

최종보고서 [기관고유연구사업]

과제고유번호	1510640-1	연구분야 (코드)	02100	지원 프로그램	기관고유 창의 모험연구	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	(국문)연수막암종증에 대한 methotrexate 뇌실-요부관류요법에서 뇌척수액 순환속도가 20cc/hr에 비해 15cc/hr의 유효성을 보이기 위한 임상 2상 연구						
과제책임자	성명	유현	소속	특수암센터	직위	센터장	
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
		성명	소속(직위)	전공			
	(1세부)						
	(2세부)						
	(3세부)						
총연구기간	2015년 3월 ~ 2015년 12월 (총 0.8년)	해당단계 참여 연구원 수	총: 7명 내부: 5명 외부: 2명	해당단계 연구개발비	연구비: 30000천원 민간: 천원 계: 30000천원		
		총연구기간 참여 연구원 수	총: 7명 내부: 5명 외부: 2명		총연구개발비	연구비: 30000천원 민간: 천원 계: 30000천원	
연구기간 및 연구비 (단위: 천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2015.03 ~ 2015.12		30,000	소계	현금	현물
	제1차	~					
	제2차	~					
	제3차	~					
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:			상대국 연구기관명:			
위탁연구	연구기관명:			연구책임자:			

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

1. 현재까지 등재된 뇌압상승 증상이 있던 22명 중에 15명이 호전되어 Intent to Treat로 보았을 때 68%의 증상 호전률을 보였음.
2. 치료 프로토콜을 완료한 환자 17명 중 14명이 호전되어 82%의 증상 호전률을 보였음.
3. 오심, 구토, 불면증, 정신전 혼돈 등의 부작용 빈도도 20 cc/h의 관류 속도에서 보다 적었음.(최종 보고서 p14 하단 참조)
4. 본 pilot study 결과 15cc/h의 관류 속도가 임상 반응률은 열등하지 않으면서 부작용은 적은 것으로 생각되어 2단계로 임상시험을 지속할 필요성이 있음.

2015년 10월 22일

과제책임자 : 유현 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p><최종목표> 연수막 암종증의 치료로 임상2상을 통하여 효과가 인정 된 뇌실-요부 관류 항암 요법 (ventriculo-lumbar perfusion chemotherapy, VLP)의 일반 적용을 위하여 부작용을 감소시키며 효과가 동등한 induction and maintenance protocol의 개 발. <당해연도목표> 연수막암종증 환자 중 이전의 VLP 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 통계 분석 에 필요한 환자수를 확보함.</p>																																		
<p>연구개발성과</p>	<p><정량적 성과¹⁾></p> <table border="1" data-bbox="464 754 1401 893"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치¹⁾</th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>6/1</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>15.948/3</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 총연구기간 내 목표연구성과로 기 제출한 값</p> <p><정성적 성과> - V-Port 기술이전(인성메디칼): 현재 식약처허가 획득 예정 - <특허></p> <table border="1" data-bbox="464 1104 1445 1274"> <thead> <tr> <th>번호</th> <th>주발명자성명</th> <th>발명 명칭</th> <th>출원(등록)국</th> <th>특허출원 (등록)번호</th> <th>특허출원 (등록)년월</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>유 현 외 5인</td> <td>약물주입포트</td> <td>국내 (등록)</td> <td>10-2011-0000795</td> <td>2009.6.29</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>이승훈 외 5인</td> <td>두개골 이식형 약물 주입 포트</td> <td>국내 (등록)</td> <td>2013-0119724</td> <td>2013.10.08</td> </tr> </tbody> </table>					구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수	6/1	100	IF 합	15.948/3	100	기타 성과			번호	주발명자성명	발명 명칭	출원(등록)국	특허출원 (등록)번호	특허출원 (등록)년월	1	유 현 외 5인	약물주입포트	국내 (등록)	10-2011-0000795	2009.6.29	2	이승훈 외 5인	두개골 이식형 약물 주입 포트	국내 (등록)	2013-0119724	2013.10.08
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)																																	
SCI 논문 편수	6/1	100																																	
IF 합	15.948/3	100																																	
기타 성과																																			
번호	주발명자성명	발명 명칭	출원(등록)국	특허출원 (등록)번호	특허출원 (등록)년월																														
1	유 현 외 5인	약물주입포트	국내 (등록)	10-2011-0000795	2009.6.29																														
2	이승훈 외 5인	두개골 이식형 약물 주입 포트	국내 (등록)	2013-0119724	2013.10.08																														
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<p>1. 현재로서는 치료법이 없는 연수막 암종증 환자에 대해 뇌실-요부 관류 항암요 법 (ventriculo-lumbar perfusion chemotherapy, VLP)을 이용하여 임상2상 시험 으로 치료 효과를 입증하여 3상 임상시험으로 진입할 수 있도록 함. 2. 뇌실 약물 전달 포트 (V-port) 개발 완료 및 기술 이전으로 국내 의료 산업의 활성화 와 환자들에게 실질적인 도움을 줄 수 있도록 함.</p>																																		
<p>중심어 (5개 이내)</p>	<p>연수막암종증</p>	<p>항암요법</p>	<p>뇌실-요부 관류</p>	<p>부작용</p>	<p>관류속도</p>																														

