

기관고유연구사업 최종보고서

편집순서 1 : 겉표지 (앞면)

(과제번호 :1110150-1)

연수막암종증 환자에서 methotrexate 뇌실-요부관류
항암치료법: 임상 제2상

Methotrexate Ventriculo-lumbar perfusion chemotherapy
for Leptomeningeal carcinomatosis: phase 2 study

과제책임자 : 유 현

국 립 암 셴 터

편집순서 1 : 겉표지 (측면, 뒷면)

(뒷면)

(측면)

<div data-bbox="252 1140 1123 1704" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 최종보고서입니다. 2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다. <p style="text-align: center;">(14 pont, 고딕체)</p> </div>	<p>↑ 5cm ↓</p> <p>과 제 명</p> <p>국 립 암 센 터</p> <p>↑ 3cm ↓</p>
<p>↑ 6cm ↓</p>	

편집순서 2 : 제출문

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “연수막암종증 환자에서 methotrexate 뇌실-요부관류 항암치료법: 임상 제2상” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2012. 11. 14

국립암센터

과 제 책 임 자 : 유 현 (인)

연 구 원 : 광 호 신 (인)

” : 신 상 훈 (인)

” : 이 승 훈 (인)

연 구 원 : 김 흥 태 (인)

” : 이 진 수 (인)

” : 한 지 연 (인)

연 구 원 : 윤 탁 (인)

” : 노 정 실 (인)

” : 이 근 석 (인)

편집순서 3 : 목차

목 차

< 요약 문 >

(한글)

(영문)

- 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.....)

편집순서 4 : 요약문 (한글)

< 요약 문 >

연구분야(코드)	과제번호 1110150-1		
과제명	연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실-요부관류 항암 치료법: 임상 제2상		
연구기간/연구비 (천원)	합계	년 월 일 ~ 년 월 일	880,000
	1차년도	2011년 1월 1일 ~ 2011년 12월 31일	400,000
	2차년도	2012년 1월 1일 ~ 2012년 12월 31일	480,000
과제책임자	성명	유 헌	
	소속	뇌척수종양 클리닉/ 특수암연구과	
색인단어	국문	연수막 암종증, 뇌실-요부 관류, 폐암, 유방암	
	영문	Leptomeningeal seeding, carcinomatous meningitis, ventriculolumbar perfusion, lung cancer, breast cancer	

◆ 연구목표

<최종목표>

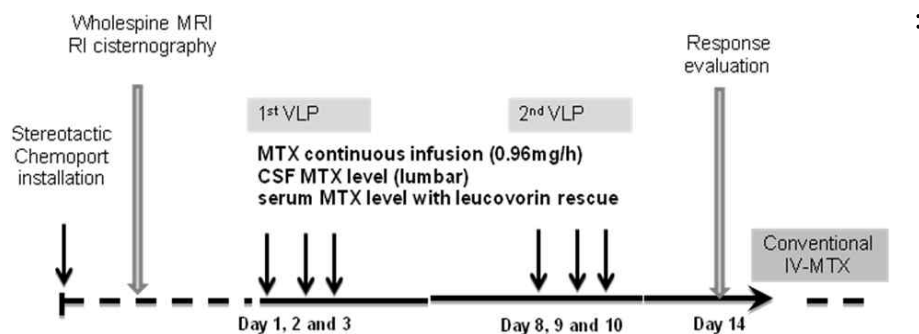
- Primary objectives: 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 임상반응율 (clinical response rate)를 구한다.
- Secondary objectives: 연수막 암종증 환자에서 Methotrexate 뇌실요부관류 항암치료법의 생존율 (survival rate)을 관찰한다

<당해년도 목표>

1. 45명의 환자를 등록한다
2. 최종 결과 분석

◆ 연구내용 및 방법

-Study design



-Treatment Plan :

- 1) Day 0에 환자의 LMC related symptom을 평가한다 (별첨 표 1 참조)
- 2) VLP 시작 2시간전에 lumbar drainage를 먼저 실시하여 constant CSF flow확보함
- 3) Day 1~4 (72시간)에 MTX 24 mg mixed in 480 ml of artificial CSF를 미리 설치된 두피 하 뇌실 내 저류장치 (subcutaneous intraventricular reservoir)를 통해 20ml/h 속도로 (1.0mg/h) 관류를 시행하며 lumbar drainage rate는 input보다 같거나 많게 (0~5cc per hour) 조정한다
- 4) 임상 제 1상에서 관찰되었던 부작용을 관찰한다 (별첨 2 참조)
- 5) Day 8~11에 2ndsession of VLP를 실시하고 day 14에 symptomatic response를 evaluation한다.

