 다시 악화되는 경우 Day 28 에 다시 치료할 수 있다.
 - 9) 치료 후 3개월째 long-term evaluation을 실시하며 2년 후까지 생존 추적조사를 실시한다.

Statistical Consideration :

뇌실-요부 관류의 순환속도 최소화 계획은 Strict Traditional Escalations Rule 를 따를 것이다. 속도는 제 1상에 관찰되었던 부작용이 주어진 그룹 환자들의 1/3 이하에서 관찰될 때 까지 계속될 것이다. 치료1단계에서부터 치료를 시작하여 제 2, 3 단계까지 순환속도 늦출것이다.

Patient Evaluation :

1~2ndsession 종료까지의 부작용을 관찰 후 2ndsession 종료 후 3일(D14)까지의 증상 반응을 및 부작용을 관찰 한다. 각 단계별 마지막 10 번째 환자 종료 후 4주간 증상 반응을 및 부작용을 관찰, 분석을 한 후 다음 단계를 진행한다.

- 1) Symptomatic response at day 14
- 2) Progression-free survival and long-term toxicity at 3 months
- 3) Overall survival at the last follow-up

Conclusion

본 임상시험 IRB No. NCCCTS-13-705로 승인. 15명 등재 예정이었으나, 15cc/hr 5명 등재 후 10cc/hr에서 2명까지 진행함. 10 cc/hr 2명의 환자에서 SAE 사례는 없었으나, 뇌척수액 및 혈액 내 methotrexate(항암제) 농도가 예상보다 높게 나옴. 이에 10cc/hr 치료에 환자 등재하는 것은 보류함. 다만 15 cc/hr 5명의 환자에서는 기존 20cc/hr 의 뇌실요부 관류치료에서의 부작용 보다 더 적음을 확인하였음 그러나 15 cc/hr 로 치료한 5명의 데이터로 유효성을 있다고 보기에는 표본 수가 적으므로 본 연구자는 15 cc/hr 치료의 유효성을 입증하고자 새로운 연구 진행 중입니다.(IRB No.: NCC2014-0061)

현재 까지 7명의 데이터를 분석 자료로 활용할 계획이며, 탈락되지 않은 피험자는 연구계획대로 추적관찰 진행예정입니다.

C705-01 (15cc/hr)

검체(1st)	0	6H	12H	24H	48H	72H	96H
CSF	0.02	9.03	56.5	61.21	68.84	65.19	4.36
serum				0.13	0.16	0.17	0.02

C705-02 (15cc/hr)

검체(1st)	0	6H	12H	24H	48H	72H	96H
---------	---	----	-----	-----	-----	-----	-----

CSF	<0.02	19.76	48.69	58.16	55.77	64.98	12.96
serum				0.08	0.12	0.14	0.05
검체(2nd)	0	6H	12H	24H	48H	72H	96H
CSF	1.74	16.4	44.37	51.79	44.38	52.68	51.4
serum				0.14	0.13	0.12	0.07

C705-03 (15cc/hr)

검체(1st)	0	6H	12H	24H	48H	72H	96H
CSF	<0.02	9.49	35.52	44.69	49.38	42.54	12.02
serum				0.15	0.16	0.12	0.06

C705-04 (15cc/hr)

검체(1st)	0	6H	12H	24H	48H	72H	96H
CSF	0.03	0.11	13.36	43.63	46.3	51.86	4.43
serum				0.1	0.17	0.15	0.09
검체(2nd)	0	6H	12H	24H	48H	72H	96H
CSF	0.06	3	39.74	43.66	39.94	43.93	11.74
serum				0.16	0.16	0.17	0.02

C705-05 (15cc/hr)

검체(1st)	0	6H	12H	24H	48H	72H	96H
CSF	<0.02	4.55	20.45	12.25	43.44	27.86	63.24
serum				0.07	0.11	0.16	0.11

C705-06 (10cc/hr)

검체(1st)	0	6H	12H	24H	48H	72H	96H
CSF	<0.02	3.23	26.39	118.95	83.81	108.66	15.63
serum				0.06	0.11	0.11	

C705-07 (10cc/hr)

검체(1st)	0	6H	12H	24H	48H	72H	96H
CSF	<0.02	8.17	31.5	53.18	53.52	75.1	1.15
serum				0.16	0.21	0.25	<0.02

3> 연구제목 : 연수막암종증에 대한 methotrexate 뇌실-요부관류요법에서 뇌척수액 순환속도가 20cc/hr에 비해 15cc/hr의 유효성을 보이기 위한 임상 2상 연구

Title : Efficacy of 15 cc/hr perfusion rate in Ventricular-Lumbar Perfusion therapy for leptomeningeal carcinomatosis; phase 2 study

IRB NO/ 연구예정기간: NCC2014-0061/ 2014.04.21.~2016.04.30

Principal investigator : 유 현

Co-investigator : 이승훈, 곽호신, 신상훈, 주정남

Objectives :

Primary objectives : 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 임상반응율 (clinical response rate)를 구한다

Secondary objectives : 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 부작용을 관찰한다.