< 영문 요약문 >

< SUMMARY >

<p>Purpose& Contents</p>	<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</p>																												
<p>Results</p>	<p><Quantitive result></p> <table border="1" data-bbox="419 622 1353 761"> <thead> <tr> <th></th> <th>Achievement/Objective</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No of SCI Papers</td> <td>6/1</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Total IF</td> <td>15.948/3</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><Qualitative results> - Development of V-port (impending korean FDA approval) - <특허></p> <table border="1" data-bbox="392 972 1437 1171"> <thead> <tr> <th>No.</th> <th>Invented name</th> <th>Application(registration)state</th> <th>patent application number</th> <th>patent application date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>injection port</td> <td>Domestic</td> <td>10-2011-0000795</td> <td>2009.6.29</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Skull implantable injection port</td> <td>Domestic</td> <td>2013-0119724</td> <td>2013.10.08</td> </tr> </tbody> </table>						Achievement/Objective	(%)	No of SCI Papers	6/1	100	Total IF	15.948/3	100	No.	Invented name	Application(registration)state	patent application number	patent application date	1	injection port	Domestic	10-2011-0000795	2009.6.29	2	Skull implantable injection port	Domestic	2013-0119724	2013.10.08
	Achievement/Objective	(%)																											
No of SCI Papers	6/1	100																											
Total IF	15.948/3	100																											
No.	Invented name	Application(registration)state	patent application number	patent application date																									
1	injection port	Domestic	10-2011-0000795	2009.6.29																									
2	Skull implantable injection port	Domestic	2013-0119724	2013.10.08																									
<p>Expected Contribution</p>	<p>1. Validation of non-inferior treatment effect in 15 cc/h perfusion rate compared to 20 cc/h perfusion rate through phase III clinical trial 2. Development of ventricular drug delivery port</p>																												
<p>Keywords</p>	<p>leptomeningeal carcinomatosis</p>	<p>chemotherapy</p>	<p>ventriculo-lumbar perfusion</p>	<p>side effect</p>	<p>perfusion rate</p>																								

< 목 차 >

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

<별첨> 자체평가의견서

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

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

1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목적

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

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

1-2. 연구개발의 필요성

○ -연수막 암종증(leptomeningeal carcinomatosis) 또는 뇌연수막 전이 (leptomeningeal metastasis)는 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 여러모로 시도되고 있으나 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 보고되고 있다 (Rubnitz, 1998; Bokstein, 1998).

-연수막 암종증 환자의 50%이상에서 진단 시 뇌척수액 흐름장애 (CSF flow disturbance)가 발견되며 임상적으로는 두통, 수두증 등의 증세를 보인다. 뇌실 또는 척추강내로 주사된 약물은 정상적인 뇌척수액의 흐름에 의존하여 연수막하 공간 (subarachnoid space)에 고루 분포하게 되는데, 뇌척수액 흐름장애가 있는 환자에서는 약물의 고루 분포가 되지 않아 치료효과를 기대할 수 없게 된다 (Blasberg 1977) . 뿐만 아니라 기존의 뇌실내 주사법 (intraventricular injection)으로는 뇌실 내 농도가 급격히 높아짐으로써 뇌실과 뇌실질(brain parenchyma)간의 농도기울기 (gradient)가 생겨 원치 않는 MTX의 뇌실질 내 침투가 발생하여 뇌병증의 발생위험이 높아진다. Bleyer 등(1978)은 이를 극복하기 위하여 1mg의 Methotrexate를 12시간 간격으로 3일간 나누어 뇌실내 항암치료를 시행하니 항암효과를 유지하면서도 독성은 1회 주입보다 유의하게 감소하였다고 보고하였다.

- 뇌실내 주입법은 오로지 physiologic CSF flow에 의존하여 약물분포를 하므로 거리가 먼 요부 척추강까지의 고루 MTX의 분포를 이루기 힘들고 따라서 마미총증후군 (cauda equina syndrome)이 있는 경우 하지 운동능력 회복은 미미하였다.

-요약하면 뇌실요부 관류 (ventriculo-lumbar perfusion; VLP) 항암치료법은 1) 지주막하 공간에 존재하는 암세포를 관류를 통해 기계적으로 제거할 수 있고, 2), 뇌실에서 요부 척수강 공간에까지 항암제의 고루 분포를 이룰 수 있으며, 3) 뇌실내 고농도 MTX에 의한 뇌병증을 줄일 수 있어 부작용이 적다는 점 등이 고식적 뇌실내 주사법에 비하여 유리한 점으로 기대되었다. Nakagwa 등(1996)은 13명의 연수막 전이 환자에서 인공뇌척수액을 이용한 관류 항암치료를 시행하여 50%의 하지 마비 증상

호전을 보고하였으나 기술적 어려움 및 부작용이 심하여 더 이상의 임상적용을 중지한 바 있다. 이는 MTX CSF level 등 체계적인 분석으로 부작용의 원인을 분석하지 않은 것으로 연구자들은 분석하였다.

-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 증상 호전을 기대할 수 있게 되었다.

-연구자들은 또한 연수막 암종증 환자에서 연속주입 (continuous infusion) 뇌실요부관류 (VLP) 항암치료법의 임상증상 호전을 확인하고 생존연장효과를 관찰하고자 임상 제 2상을 시행하여 연수막 암종증의 특징적인 증상인 뇌압상승에 대해 75%의 호전률을 보였고, 마미증상(cauda equina symptom)에 대해 21% 호전률을 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 VLP항암요법을 표준치료화 하기 위한 준비 작업으로, 이전 임상 1,2상에서 관찰되었던 두통, 오심 및 구토, 불면증, 정신적 혼란 등의 부작용이 grade 3의 severe toxicity는 아니라고 grade 1 & 2가 65%의 환자에게 발생하는 것을 줄일 필요가 있다고 판단하였으며, 경험상 순환속도(perfusion rate)를 줄일 때 일부 환자에서 이러한 부작용이 현저히 줄어드는 것을 관찰하였다. 따라서 VLP순환속도를 15cc/hr로 줄여 부작용을 감소시키면서도 동일 한 치료효과를 보이는지 알아보하고자 이 연구를 디자인 하였다.