- 6) 환자는 conventional intraventricular MTX injection으로 maintenance therapy (환자의 tolerance에 따라 주 1~2회)를 cytology conversion (3회 연속 negative)될 때까지 시행하나 환자의 전신상태에 따라 항암치료를 시행하는 경우 생략할 수 있다.
- 7) 치료 전 증상이 VLP chemotherapy 로 호전되었다가 다시 악화되는 경우 Day 28에 다시 치료할 수 있다.
- 8) 치료 후 3개월째 long-term evaluation을 실시하며 2년 후까지 생존 추적조사를 실시한다.

-Statistical Consideration :

- 1) 증상 반응(symptomatic response)를 대조군 (historical data)와 비교.
- 2) Symptomatic response를 보인 환자군의 progression-free survival은 생존곡선법을 적용
- 3) 전체 환자군의 생존곡선을 구하고 위험인자별 유의성은 Log rank법으로 검증함.

-Patient Evaluation :

- 1) Symptomatic response at day 15
- 2) Progression-free survival and long-term toxicity (every 3 months)
- 3) QoL 평가 (every 3 months)
- 3) Overall survival at the last follow-up

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
SCI 논문 편수	2/1	200
IF 합	2.13+2.005/4	102%
기타 성과	해외학회발표	1

1) 총연구기간내 목표 연구성과로 기 제출한 값

-정성적 성과

- 현재 특별한 치료법이 없는 연수막 암종증 환자에서 뇌실-요추부 관류 항암치료법의 효능평가

**◆ 참여연구원
(최종연도 참여인원)**

성

명

곽호신, 이승훈, 윤탁, 한지연, 김홍태, 이진수, 노정실, 신상훈, 이지혜 (연구간호사)

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

편집순서 5 : 요약문 (영문)

Project Summary

Title of Project	Methotrexate Ventriculo-lumbar perfusion chemotherapy for Leptomeningeal carcinomatosis: phase 2 study
Key Words	Leptomeningeal seeding, carcinomatous meningitis, ventriculolumbar perfusion, lung cancer, breast cancer
Project Leader	Heon Yoo
Associated Company	
<p>Objectives: To evaluate the efficacy of Methotrexate (MTX) ventriculolumbar perfusion (VLP) chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis (LMC) in terms of symptomatic response in this phase 2 study.</p> <p>Methods: Continuous infusion of MTX premixed in artificial CSF was given for 3 consecutive days Two session of 3 days continuous infusion, separated 3 days apart, consist one cycle of VLP and the VLP can be repeated at every 4 weeks. The rate of perfusion (20 ml/h) and daily dose of MTX (24 mg) was brought from phase 1 study. All patients had positive CSF cytology and LMC-related symptoms, which were targeted for treatment response. Overall survival and long-term (3 months) toxicity were obtained as secondary end point.</p> <p>Results: Seventy-one cycles of VLP was tried in 52 patients (mean 1.37 cycles). Seven patients failed to complete a VLP cycle due to systemic deterioration or progression of altered mentality. Increased intracranial pressure (IICP) was detected in 36 patients and IICP was normalized after VLP chemotherapy in 26 patients (72%). Altered mentality was presenting symptoms in 16 patients and 8 patients showed improvement (50%). Cauda equine syndrome was LMC-related symptoms in another 16 patients and only 4 patients (25%) had improvement of their symptoms. Median overall survival was 249 days and one-year survival rate was 34%.</p> <p>Conclusions: The MTX VLP chemotherapy showed improved symptomatic response in LMC patients and also prolonged overall survival with acceptable toxicities.</p>	

편집순서 6 : 연구결과

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

(1) 최종목표 :

- Primary objectives: 연수막 암종증 환자에서 MTX 뇌실-요부관류 항암치료법의 임상 반응을 (clinical response rate)를 구한다
- Secondary objectives: 연수막 암종증 환자에서 MTX 뇌실-요부관류 항암치료법의 생존율 (survival rate) 을 관찰한다.
- Tertiary objectives: MTX VLP 항암 치료법으로 증상 반응을 보인 환자들의 progression-free survival을 구하고 MTX VLP 항암 치료법의 지연성 신경병증 (delayed neurotoxicities) 유병율을 구한다. 또한, 치료 전후의 환자의 QoL을 평가한다.