Rationale : 연수막 암종증 (또는 뇌연수막 전이)은 고형암 환자의 4-15%에서 발생하며 발병 후 평균생존기간이 2개월로 매우 치명적이다. 최근 항암 요법의 발전에 따라 암환자의 평균생존률이 증가하면서 그 발생률이 증가하고 있으나 전뇌 방사선 치료로는 약간의 생존기간 연장 (4개월)을 기대할 수 있을 뿐이다. 지난 10여 년간 연수막 전이를 조기 진단할 수 있는 방법은 많이 개발되었으나 치료법은 별다른 진전이 없어 신경외종양학 분야의 관심사가 되고 있다.

현재까지 가장 효과적인 치료는 뇌실내 항암제 주입법으로 Methotrexate (MTX) 단독 또는 cytosine arabinoside(Ara-C)와 병행하여 뇌실내 (intraventricular) 또는 척수강내 (intrathecal)로 국소 주입한다. MTX는 비교적 신경독성이 적어 뇌실내 주입약제로 선택되었음에도 신경독성의 우려로 일주일에 2번 12mg/m²의 약제만을 투여할 수 있다. 또한 꾸준한 치료시 기대여명이 6개월로 연장되기는 하였으나 수두증, 하지 마비 및 뇌신경 마비 등의 연수막 전이 증상의 회복은 기대하기 어려우며 섬망과 같은 급성 또는 인지기능의 저하와 같은 지연성 뇌병증 (encephalopathy)이 드물지 않게 보고 되고 있다 (Rubnitz, 1998; Bokstein, 1998).

기존의 뇌실내 주사법 (intraventricular injection)으로는 1) 뇌실내 농도가 급격히 높아짐으로써 뇌실과 뇌실질(brain parenchyma)간의 농도기울기 (gradient)가 생겨 원치 않는 MTX의 뇌실질 내 침투가 발생하여 뇌병증의 발생위험이 높아지는 데 Bleyer 등(1978)은 1mg의 Methotrexate를 12시간 간격으로 3일간 나누어 뇌실내 항암치료를 시행하니 항암효과를 유지하면서도 독성은 1회 주입보다 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 2) 뇌실내 주입법은 요부 척추강까지의 고농도 MTX의 분포를 이루기 힘들고 (Blasberg 1977) 따라서 하지 운동능력 회복은 미미하였다. 약역동학적으로 뇌척수액에 완전히 치료제가 분포하도록 하려면 뇌척수액 양의 25%(35cc)이상 되는 치료제가 주입이 되어야 한다는 연구결과가 있었고 (Rieselbach, 1962), Nakagwa 등(1996)은 13명의 연수막 전이 환자에서 인공뇌척수액을 이용한 관류 항암치료를 시행하여 50%의 하지 마비 증상 호전을 보고하였으나 부작용이 심하여 더 이상의 임상적용을 중지한 바 있다.

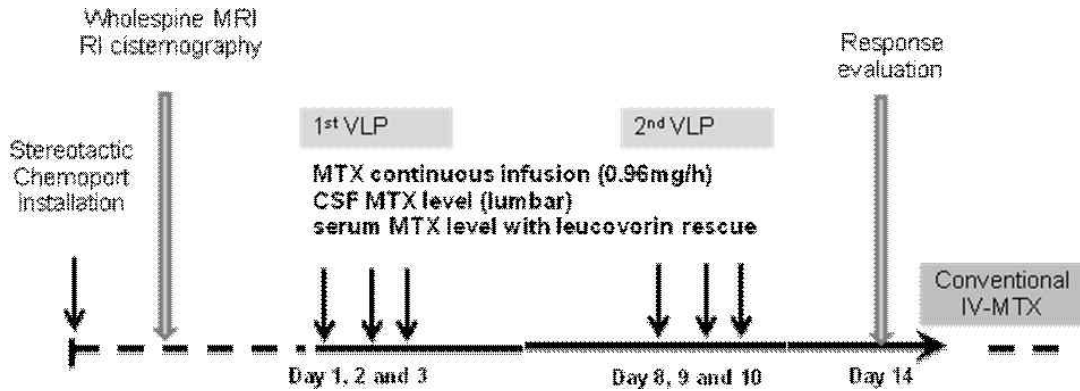
요약하면 뇌실요부 관류 (ventriculo-lumbar perfusion; VLP) 항암치료법은 첫째, 지주막하 공간에 존재하는 암세포를 관류를 통해 기계적으로 제거할 수 있고, 둘째, 뇌실에서 요부 척추강 공간에까지 항암제의 고농도 분포를 이룰 수 있고, 셋째, 뇌실내 고농도 MTX에 의한 뇌병증을 줄일 수 있어 부작용이 적다는 점이 고식적 뇌실내 주사법 보다 더 효과적이라고 기대하는 이유이다. 연구자들은 2009년 23명의 연수막 암종증 환자를 대상으로 임상 제1상을 시행하여 1) daily MTX dose of 24 mg 및 VLP rate of 20 ml/hour의 maximum tolerable dose를 구하였으며, 2) continuous infusion method를 적용하여 감염 발생율을 줄이면서도 안정된 약역동학 수치를 얻을 수 있었고, 3) Systemic absorption에 대한 monitoring 및 leucovorin rescue를 통하여 전신부작용 없이 치료할 수 있는 프로토콜을 확립하였다. 또한 연수막 암종증으로 인한 뇌압상승증 (increased ICP)환자에서 82%의 증상 반응율 (완치율 59%)을 관찰하여 연수막 암종증 환자의 증

상 호전을 기대할 수 있게 되었다.