1-3. 연구개발 범위

○ 연수막 암종증의 치료로 임상2상을 통하여 효과가 인정 된 뇌실-요부 관류 항암요법 (ventriculo-lumbar perfusion chemotherapy, VLP)의 부작용을 감소시키며 효과가 동등한 induction and maintenance protocol을 일반 적용한다.

2. 국내외 기술개발 현황

○ 기술현황

연수막 암종증에 대한 뇌실 -요부 관류 요법 기술은 국내에서는 유일하게 국립암센터에서 개발하여 시행되고 있으며 타기관에서는 기술을 보유하고 있지 않음

3. 연구수행 내용 및 결과

○ 이론적, 실험적 접근방법, 연구내용, 연구결과를 기술

[1] 피험자 선정기준 (Eligibility)

- Inclusion criteria:

- 1) CSF cytology 또는 Brain-MRI 상에서 연수막암증 (leptomeningeal carcinomatosis, LMC)으로 진단 받은 환자
- 2) 연수막 암증의 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.

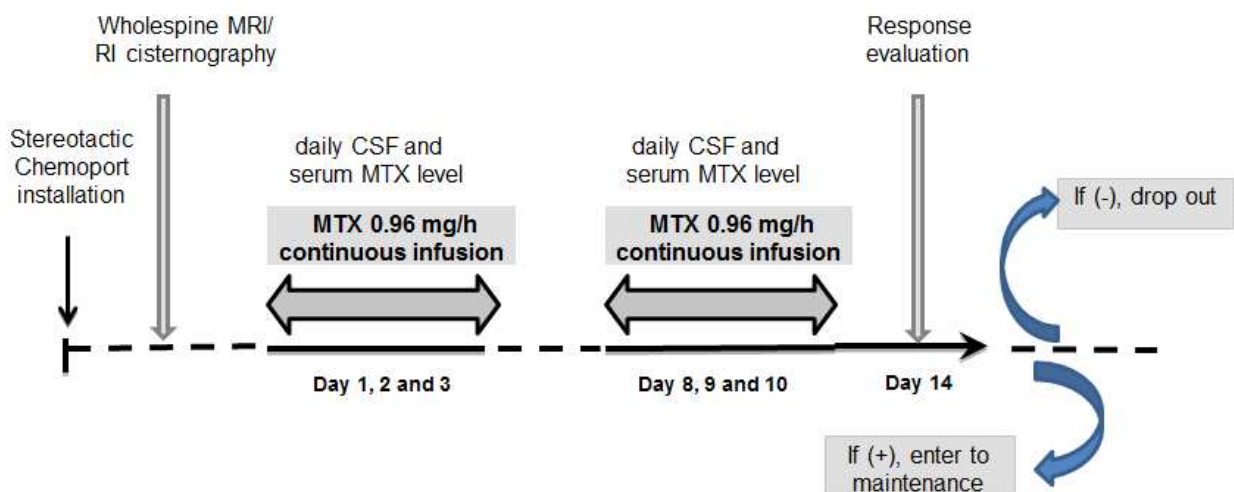
[2] 치료 방법

- Study flow

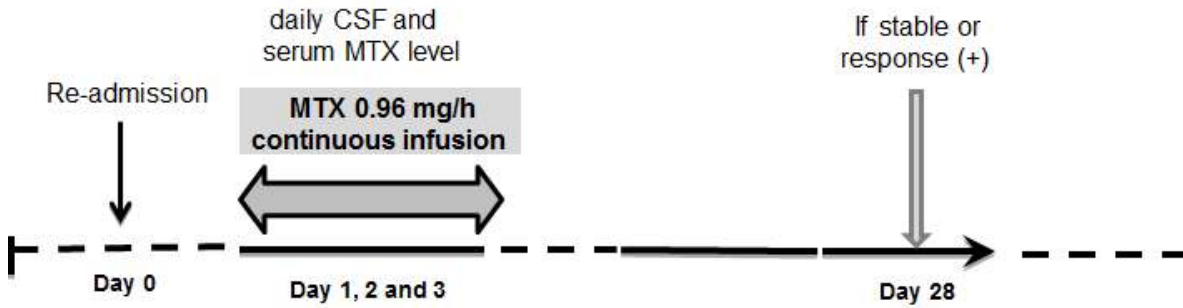
- 1) Day 0 에 환자의 LMC related symptom 을 평가한다 (별첨 표 1 참조)
- 2) VLP 시작 2시간전에 lumbar drainage 를 먼저 실시하여 constant CSF flow 확보함
- 3) Day 1~4 (72 시간)에 MTX 24 mg 를 artificial CSF(360cc)에 mix 해 15cc/hr 속도로 미리 설치된 두피 하 뇌실 내 저류장치 (subcutaneous intraventricular reservoir)를 통해 순환시킨다.
- 4) lumbar drainage rate 는 input 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 전신 상태에 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 evaluation 을 실시하며 2년 후까지 생존 추적조사를 실시한다.

[3] Treatment scheme

- Induction therapy



- Maintenance therapy



[4] 치료 효과 판정

1) Symptomatic response (ICP control rate) at day 14

- 3 grading system

2: within normal limit ($< 15 \text{ cm H}_2\text{O}$)

1: Increased and need intermittent aspiration ($15\text{-}30 \text{ cm H}_2\text{O}$)

0: Increased and need continuous drainage or shunt ($> 30 \text{ cm H}_2\text{O}$)

1점 이상의 차이가 있을 때 유효한 것으로 평가한다.

- 이전 임상 2상의 ICP control rate

Forty-five out of total 65 patients had increased ICP and 32 patients (71%) showed response after VLP chemotherapy, including 31 cases with normalization of ICP.