2. 연구의 내용 및 결과

[1] Clinial response rate

1. Increased intracranial pressure

- 3 grading system; 1) within normal limit (< 15 cm H2O), no need for intervention
- 2) Increased and need intermittent aspiration
- 3) Increased and need continuous drainage or shunt

- 위의 판정기준에 의하여 VLP 치료 시작 전 및 치료 중에 모두 36명의 환자에서 increased ICP가 있었으며 이중 26명의 환자에서 뇌압이 정상화되어 치료 반응율은 72%였다.

2. Altered mentality

- 3 grading system:1) normal
- 2) communicable but inappropriate response
- 3) unable to communicate

- 위의 판정기준에 의하여 VLP 치료 시작 전 및 치료 중에 모두 16명의 환자에서 altered mentality가 있었으며 이중 8명의 환자에서 증상이 호전되어 치료 반응율은 50%였다.

3. Cauda equina syndrome

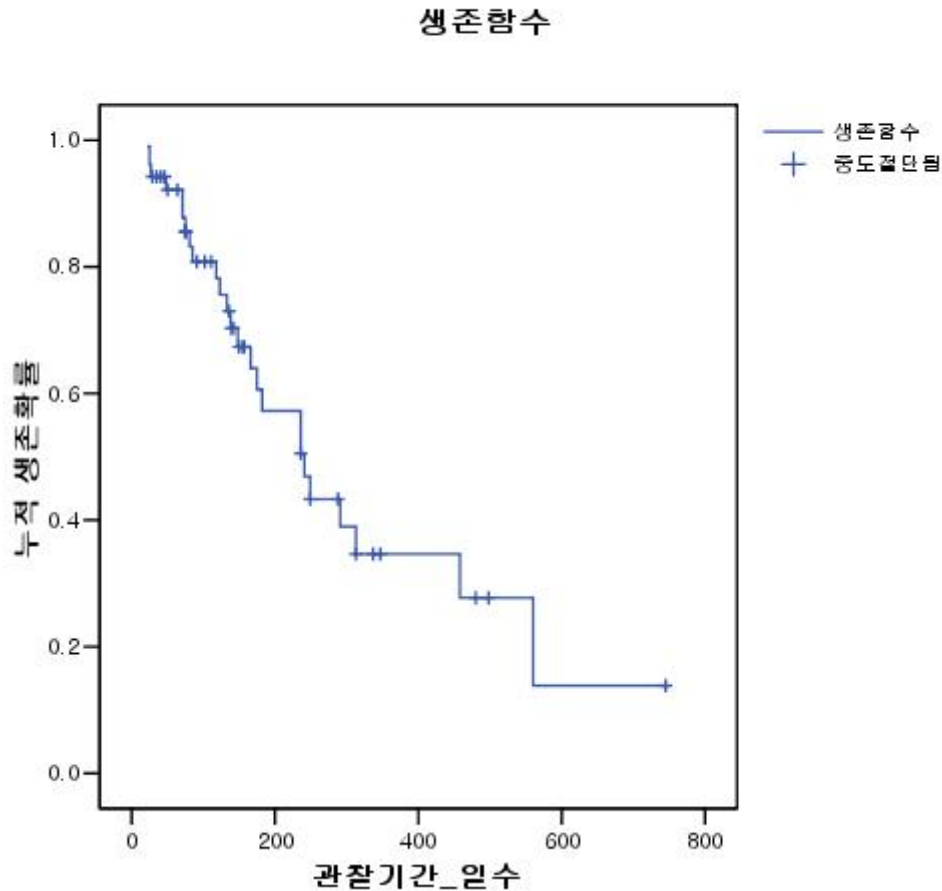
- 3 grading system으로 3가지 symptom group에서 1점 이상의 변화를 improved or worsen 으로 평가하고 총점을 기준으로 평가한다. motor weakness는 ambulatory면 normal로 간주하며 complete loss of motor power를 0점으로 한다. Bladder control은 indwelling catheter가 필요할 경우 complete loss, intermittent catheterization or diaper는 incomplete loss로 한다.

- 위의 판정기준에 의하여 VLP 치료 시작 전 및 치료 중에 모두 16명의 환자에서 cauda equina

syndrome이 있었으며 이중 4명의 환자에서 증상이 호전되어 치료 반응율은 25%였다.

[2] Overall survival rate

VLP 치료를 완결한 것과 상관 없이, 총 51명의 등재환자에서 (intention-to-treat) 최초 LMC 진단일로부터 관찰된 시점까지의 생존 여부로 구하였다.