연구자들은 또한 연수막 암종 환자에서 연속주입 (continuous infusion) 뇌실요부관류 (VLP) 항암치료법의 임상증상 호전율을 확인하고 생존연장효과를 관찰하고자 임상 제 2상을 시행하여 연수막 암종증의 특징적인 증상인 뇌압상승에 대해 75%의 호전율을 보였고, 마미증상(cauda equina symptom)에 대해 21% 호전율을 보였다. 하지만 치료 중 오심 및 구토, 불면증, 정신적 혼란이 있었으며 CTCAE grade 로 판단하였을 때 grade 1부작용은 19%, grade 2 부작용은 56%, grade 3의 정신적 혼란을 경험한 환자는 52명의 환자 중 3명 이었으며 이중 2명은 질병의 진행에 따른 결과 였고 1명은 뇌실요부관류 치료 종료 2일 뒤 회복되었다. 본 임상시험에서 독성을 평가하는 기준인 CTCAE 3.0 기준 grade 3의 부작용이 뇌실요부관류 치료와 관련 있었던 경우는 1명 이었다.

이에 본 연구자들은 1,2상 임상시험에서 관찰되었던 두통, 오심 및 구토, 불면증, 정신적 혼란 등의 부작용이 순환속도를 줄일 때 일부 환자에서 줄어드는 것을 관찰하였다. 부작용이 심한 환자에서 15cc/hr로 순환속도를 줄일 때 동일 한 치료효과를 보이는지 알아보하고자 이 연구를 디자인 하였다.

Study design :



Eligibility :

Inclusion Criteria :

- 1) CSF cytology 또는 Btatin-MRI 상에서 연수막암종증 (leptomeningeal carcinomatosis, LMC)으로 진단 받은 환자
- 2) 연수막 암종증의 특징적인 증상(두통, 뇌압상승(intracranial pressure, ICP > 15 cm H2O), 수두증, 뇌 신경병증, 마미증상) 중 최소 한가지 이상 있는 환자.
- 3) 시험 전 설명을 듣고 자발적으로 환자 본인 또는 환자 대리인이 서면 동의한 자(“대리인”이라 함은 피험자의 친권자·배우자·후견인으로서, 피험자를 대신하여 피험자의 임상시험 참여 유무에 대한 결정을 내릴 수 있는 자를 말한다.)

Exclusion Criteria :

- 1) wholspine MRI 또는 RI cisternography 검사에서 CSF pathway block 을 의심할 수 있는 intradural mass lesion 이 있어서 CSF flow patency 가 제대로 이루어 지지 않는 환자.
- 2) Brain MRI 검사 상 LMC 의 진단 이외에 impending herniation 을 유발할 수 있는 space occupying lesion 이 있는 환자.
- 3) 출혈성 뇌 전이(Hemorrhagic brain metastasis)가 있는 환자.
- 4) grade 3 이상의 leucopenia (ANC < 1,000) 또는 thrombocytopenia (< 50K) 가 있는 환자
- 5) 이전에 VLP chemotherapy (20 cc/hr, 15cc/hr, 10cc/hr)로 시행 받은 경험이 있는 환자.

Treatment Plan :

- 8) Day 0 에 환자의 LMC related symptom 을 평가한다 (별첨 표 1 참조)
- 9) VLP 시작 2 시간전에 lumbar drainage 를 먼저 실시하여 constant CSF flow 확보함

- 10) Day 1~4 (72 시간)에 MTX 24 mg 를 artificial CSF 에 mix 해 미리 설치된 두피 하 뇌실 내 저류장치 (subcutaneous intraventricular reservoir)를 통해 순환시킨다.
- 11) 순환 속도에 따라 다음과 같이 3 군으로 나눈다.
 - 1 군 (N=5): 15cc/hr 속도, 360 cc 의 artificial CSF 에 MTX 24 mg 을 mix
 - 2 군 (N=5): 10cc/hr 속도, 240 cc 의 artificial CSF 에 MTX 24 mg 을 mix
 - 3 군 (N=5): 5cc/hr 속도, 120cc 의 artificial CSF 에 MTX 24 mg 을 mix
 - lumbar drainage rate 는 input 보다 같거나 많게 조정한다
- 12) 임상 제 1 상에서 관찰되었던 부작용을 관찰한다 (별첨 2 참조)
- 13) Day 8~11 에 2nd session of VLP 를 실시하고 day 14 에 symptomatic response 를 evaluation 한다.
- 14) 환자는 conventional intraventricular MTX injection 으로 maintenance therapy (환자의 tolerance 에 따라 주 1~2 회)를 cytology conversion (3 회 연속 negative) 될 때까지 시행하나 환자의 전신상태에 따라 항암치료를 시행하는 경우 생략할 수 있다.
- 8) 치료 전 증상이 VLP chemotherapy 로 호전되었다가 다시 악화되는 경우 Day 28 에 다시 치료할 수 있다. 치료 전 증상이 VLP chemotherapy 로 호전되었다가 다시 악화되는 경우 Day 28 에 다시 치료할 수 있다.
- 9) 치료 후 3개월째 long-term evaluation 을 실시하며 2년 후까지 생존 추적조사를 실시한다.