(A)

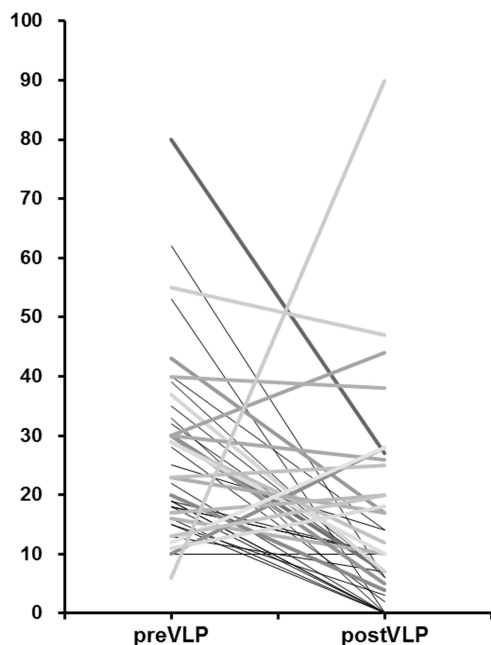


그림 3 Graph showing the distribution of individual patient's intracranial pressure (ICP, cmH_2O) before (left) and after (right) the ventriculolumbar perfusion chemotherapy with methotrexate. Different gray scales are nothing but for differentiating individual patients.

2) Short-term toxicity during VLP

- CTCAE v3.0 을 사용

이전의 임상 2상의 결과와 비교하기 위하여 같은 version 의 측정지표를 사용한다.

Side effects	Grade 3	Notes
Sleep disturbance	interfering with ADL	낮에도 잠을 못 잔 경우 (한 시간도 못잠)
Nausea/Vomiting	Inadequate oral caloric or fluid intake/ ≥6 episodes in 24 hrs;; IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs	
Confusion	Confusion or delirium interfering with ADL	Disorientation to person
Seizure	Sz's in which consciousness is altered ; poorly controlled sz, with breakthrough generalized sz's despite medical intervention	One brief generalized Sz는 grade 2
*Encephalopathy	Signs or symptoms interfering with ADL; hospitalization indicated	Altered mentality가 겹쳐있는 환자 판정곤란

*Symptoms of MTX-related encephalopathy are delirium, agitation, incoherent speech, tremor, nystagmus, seizure, etc

- 이전 임상 2상에서의 short-term toxicities

Table 3. Side effects related to VLP chemotherapy (n=65)

Side effects	Incidence (%)
Nausea/ vomiting	56 (86%)
Grade 1	15
Grade 2	40
Grade 3	1
Sleep disturbance	32 (49%)
Grade 1	26
Grade 2	6
Grade 3	-
Confusion	22 (34%)
Grade 1	7
Grade 2	11
Grade 3	4
Seizure	7 (11%)
Grade 2	6
Grade 3	1
CSF infection	2 (3%)

*Grade is based on CTCAE version 3.0 (see Methods section)

grade 3 이상의 severe toxicity는 5%미만이지만 nausea/ vomiting과 같은 constitutional side effect는 grade 1 & 2를 합하면 65%나 되었고 40%이상의 환자가 전혀 음식물 섭취를 하지 못하였다. 이외 에도 32%의 환자가 잠을 제대로 잘 수 없고 20%미만에서 encephalopathy를 경험하게 되어 환자의 compliance를 떨어트리고 일반화된 치료가 되는 데 장애요소가 되고 있다. 실제 이전 임상 2상의 탈락률은 9/65 (14%) 였다.

3) Overall survival at the last follow-up

- 이전 임상 2상에서는 65명의 환자 중 11명이 2회-9회의 반복 치료를 받았고 나머지 54명의 환자는 1회의 치료만을 받았으

며, 이 중 9명은 1회 치료를 마치지 못하고 중도 탈락하였다.

- 이번 연구 대상 44명은 모두 maintenance therapy를 실시하여 이전 임상 2상 자료와 비교 분석할 예정임.
- 이전 임상 2상의 overall survival