- median overall survival은 249일 (8.2 개월)이었으며, 6-months survival rate = 57%, one-year survival rate=34%로 향상 되었다.

[3] Delayed neurotoxicity

- 3개월 후 K-mini-mental status examination (K-MMSE)가 추적된 17명의 환자 중 3점 이상 감소하였던 3명의 환자는 모두 LMC progression을 동반하고 있어 정확한 평가가 어려웠다.

나머지 14명의 환자 중 3명에서는 3점 이상 향상되었고 11명의 환자는 거의 변화가 없었다.

- Disease progression이 없는 상태에서 MMSE의 감소를 보인 환자는 없었다.

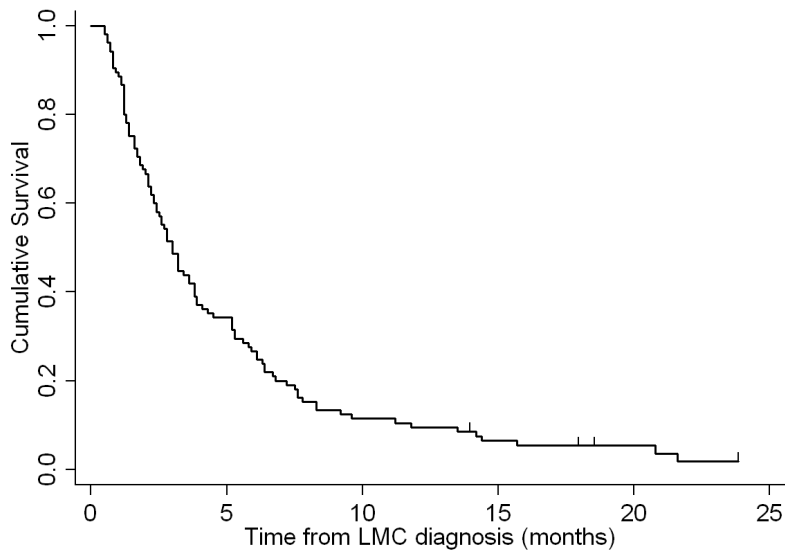
3. 연구결과 고찰 및 결론

○ 국내·외 관련분야의 기술개발 현황과 연구결과가 국내·외 기술개발 분야에서 차지하는 위

치 등을 기술

○ 연구결과 해석 및 다른 결과와의 비교분석 등에 대해 고찰하고 결론을 서술함

- 연수막 암종증에서 intraventricular chemotherapy의 치료 성적은 문헌에서도 찾아보기 힘들는데 그 이유는 LMC환자를 치료한 숫자가 적어 다양한 치료 방법의 환자를 묶어서 보고하기 때문이다.
- 연수막 암종증에서 treatment response를 보고한 문헌 도 드물며, response evaluatin에 대한 객관적인 기준이 부족하기 때문에 몇 몇 보고도 서로 비교를 하기가 힘들다.
- 이에 연구자는 본원 환자에서 우선 후향적 성적분석을 하여 기존의 고식적인 intraventricular chemotherapy의 성적과 비교하고자 하였다.
- 폐암에서 유래한 연수막 암종증 환자 중 고식적 intraventricular chemotherapy의 성적을 분석하였을 때 median overall survival은 3.0 개월 (range 0.5-21.5)였다 (그림 2)



- 동일 환자집단에서 symptom response rate는 increased ICP의 경우 29%, altered mentality는 18%, cauda equina syndrome은 15%였다 (Table 1).

Table 1. LMC-related symptoms, increased ICP and CSF cytology at presentation and during the course of therapy, respectively along with total response rate ($n=105$)

Symptoms and signs	At the start of therapy/ During the course of therapy	Symptom improvement
Headache with nausea/vomiting	81/ 84	34 (42%)
Altered mentality	38/ 67	7 (18%)
Cauda equina involvement	13/ 27	2 (15%)
Cranial neuropathy	16/ 20	2 (13%)
Increased ICP (> 15 cm H ₂ O)	54/ 69	20 (*29%)
CSF cytology (atypical or positive)	101/103	*26 (25%)