Statistical Consideration :

따라서 response rate 이 60% 도 되지 않을 경우에는 일찍 연구를 중단하고 ($p_0=0.6$), 그렇지 않을 경우 환자를 더 recruit 하여 response rate 이 75% ($p_1=0.75$) 인지를 확인하고자 한다. 10% one-sided type I error rate, 80% power 에서 $p_0=60%$, $p_1=75%$ 에 대하여, 1st stage 에서는 24 명을 연구한다. 이 중에 14명 이하가 response 를 보이면, response rate 이 60% 가 안 된다고 판단하여 연구를 중단하고, 그렇지 않으면 계속하여 환자를 recruit 하여 총 44명을 연구한다. 이 중 30명 이하의 response 를 관찰하면 response rate 이 75% 라는 가설을 기각한다. 10% drop-out 을 고려, 총 49 명을 연구할 것이다.

- 1.1. 본 연구는 15cc/hr 의 increased ICP 관련 response 를 primary endpoint 로 연구하는 single arm phase II trial 로 Simon's Minimax Two-stage 방법을 이용하여 design 하였다.
- 1.2. 20cc/hr 는 기존 2상 연구에서 75% 의 increase ICP response rate 을 보였고, 15cc/hr 도 20cc/hr 와 비슷한 response rate 을 보이리라 기대한다.

Patient Evaluation :

- 1~2nd session 종료까지의 부작용을 관찰 후 2nd session 종료 후 3일(D14)까지의 증상 반응을 및 부작용을 관찰 한다.
- 1) Symptomatic response at day 14
 - 2) Progression-free survival and long-term toxicity at 3 months
 - 3) Overall survival at the last follow-up

4> 연구제목 : 연수막암종증 진단 및 치료효과 판정을 위한 표지자 개발을 위한 예비 연구

Title : Development of CSF markers for Leptomeningeal carcinomatosis; pilot study

IRB NO/ 연구예정기간: NCCNCS-13-813/ 2013.10.31.~2014.08.21

Principal investigator : 유 현

Co-investigator : 이승훈, 곽호신, 신상훈, 유병철, 엄우식

Objectives :

Primary objectives : 연수막 암종증의 진단 및 치료효과 판정을 위한 표지자를 환자 뇌척수액을 이용하여 발굴한다.

Rationale : 연수막 암종증 (또는 뇌연수막 전이)은 고형암 환자의 4-15%에서 발생하며 발병 후 평균생존기간이 2개월로 매우 치명적이다. 최근 항암 요법의 발전에 따라 암환자의 평균생존률이 증가하면서 그 발생률이 증가하고 있으나 전뇌 방사선 치료로는 약간의 생존기간 연장 (4개월)을 기대할 수 있을 뿐이다. 현재까지 연수막 전이를 진단할 수 있는 방법으로는 MRI와 뇌척수액 세포병리 검사가 있으나 민감도 및 특이도가 떨어지는 실정이고 확진이 어려운 경우가 많다. 따라서 치료 효과의 판정에 이요하는데에도 제한점이 있다. 따라서 연수막 암종증을 정확히 진단할 수 있는 새로운 marker를 발굴하여 정확한 진단 및 치료효과를 판정하는 데 이용하기위하여 본 연구를 시행하려 한다.

Study design :

전체 연구 대상은 3 군으로 나눈다.

1 군: 뇌전이암이나 연수막 암종증이 없는 환자로 수술장에서 척추 마취를 시행하는 환자

2 군: 뇌전이암은 있으나 연수막 암종증은 없는 환자

3 군: 연수막 암종증으로 진단된 환자

각군당 5명씩 뇌척수액 5cc 을 채집하여 검사한다.

채집된 시료는 MALDI-TOF 및 PCA-DA 분석을 실시하여 1, 2, 3 군의 시료에서 유의하게 차이를 나타내는 질량값을 선정한 후 HMDB search 를 통해 후보물질을 동정한다.

Eligibility :

Inclusion Criteria :

1) 1 군: 뇌전이암이나 연수막 암종증이 없는 환자로 수술장에서 척추 마취를 시행하는 환자

2 군: 뇌전이암은 있으나 연수막 암종증은 없는 환자

3 군: 연수막 암종증으로 뇌척수액 세포병리 검사를 통해 진단된 환자.