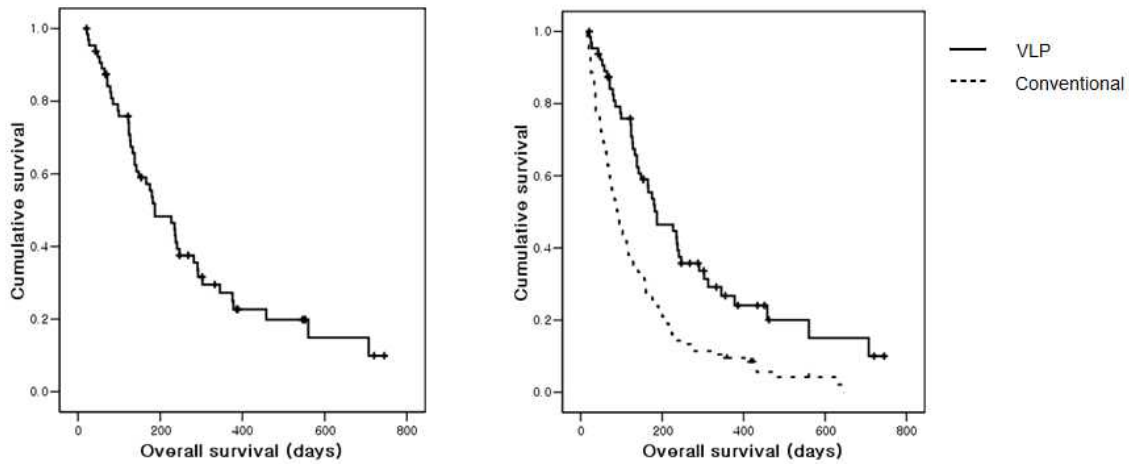
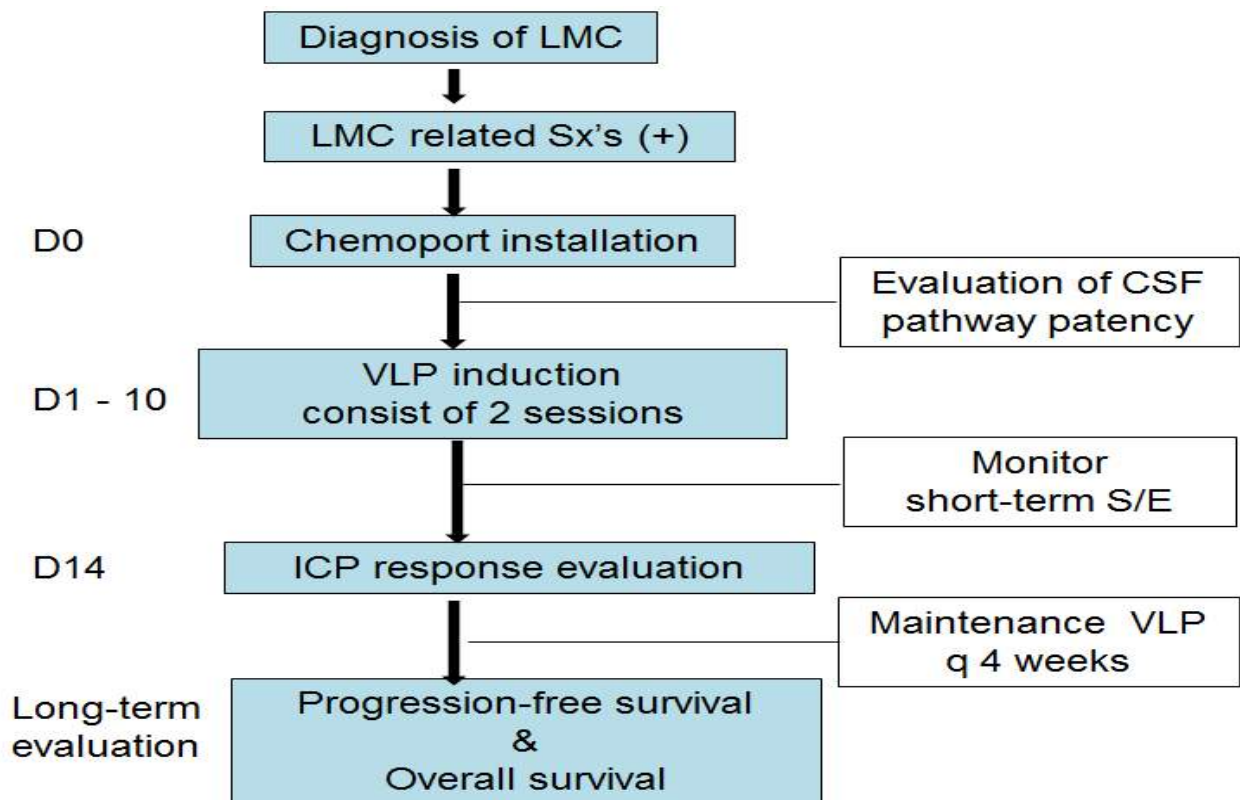


그림 5 (a) Kaplan-Meier overall survival curve of all 65 patients who were 'intention-to-treat' with VLP. The median survival time was 187 days. (b) Comparison of overall survival time of VLP-treated non-small cell lung cancer patients (n=51) versus conventional intraventricular chemotherapy-treated patients (n=105; data published in J Thorac Oncol, 2013²⁵).

5. 연구사업의 추진체계

[1] Study flow



[2] Two stage method

-이전 임상 2상 자료를 바탕으로 VLP 15 cc/h protocol에서 side effect가 줄어들어 patient compliance가 증가할 것으로 예상되나 ICP control rate가 줄어 들 가능성도 있으므로 2가지 측면 모두 검증이 필요하다.

- 일년에 enroll 가능한 임상 환자수는 20-30명 정도이므로 가능한 빠른 시간에 효과 판정을 위하여 1st stage (n=24)에 interim analysis를 실시한다.

6. 기대효과 및 활용방안

-연수막암종 치료의 표준 치료로서 VLP regimen 개발

VLP 치료는 그간 국-내외 학회를 통해서 발표되고 논문이 출판되었지만, 이전의 기술적 난이도에 대한 선입견이 있으며 continuous infusion과 같은 새로운 치료법이 있어 표준치료로 널리 사용되기에 어려움이 있다.

-VLP의 근본적 side effect인 오심/구토의 완화로 인한 VLP치료 적응 compliance 개선

앞서 서술한 바 severe grade 3 toxicity는 아니나 약 65%의 환자에서 오심/구토로 음식 섭취가 곤란하며 1/3의 환자에서 transeint하기는 하나 encephalopathy가 나타나는데 지난 임상 1상 및 2상을 통하여 관류속도와 관련이 있음을 밝혀내어 15 cc/h protocol을 개발하였으며 비공식적이거나 constitutional side effects가 현저히 줄어 연수막 암종증 환자들의 VLP치료 적응 compliance 개선될 것으로 기대된다.

-연수막 암종증 환자의 생존 기간 연장 및 삶의 질 향상

이전 임상 2상에서 비소세포성 폐암 (non-small cell lung cancer) 연수막 암종증 환자의 생존이 2배로 연장되었음이 확인 되었으며, 이번 임상 연구에서는 maintenance therapy를 추가하여 더욱 연장될 것으로 기대된다. 또한 이전 임상 2상에서 LMC related symptoms의 response rate가 향상된 것이 다시 한번 증명될 것으로 예상되며 QoL 지표를 추가할 예정이다.

Table 2. LMC-related symptoms at presentation and during the course of therapy, respectively along with response rate (n=65)

Symptoms and signs	At the start of therapy/ During the course of therapy	*Symptom response
Increased ICP (> 15 cm H2O)	41/ 4	32/45 (71%)
Altered mentality	19/ 2	7/21 (33%)
Cauda equina involvement	24/ 3	5/27 (19%)

*Refer detailed criteria for symptom response to the Methods section

○ 연구개발성과(등록·기탁 대상 연구개발성과에 대해 자세한 내용과 등록·기탁 번호를 기술)

- 논문게재 성과

게재연도: 2015-07-01

논문명: Recent Advancements of Treatment for Leptomeningeal Carcinomatosis

저자명: 곽호신:곽호신:이상현, 박원서, 신상훈, 유현, 이승훈

학술지명: Journal of Korean Neurosurgical Society

Vol.(No.): 58(1)

국내외 구분: 국내

SCI구분: SCI-E

- 보고서 원문(2015, 보고서 구분(중간))

과제명	(국문)연수막암종증에 대한 methotrexate 뇌실-요부관류요법에서 뇌척수액 순환속도가 20cc/hr에 비해 15cc/hr의 유효성을 보이기 위한 임상 2상 연구		
과제책임자	소속	직위(급)	성명
총괄	특수암센터	센터장	유 현
1세부			
2세부			
3세부			
총연구기간	2015. 03. 01. ~ 2015. 12. 31.		
당해년도 연구비 집행현황 ('년. 월 일 현재, 단위 : 천원)	예산액	집행액	집행률(%)
	30,000	15,847	53

◆ 연구진척현황

연번	2015년도 연구목표(또는 최종연구목표)	달성여부	달성도(%)	비고
1	연수막암종증 환자 중 이전의 VLP 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 통계 분석에 필요한 환자수를 확보함.	0	22	연말까지 70% 목표 달성 예정
2				
3				
4				
5				

※ 기타 :

◆ 연구성과

- 정량적 성과(논문 및 특허)

- 기타정성적 성과

◆ 연구수행관련 애로사항 및 건의사항

본 연구 1차목적 항암치료법의 임상반응율을 구하기 위해서는 뇌압이 높은대상자가 필요합니다. 폐암, 유방암에서 상기대상자 있으시다면, 뇌실요부관류치료의 대상이 되므로 참여할 수 있도록 해주시길 바랍니다.

○ 기관의 전략체계와 연계하여 기술

○ 연구결과

- 기술적 성과 : 기술수준 및 기술개발성과, 연구실적물 등을 구체적으로 기술

본 연구는 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 임상반응율 (clinical response rate) 구하고, 부작용을 관찰하기위해 계획되었다.

연구자 들은 본 연구 시행 전에 이미 1,2상 임상시험을 통해 뇌실요부 관류치료의 IICP 호전률을 통해 임상반응률을 구하였고 아래와 같은 결과를 관찰하였다.

- 1상 IICP response: 74%(IICP 19명 중 14명)
- 2상 IICP response: 71%(총 65명 IICP 45명 중 32명)

또한, 연구자들은 VLP항암요법을 표준치료화 하기 위한 준비 작업으로, 이전 임상 1,2상에서 관찰되었던 두통, 오심 및 구토, 불면증, 정신적 혼란 등의 부작용이 grade 3의 severe toxicity는 아니라고 grade 1 & 2가 65%의 환자에게 발생하는

것을 줄일 필요가 있다고 판단하였으며, 경험상 순환속도(perfusion rate)를 줄일 때 일부 환자에서 이러한 부작용이 현저히 줄어드는 것을 관찰하였다. 따라서 VLP순환속도를 15cc/hr로 줄여 부작용을 감소시키면서도 동일 한 치료효과를 보이는지 알아보고자 이 연구를 디자인 하였다.

현재 등록된 29명 중 22명에서 IICP 증상이 있었고, 22명 중에 15명이 호전되었고, 이에따른 IICP호전률은 68% 이다. 다만 22명 중에 전원 및 질병의 진행에 의한 사망한 2명은 ICP 측정 불가하므로 객관적 증거가 있는 20명 중에 15명의 IICP호전률은 75% 이다. 또한 뇌실요부관류치료법의 1~2차를 모두 마친 대상자들의 경우에는, 17명 중 14명이 호전되었고, 이에따른 IICP호전률은 82% 이다. 그리고 이 중에서 전원으로 ICP 측정 불가한 환자 1명을 제외하면, 16명 중 14명의 호전을 보였고, IICP호전률은 88% 이다.

본 임상시험은 2상의 IICP 호전률의 통계분석으로, 본 임상시험 1단계에서 IICP 증상이 있는 24명 중 임상반응률이 60%도 되지 않을 경우 종료하기로 하였으나, 현재 반응률로 보았을 때 임상시험을 지속할 필요성이 있다고 판단하였습니다.

그리고 부작용 부분에서 기존 2상 대비 아래와 같은 호전률을 보였습니다.

<VLP phase 2 20cc/hr VS 15cc/hr>

Side effects	20cc/hr(임상 2상)	15cc/hr(현재 임상시험)
	Incidence (%) (N=65)	Incidence (%) (N=29)
Nausea/ vomiting	56 (86 %)	21 (72 %)
Grade 1	15 (23 %)	8 (28 %)
Grade 2	40 (62 %)	11 (38 %)
Grade 3	1 (2 %)	2 (7 %)
Sleep disturbance	32 (49 %)	9 (31 %)
Grade 1	26 (40 %)	6 (21 %)
Grade 2	6 (9 %)	3 (10 %)
Grade 3	-	-
Confusion	22 (34 %)	6 (21 %)
Grade 1	7 (11 %)	5 (17 %)
Grade 2	11 (17 %)	-
Grade 3	4 (6 %)	1 (3 %)
Seizure	7 (11 %)	1 (3 %)
Grade 2	6 (9 %)	1 (3 %)
Grade 3	1 (2 %)	-