2) 시술 전 설명을 듣고 자발적으로 환자 본인 또는 환자 대리인이 서면 동의한 자

Exclusion Criteria :

1) 피험자 선정기준에 부합하지 않는 환자

2) 환자 본인 또는 대리인이 서면 동의하지 않은 자

Treatment Plan :

Not Applicable

Statistical Consideration :

1. 평가방법

1) 민감도 (Sensitivity, %)

검사를 하였을 때 이 검사가 질병이 정말 있는 사람 중에서 몇 %를 정말 있다고 말해 주는 수치

임.

2) 특이도 (Specificity, %)

검사를 하였을 때 이 검사가 질병이 정말 없는 사람 중에서 몇 %를 정말 없다고 말해 주는 수치임.

3) 양성예측도 (Positive predictive value, %)

검사결과가 양성으로 나온 사람들 중에서 과연 어느 정도가 실제로 병에 걸렸는가를 말해주는 수치임.

4) 음성예측도 (Negative predictive value, %)

검사결과가 음성으로 나온 사람들 중에서 과연 어느 정도가 실제로 병이 없는가를 말해주는 수치임.

5) ROC curve (Receiver Operation Characteristic Curve)

검사한 수치의 Cut off value를 어디에 두느냐에 따라 Sensitivity와 1-Specificity로 그려지는 Curve를 의미함. 검사의 정확도가 100%는 아닐지언정 이런 검사가 값이 싸거나 편리하거나 또는 Non-invasive한 검사이어서 환자가 아닌 일반 집단에서 집단 검진을 하거나, 또는 확진을 내릴 수 없는 상황에서 사용하는 검사법의 기준치를 결정하려고 할 때 사용하는 방법임.

2. 해석 방법

1, 2, 3군의 뇌척수액에서 얻은 대사 물질들의 질량 값과 질량 강도 정보를 이용하여 1, 2, 3군을 구분할 수 있는 대사 물질들을 선택함. 이때 대사 물질에 따른 기여도를 계산하는 과정에는 주성분 분석 기반 선형 판별 분석법을 적용하고, 새로 개발한 대사 물질 선택 절차를 따라 1, 2, 3군을 판별할 수 있는 대사 물질들을 선택하고 동정함.

Patient Evaluation :

Not Applicable

Conclusion: 본 연구 단일기관(국립암센터) NCS 연구로 총 15명 등재 계획중 10명 등재 후 중단.

10명 등재 후 중간분석을 통해 기존 1(뇌전이암이나 연수막 암종증이 없는 환자),3(연수막 암종증으로 진단된 환자)군 5명씩, 총 10명명의 뇌척수액으로 분석해본 결과, Phosphocreatine 의 양은 별로 다르지 않았으나 creatine kinase activity 는 차이가 나는 것을 보였습니다. 현재 결과를 함께 종합하여 판단할 때, ‘충분한 수의 연수막암종증 CSF 를 확보할 경우 연수막암종증을 구분할 수 있는 조합을 찾을 수 있을 것이라 예측된다’ 라는 결론. 이후 신규과제를 제출하였고 2014.08.18 IRB 승인되어(NCC2014-0135) 아래와 같이 진행 중입니다.

5> 연구제목 : 연수막암종증 진단 및 치료효과 판정을 위한 표지자 발굴

Title : Development of CSF markers for Leptomeningeal carcinomatosis

IRB NO/ 연구예정기간: NCC2014-0135/ 2014.08.18.~2016.12.31

Principal investigator : 유 현

Co-investigator : 이승훈, 곽호신, 신상훈, 유병철, 엄우식, 김연재

Objectives :

Primary objectives : 연수막 암종증의 진단 및 치료효과 판정을 위한 표지자를 환자 뇌척수액을 이용하여 발굴한다.

Rationale : 연수막 암종증 (또는 뇌연수막 전이)은 고형암 환자의 4-15%에서 발생하며 발병 후 평균생존기간이 2개월로 매우 치명적이다. 최근 항암 요법의 발전에 따라 암환자의 평균생존률이 증가하면서 그 발생률이 증가하고 있으나 전뇌 방사선 치료로는 약간의 생존기간 연장 (4개월)을 기대할 수 있을 뿐이다. 현재까지 연수막 전이를 진단할 수 있는 방법으로는 MRI와 뇌척수액 세포병리 검사가 있으나 민감도 및 특이도가 떨어지는 실정이고 확진이 어려운 경우가 많다. 따라서 치료 효과의 판정에 이요하는데에도 제한점이 있다. 따라서 연수막 암종증을 정확히 진단할 수 있는 새로운 marker를 발굴하여 정확한 진단 및 치료효과를 판정하는 데 이용하기위하여 본 연구를 시행하려 한다.

Study design :

전체 연구 대상은 3 군으로 나눈다.

1 군: 뇌전이암이나 연수막 암종증이 없는 환자로 수술장에서 척추 마취를 시행하는 환자 (control group)

2 군: 연수막 암종증으로 진단된 환자

3 군: 뇌전이암은 있으나 연수막 암종증이 없는 환자

각군은 100 명의 뇌척수액 5cc 을 채집하여 검사한다.