4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

4-1. 목표달성도

- 기존 당해연도의 세부연구목표로 잡았던 VLP 15 cc/h protocol의 ICP control rate 관찰하여 1st stage (n=24)분석은 현재 22명을 등재하였으므로 연말까지 100% 달성가능할 것으로 생각됩니다. 평가의 척도인 '최소한 60%의 ICP control rate를 보여야 한다 (14/24 명)' 또한 현재 IICP 호전환자 명수가 15명으로 달성이 가능할 것으로 생각됩니다. 두 번째 세부연구목표인 VLP 15cc/hr protocol의 side effects 관찰 및 기록은 VLP phase 2 20cc/hr의 평가 척도인 CTCAE v3.0으로 기록하였으며, grade 1-2에 해당하는 것도 평가하여야 하였고 위에 'VLP phase 2 20cc/hr VS 15cc/hr' 분석표와 같은 호전률을 보였습니다.

이에 기존 당해연도 성과목표는 100% 달성한 것으로 판단됩니다.

4-2. 관련분야 기여도

- 난치 말기암 상태인 연수막 암종증에 대한 뇌실 -요부 관류 요법 기술은 국내에서는 유일하게 국립암센터에서 개발하여 시행되고 있으며 타기관에서는 기술을 보유하고 있지 않음. 이에 대한 신 치료기술을 개발하여 표준 치료법으로 인정 받아 말기 암환자에게 도움을 주고 국립암센터의 위상을 높일 수 있음
- 뇌실내 약물전달 포트를 개발하여 기술이전 및 제품화를 완료하여 환자에게 도움을 주고 의료 산업에 기여함.

5. 연구결과의 활용계획

- 현재로서는 치료법이 없는 연수막 암종증 환자에 대해 뇌실-요부 관류 항암요법 (ventriculo-lumbar perfusion chemotherapy, VLP)을 이용하여 임상2상 시험으로 치료 효과를 입증하여 3상 임상시험으로 진입할 수 있도록 함.
- 뇌실 약물 전달 포트 (V-port) 개발 완료 및 기술 이전으로 국내 의료 산업의 활성화 와 환자들에게 실질적인 도움을 줄 수 있도록 함.

6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

- N/A

7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문 /특허 /기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관명	역할	논문게재지/ 특허등록국 가	Impact Factor	논문게재일 /특허등록일	사사여부 (단독사사 또는 중복사사)	특기사항 (SCI여부/인 용횟수 등)
1	논문	Development of Indocyanine Green and 5-Aminolevulinic Acid Detection System for Surgical Microscope	국립암센터	공동저자	대한의용생체공학회		2015.02.02		
2	논문	Population-Based Incidence and Survival for Primary Central Nervous System Lymphoma in Korea, 1999-2009	국립암센터	책임저자	Cancer Research and Treatment	3.318	2015.02.12		SCI-E
3	논문	Radiation-induced autophagy contributes to cell death and induces apoptosis partly in malignant glioma cells.	국립암센터	공동저자	Cancer research and treatment	3.318	2015.04.01		SCI-E
4	논문	Incidence of Primary Spinal Cord, Spinal Meninges, and Cauda Equina Tumors in Korea, 2006-2010	국립암센터	책임저자	Cancer research and treatment	3.318	2015.04.01		SCI-E
5	논문	Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Expression Induced by EGFRvIII Promotes Self-renewal and Tumor Progression of Glioma Stem	국립암센터	공동저자	PLoS biology	9.343	2015.05.20		SCI

		Cells							
6	논문	Recent Advancements of Treatment for Leptomeningeal Carcinomatosis	국립암센 터	공동저 자	Journal of Korean Neurosurgi cal Society	0.636	2015.07.01		SCI-E
7	논문	Acute intracranial bleeding and recurrence after bur hole craniostomy for chronic subdural hematoma	국립암센 터	책임저 자	Journal of neurosurge ry	3.737	2015.07.01		SCI
8	논문	DEAD-box RNA helicase DDX23 modulates glioma malignancy via elevating miR-21 biogenesis	국립암센 터	공동저 자	Brain	9.196	2015.09.01		SCI
9	기타	Brain Tumor Resaerch and Treatment	국립암센 터	편집위 원장	Brain Tumor Resaerch and Treatment		2012.09~현 재		

8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야
	성명	과학 기술인등록 번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	과제참여 기간
	국립암센터 유 헌					

9. 기타사항

○

10. 참고문헌

- 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.

<별첨작성 양식>

[별첨]

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	1510640-1		
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	02100		과제구분	단위	
사업명	기관고유연구사업			주관	
총괄과제	연수막암종증에 대한 methotrexate 뇌실-요부관류요법에서 뇌척수액 순환속도가 20cc/hr에 비해 15cc/hr의 유효성을 보이기 위한 임상 2상 연구		총괄책임자	유 헌	
과제명	연수막암종증에 대한 methotrexate 뇌실-요부관류요법에서 뇌척수액 순환속도가 20cc/hr에 비해 15cc/hr의 유효성을 보이기 위한 임상 2상 연구		과제유형	개발	
연구기관	국립암센터		연구책임자	유 헌	
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2015.03~12	30,000		30,000
	2차년도				
	3차년도				
	계	2015.03~12	30,000		30,000
참여기업					
상대국		상대국연구기관			

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2015.10.23

3. 평가자(과제책임자) : 유 헌

소속	직위	성명
특수암센터	센터장	유 헌

4. 평가자(과제책임자) 확인 : 유 헌

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

확 약	
-----	--

I. 연구개발실적

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

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

현재까지 등재된 뇌압상승 증상이 있던 22명 중에 15명이 호전되어 Intent to Treat로 보았을 때 68%의 증상 호전률을 보였음. 치료 프로토콜을 완료한 환자 17명 중 14명이 호전되어 82%의 증상 호전률을 보였음. 오심, 구토, 불면증, 정신전 혼돈 등의 부작용 빈도도 20 cc/h의 관류 속도에서 보다 적었음. 본 pilot study 결과 15cc/h의 관류 속도가 임상 반응률은 열등하지 않으면서 부작용은 적은 것으로 생각되어 2단계로 임상시험을 지속할 필요성이 있음.