채집된 시료는 MALDI-TOF 및 PCA-DA 분석을 실시하여 각군의 시료에서 유의하게 차이를 나타내는 질량값을 선정한 후 후보물질을 동정한다. 또한, 뇌척수액 내 세포외 소포 (extracellular vesicle) 분석을 통하여 각군에서 차이가 있는 지 확인 한다.

각군에서 CSF cell count 및 Body fluid chemistry 를 시행하여 비교분석한다.

2군에서는 VLP chemotherapy 시행하는 경우에는 CSF를 ventricle chemoport 와 lumbar에서 각각 D0(window period +-1일) 와 마지막 투여일(window period +-3일, 예) #1 VLP만 한경우 마지막 투여일은 D04 / #1~2 투여한 경우 마지막 투여일은 대부분 D11이 된다.)에 시행합니다.

Eligibility :

Inclusion Criteria :

1) 1 군: 뇌전이암이나 연수막 암종증이 없는 환자로 수술장에서 척추 마취를 시행하는 환자

2 군: 뇌전이암은 있으나 연수막 암종증은 없는 환자

3 군: 연수막 암종증으로 뇌척수액 세포병리 검사를 통해 진단된 환자.

2) 시술 전 설명을 듣고 자발적으로 환자 본인 또는 환자 대리인이 서면 동의한 자

Exclusion Criteria :

1) 피험자 선정기준에 부합하지 않는 환자

2) 환자 본인 또는 대리인이 서면 동의하지 않은 자

Treatment Plan :

Not Applicable

Statistical Consideration :

- MALDI-TOF 및 PCA-DA 분석

1. 평가방법

1) 민감도 (Sensitivity, %)

검사를 하였을 때 이 검사가 질병이 정말 있는 사람 중에서 몇 %를 정말 있다고 말해 주는 수치임.

2) 특이도 (Specificity, %)

검사를 하였을 때 이 검사가 질병이 정말 없는 사람 중에서 몇 %를 정말 없다고 말해 주는 수치임.

3) 양성예측도 (Positive predictive value, %)

검사결과가 양성으로 나온 사람들 중에서 과연 어느 정도가 실제로 병에 걸렸는가를 말해주는 수치임.

4) 음성예측도 (Negative predictive value, %)

검사결과가 음성으로 나온 사람들 중에서 과연 어느 정도가 실제로 병이 없는가를 말해주는 수치임.

5) ROC curve (Receiver Operation Characteristic Curve)

검사한 수치의 Cut off value를 어디에 두느냐에 따라 Sensitivity와 1-Specificity로 그려지는 Curve를 의미함. 검사의 정확도가 100%는 아닐지언정 이런 검사가 값이 싸거나 편리하거나 또는 Non-invasive한 검사이어서 환자가 아닌 일반 집단에서 집단 검진을 하거나, 또는 확진을 내릴 수 없는 상황에서 사용하는 검사법의 기준치를 결정하려고 할 때 사용하는 방법임.

2. 해석 방법

각군의 뇌척수액에서 얻은 대사 물질들의 질량 값과 질량 강도 정보를 이용하여 1, 2, 3군을 구분할 수 있는 대사 물질들을 선택함. 이때 대사 물질에 따른 기여도를 계산하는 과정에는 주성분 분석 기반 선형 판별 분석법을 적용하고, 새로 개발한 대사 물질 선택 절차를 따라 1, 2, 3군을 판별할 수 있는 대사 물질들을 선택하고 동정함.

- 뇌척수액내 세포외소포 (extracellular vesicle) 분석

1) 뇌척수액을 채집한 즉시 30분 이내에 2,000 x g 에서 20분 동안 원심분리한 후 상층액을 수집함.

2) 다시 10,000 x g 에서 30분 동안 원심분리한 후 상층액을 수집함.

3) 나노 입자 분석기 (Malvern 의 Zetasizer 등) 를 이용하여 세포외 소포의 크기 분포와 양을 측정함.

4) 각군의 세포외소포 크기 분포와 양을 비교하여 표지자로 사용될 수 있는 정보를 동정함.

5) 2에서 얻은 상층액의 일부는 다시 120,000 x g 에서 2시간 동안 원심분리한 후 상층액은 버리고 침전물을 사용함.

6) RNA isolation kit (TRIzol, RNeasy kit 등) 로 RNA 를 추출함.

7) qRT-PCR kit 로 cDNA 를 합성하여 non-coding RNA (microRNA, lncRNA 등) 의 양을 측정함.

8) 1, 2, 3군의 non-coding RNA 양을 비교하여 표지자로 사용될 수 있는 RNA 를 동정함.

Patient Evaluation :

Not Applicable

3. 연구결과 고찰 및 결론

- 국내·외 관련분야의 기술개발 현황과 연구결과가 국내·외 기술개발 분야에서 차지하는 위치 등을 기술
- 연구결과 해석 및 다른 결과와의 비교분석 등에 대해 고찰하고 결론을 서술함

연수막암종증에 대한 신치료기술 개발을 위한 선행연구

결과에 따라 두개골 이식형 약물주입 포트 완제품은 2014.06.02. 특허등록 및 (주)인성메디칼 에 기술이전 완료.

연수막암종증 환자에서 methotrexate 뇌실-요부관류요법에서 최적의 뇌척수액 순환속도를 결정하기 위한 예비연구

본 임상시험 IRB No. NCCCTS-13-705로 승인. 15명 등재 예정이었으나, 15cc/hr 5명 등재 후 10cc/hr에서 2명까지 진행함. 10 cc/hr 2명의 환자에서 SAE 사례는 없었으나, 뇌척수액 및 혈액 내 methotrexate(항암제) 농도가 예상보다 높게 나옴. 이에 10cc/hr 치료에 환자 등재하는 것은 보류함. 다만 15 cc/hr 5명의 환자에서는 기존 20cc/hr 의 뇌실요부 관류치료에서의 부작용 보다 더 적음을 확인하였음 그러나 15 cc/hr 로 치료한 5명의 데이터로 유효성을 있다고 보기에는 표본 수가 적으므로 본 연구자는 15 cc/hr 치료의 유효성을 입증하고자 새로운 연구 진행 중입니다.(IRB No.: NCC2014-0061)

연수막암종증 진단 및 치료효과 판정을 위한 표지자 개발을 위한 예비 연구

본 연구 단일기관(국립암센터) NCS 연구로 총 15명 등재 계획중 10명 등재 후 중단.

10명 등재 후 중간분석을 통해 기존 1(뇌전이암이나 연수막 암종증이 없는 환자),3(연수막 암종증으로 진단된 환자)군 5명씩, 총 10명명의 뇌척수액으로 분석해본 결과, Phosphocreatine 의 양은 별로 다르지 않았으나 creatine kinase activity 는 차이가 나는 것을 보였습니다. 현재 결과를 함께 종합하여 판단할 때, ‘충분한 수의 연수막암종증 CSF 를 확보할 경우 연수막암종증을 구분할 수 있는 조합을 찾을 수 있을 것이라 예측된다’ 라는 결론. 이후 신규과제를 제출하였고 2014.08.18 IRB 승인되어(NCC2014-0135) 아래와 같이 진행 중입니다.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

- 과제시작시점부터 과제종료시점까지의 연구성과(학술지 게재, 학회발표, 학위논문, 산업재산권 출원·등록, 워크숍 또는 심포지움 개최, 전시회 참가, 임상응용, 기술성과 이전, 벤처 창업 등의 실적)를 기재하되, 본 과제와 관련성이 있는 성과에 한하여 기재
- ※ 논문, 특허성과는 과제 시작시점이후 게재 신청 또는 출원된 실적만 기재.
- 다만, 후속과제의 경우는 예외

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(I.F.)	Year; Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾
Ventriculolumbar Perfusion Chemotherapy With Methotrexate for Treating Leptomeningeal Carcinomatosis: A Phase II Study.	공동	Oncologist(4. 54)	2014 Apr;2(1):1-6	국외 SCI E	

- 1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동
- 2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등
- 3) 지원과제번호(Acknowledgement)
 - 과제번호를 연차 표시(-1, -2, -3 등)를 생략하고 7자리로 기재하고, 과제와 관련성은 있으나 불가피하게 Acknowledgement가 누락된 경우에는 '없음'으로 기재

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호

- 1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

구분 ¹⁾	특허명	출원인	출원국	출원번호
발명특허	두개골 이식형 약물 주입 포트	이승훈, 곽호신, 김광기, 신상훈, 유현, 이진수	대한민국	2013-0119724

- 1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

○ 사업목표에 대한 달성내용 및 관련분야 기술발전예의 공헌도 등을 기술
○ 달성도(%)는 연차별목표대비 당해연도 달성도 및 최종목표대비 당해연도까지의 누적 달성도를 반드시 기입

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)			
				연차	최종		
연수막	암종증	1차년도	연수막	암종증	치료 간격, 횡수, 주입 속도	1	100

환 자 에 서 Methotrexate 뇌 실 요 부 관 류 항 암 치 료 법 의 부 작 용 이 최 소 화 되 는 최 저 순 환 속 도 를 결 정		환자에서 Methotrexate 뇌 실 요 부 관 류 항 암 치 료 법 의 부 작 용 이 최 소 화 되 는 최 저 순 환 속 도 를 결 정	최적화를 위한 임상시험계획 수립		
		연수막 암종증의 진단 및 치료효과 판정 을 위한 표지자를 환 자 뇌척수액을 이용 하여 발굴한다.	연구결과 바탕으로 임상시험 계획 수립		
	2차년도				
	3차년도				

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
치료 간격, 횡수, 주입 속도 최적화를 위한 임상시험계획 수립	치료 간격, 횡수, 주입 속도 최적화하고 부작용을 줄이는 임상시험계획 수립 하였음.
연수막 암종증의 진단 및 치료효과 판정을 위한 표지자 발굴가능성	연수막암종증 진단 및 치료효과 판정을 위한 마커발견을 위한 임상시험계획 수립