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

현재로서는 아직 치료 방법이 없는 말기 암상태인 뇌연수막암종증 환자에게 희망을 줄수 있는 신치료법을 개발할 가능성이 높아 보임.

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

연수막암종증 환자에 대한 신치료법을 개발하고 뇌실내 약물 주입 포트를 개발

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

모험과제로 짧은 연구 기간 동안 목표에 근접한 결과를 달성함

5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

<정량적 성과¹⁾>

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
SCI 논문 편수	6/1	100
IF 합	15.948/3	100
기타 성과		

1) 총연구기간 내 목표연구성과로 기 제출한 값

<정성적 성과>

- V-Port 기술이전(인성메디칼): 현재 식약처허가 획득 예정
- <특허>

번호	주발명자성명	발명 명칭	출원(등록)국	특허출원 (등록)번호	특허출원 (등록)년월
1	유 현 외 5인	약물주입포트	국내 (등록)	10-2011-0000795	2009.6.29
2	이승훈 외 5인	두개골 이식형 약물 주입 포트	국내 (등록)	2013-0119724	2013.10.08

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
VLP 15 cc/h protocol의 ICP control rate 관찰하여 1 st stage (n=24)분석	50	100	현재 22명을 등재하였으므로 연말까지 100% 달성가능할 것으로 생각합니다. 평가의 척도인 '최소한 60%의 ICP control rate를 보여야 한다 (14/24 명)' 또한 현재 ICP 호전 환자 명수가 15명으로 달성이 가능할 것으로 생각합니다.
VLP 15 cc/h protocol의 side effects 관찰 및 기록	25	100	VLP phase 2 20cc/hr의 평가 척도인 CTCAE v3.0으로 기록하였으며, grade 1-2에 해당하는 것도 평가하여야 하였고 위에 'VLP phase 2 20cc/hr VS 15cc/hr' 분석표와 같은 호전률을 보였습니다.(최종보고서 p14 하단 참조)
합계	75점	100	

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

현재 등록된 29명 중 22명에서 IICP 증상이 있었고, 22명 중에 15명이 호전되었고, 이에따른 IICP호전률은 68% 이다. 다만 22명 중에 전원 및 질병의 진행에 의한 사망한 2명은 ICP 측정 불가하므로 객관적 증거가 있는 20명 중에 15명의 IICP호전률은 75% 이다. 또한 뇌실요부관류치료법의 1~2차를 모두 마친 대상자들의 경우에는, 17명 중 14명이 호전되었고, 이에따른 IICP호전률은 82% 이다. 그리고 이 중에서 전원으로 ICP 측정 불가한 환자 1명을 제외하면, 16명 중 14명의 호전을 보였고, IICP호전률은 88% 이다.

그리고 부작용 부분에서 기존 2상 대비 아래와 같은 호전률을 보였습니다.

<VLP phase 2 20cc/hr VS 15cc/hr>

Side effects	20cc/hr(임상 2상)	15cc/hr(현재 임상시험)
	Incidence (%) (N=65)	Incidence (%) (N=29)
Nausea/ vomiting	56 (86 %)	21 (72 %)
Grade 1	15 (23 %)	8 (28 %)
Grade 2	40 (62 %)	11 (38 %)
Grade 3	1 (2 %)	2 (7 %)
Sleep disturbance	32 (49 %)	9 (31 %)
Grade 1	26 (40 %)	6 (21 %)
Grade 2	6 (9 %)	3 (10 %)
Grade 3	-	-
Confusion	22 (34 %)	6 (21 %)
Grade 1	7 (11 %)	5 (17 %)
Grade 2	11 (17 %)	-
Grade 3	4 (6 %)	1 (3 %)
Seizure	7 (11 %)	1 (3 %)
Grade 2	6 (9 %)	1 (3 %)
Grade 3	1 (2 %)	-

본 임상시험은 2상의 IICP 호전률의 통계분석으로, 본 임상시험 1단계에서 IICP 증상이 있는 24명 중 임상반응률이 60%도 되지 않을 경우 종료하기로 하였으나, 현재 반응률로 보았을 때 임상시험을 지속할 필요성이 있다고 판단하였습니다.

2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

연수막 암종증은 모든 암의 경과중 말기에 나타나는 현상으로 암환자의 수가 늘고 생존기간이 증가하면서 연수막 암종증도 늘어나고 있는 추세임. 특별한 치료법이 없는 이런 환자들의 심한 증상을 경감시키고 삶의 질을 향상시키며 나아가, 생존기간도 증가 시킬 수 있는 좋은 연구로 생각되며 환자 등재속도가 다소 느린 편이기는 하나 반드시 지속되어야 할 연구로 생각됨.

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

15cc/h 의 perfusion rate에서 치료 효과의 non-inferiority를 입증하고 향후 3상 임상시험으로 진입할 예정임. 동시에 뇌실내 약물 전달 포트를 개발 완료 하여 실질적으로 환자에게 도움을 줄 수 있을 것으로 생각됨.

치료법이 없는 연수막 암종증 환자에 대해 전세계에서 진행되는 유일한 임상 시험으로 전세계적으로 파급 효과가 매우 클 것으로 생각됨.

IV. 보안성 검토

o 연구책임자의 보안성 검토의견, 연구기관 자체의 보안성 검토결과를 기재함

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

1. 연구책임자의 의견

--

2. 연구기관 자체의 검토결과

--