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

- 연구종료 2년후까지 연구사업 결과로 발생할 것으로 예상되는 성과, 즉 학술지 게재, 산업재산권 등을 단계별로 다음의 양식에 의거하여 작성함. 학술지 게재는 게재 예상 학술지 명과 Impact Factor 등을 기재함
 - 연구사업의 내용이 논문이나 산업재산권과 연결되기 힘든 과제인 경우, 자유 형식으로 예상연구성과 및 활용정도를 기재하되 최대한 계량화할 것
- 예) DB 몇 건 구축완료. OOO 시스템 구축 및 OO사업 완료

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	1	American journal of clinical oncology, (IF: 2.005)
산업재산권 등록		특허 등록 예상 국가, 예상 특허명 등
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

- 연구성과물의 활용분야 및 활용방법, 활용범위 등을 구체적(특히 시간적 구체성, 예를 들어 몇 년 안에 치료기술 실용화 등)으로 기술하되, 참여기업이 포함되어 있는 과제의 경우 기업과 연계한 활용방안에 대해서도 기술함
- 추가 후속연구의 필요성에 대해서도 간략하게 기술함

본 연구의 성과로 2건의 연구과제를 계획하였다.

계획된 연구과제를 통해 연수막암종증에서 뇌실-요부 관류 요법 최적화를 통하여 기존 치료 부작용을 최소화 및 임상반응률 관찰을 통해 최적의 속도를 결정 할 수 있을 것으로 예측된다. 또한 연수막 암종증의 표지자 개발을 통해 연수막암종증의 기존 치료효과 판정 및 정확한 진단을 할 수 있을 것으로 예측된다.

6. 참고문헌

- 보고서 작성시 인용된 모든 참고문헌을 열거

1. Balis FM, Blaney SM, McCully CL, et al: Methotrexate distribution within the subarachnoid space after intraventricular and intravenous administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 45:259-264, 2000
2. Blasberg RG. Methotrexate, cytosine arabinoside, and BCNU concentration in brain after ventriculocisternal perfusion. *Cancer Treat Rep* 1977;61:625-31
3. Blasberg RG, Patlak CS, Shapiro WR. Distribution of methotrexate in the cerebrospinal fluid and brain after intraventricular administration. *Cancer Treat Rep* 1977;61:633-41
4. Bleyer WA, Poplack DG, Simon RM. "Concentration X Time" methotrexate via a subcutaneous reservoir: a less toxic regimen for intraventricular chemotherapy of central nervous system neoplasms. *Blood* 1978;51:835-42
5. Bokstein F, Lossos A, Siegal T: Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 82:1756-1763, 1998
6. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol.* Oct 1987;5(10):1655-1662.
7. Nakagawa H, Fujita T, Kubo S, Izumoto S, Nakajima Y, Isuruzono K, Tokiyoshi K, Hayakawa T. Ventriculolumbar perfusion chemotherapy with methotrexate and cytosine arabinoside for meningeal carcinomatosis: A pilot study in 13 patients. *Surg Neurol* 1996;45:256-64

8. Ongerboer de Visser BW, Somers R, Nooyen WH, van Heerde P, Hart AA, McVie JG. Intraventricular methotrexate therapy of leptomeningeal metastasis from breast carcinoma. *Neurology*. Dec 1983;33(12):1565-1572.
9. Rieselbach RE, Di Chiro G, Freireich EJ, Rall DP. Subarachnoid distribution of drugs after lumbar injection. *N Engl J Med*. 1962 Dec 20;267:1273-8.
10. Rubin RC, Ommaya AK, Henderson ES, Bering EA, Rall DP. Cerebrospinal perfusion for central nervous system neoplasms. *Neurology* 1966;16:680-92
11. Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, Thompson SJ, Evans WE, Pui C-H. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; 12: 1176-81
12. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. Feb 15 1982;49(4):759-772.

7. 첨부서류

○ 본 연구의 성과로 논문, 저서, 산업재산권, 정책정책 기여 등이 있을 경우 관련 증빙자료를 첨부토록 함



특 허 증 CERTIFICATE OF PATENT

특 허 제 10-1405610 호 (PATENT NUMBER)	출원번호 (APPLICATION NUMBER)	제 2013-0119724 호
	출원일 (FILING DATE:YY/MM/DD)	2013년 10월 08일
	등록일 (REGISTRATION DATE:YY/MM/DD)	2014년 06월 02일

발명의명칭 (TITLE OF THE INVENTION)
두개골 이식형 약물 주입 포트

특허권자 (PATENTEE)
국립암센터(116433-0*****)
경기도 고양시 일산동구 일산로 323 (마두동)

발명자 (INVENTOR)
등록사항란에 기재

위의 발명은 「특허법」에 따라 특허등록원부에 등록되었음을 증명합니다.

(THIS IS TO CERTIFY THAT THE PATENT IS REGISTERED ON THE REGISTER OF THE KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE.)

2014년 06월 02일



특허청장 김 영
COMMISSIONER, THE KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE



※표는 2017년부터 매년 06월 02일까지 납부하여야 하며, 등록원부로 권리관계를 확인바랍니다.