- 이와 같은 결과를 2차 통계 분석중이며 apparent하게 비교시 평균 생존기간이 3.0개월에서 8.2개월로 향상되었다.
- 증상 반응율은 increased ICP가 29%에서 72%로, altered mentality가 18%에서 50%로, cauda equina syndrome은 15%에서 25%로 향상되었다.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(I.F.)	Year; Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾
Chemoport with a non-collapsible chamber as a replacement for an Ommaya reservoir in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis	유현 (공동)	Acta Neurochirurgica (1.329)	2011 Oct;153(10):1971-8;	국외 SCI	NCCCTS-09-387
Ventriculolumbar Perfusion Chemotherapy for the Treatment of Leptomeningeal Carcinomatosis: A Phase I Study With Pharmacokinetic Data	유현 (공동)	Am J Clin Oncol. (2.18)	2012 Online:Published	국외 SCI	NCCCTS-09-387

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	특허명	출원인	출원국	출원번호
발명특허	고온종양치료기	이승훈 외 4인	국내(등록)	10-2006-0042451
발명특허	고온종양치료기	이승훈 외 4인	미국,일본, 유럽	미국11-789059, 유럽 07-008688.9, 일본 2007-124448

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

라. 저서

저서명	저자	발행기관(발행국, 도시)	쪽수	Chapter 제목, 쪽수

				(공저일 경우)
전립선암 100문 100답		국립암센터(한국, 일산)		
뇌종양 100문 100답		국립암센터(한국, 일산)		

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

바. 기타연구성과

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
	1차년도	환자 등록 (25명)	26명 등록	100	100
		중간 자료 분석	Interim analysis 실시		
	2차년도	환자 등록 (30명)	25명 등록	90	90
		자료 분석 및 논문작성 준비	임상시험 종료 후 분석중		
	3차년도				

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
환자 등록 (46명)	전체 51명 등록 중 유효평가 환자 44명으로 96%달성
자료 분석 및 논문 작성준비	11월 2일 임상시험 마감하여 분석 중으로 90%달성

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	1	Cancer_ACS (IF=5.18)
산업재산권 등록		특허 등록 예상 국가, 예상 특허명 등
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

- 고형암의 연수막 암종증 (leptomeningeal carcinomatosis: LMC)은 진단 후 평균 생존기간이 2개월로 현재까지 표준치료법이 없는 난치성 질환이다. 척수강 내 항암제를 직접 주입하는 Intra-CSF chemotherapy가 그간 시도되어 왔지만 기대여명을 4-9개월 정도로 marginal한 benefit을 보였을 뿐 아니라 systemic chemotherapy에 비하여 지연성 신경병증 (delayed neurotoxicity)의 발생이 보고되는 등 아직도 그 효능에 의문이 제기되고 있다.
- 연수막 암종증 환자의 반수 이상에서 방사선 동위원소를 이용한 CSF flow study에서 이상이 발견되는데 이는 임상에서 진단되는 수두증의 incidence보다 높다. 이러한 환자는 치료 중 두개강 내압 (intracranial pressure: ICP)의 상승으로 치료가 어려워지고 예후가 불량한 지표로 지목되고 있다. 또한 이러한 CSF flow의 disturbance는 척수강 또는 뇌실내로 주입된 항암제의 지주막하 공간으로의 정상적인 분포를 저하되어 치료효율이 떨어지고, 주입된 항암제의 뇌실-뇌실질간 약물 농도 (trans-ependymal concentration gradient)로 인한 뇌실질 내로의 침투가 지연성 신경병증을 일으키는 원인으로 지목되고 있다.
- 저자들은 그간 published literatures review를 통하여 뇌실-요부 관류 (ventriculolumbar perfusion: VLP) 항암 요법이 다음과 같은 장점을 가지고 있다고 판단하였다. 1) 유효한 약물 농도를 장시간 동안 지주막하 공간에 유지할 수 있고, 2) 뇌척수액 분포가 비정상적인 상황에서 고른 약물 분포를 얻을 수 있고 3) 강제적인 뇌척수액 관류를 통하여 약물의 clearance를 향상시켜 부작용을 줄이면서 암세포자체를 세척-제거하는 효과가 있다. 하지만 기존의 Nakagawa 등 (1996)이 사용하였던 뇌실-요추 관류요법은 그 독성이 심하여 더 이상의 연구가 중단되었는데 당시 저자들은 뇌척수액 내의 MTX 농도를 측정하지 않았을 뿐더러 관류 속도에 따른 부작용을 고려하지 않았다.
- 이에 연구자들은 2009년 뇌실-요추 관류 MTX 항암 치료법 임상 제1상을 시행하여 뇌실-요부 관류 속도 20 ml per hour와 daily MTX dose 24 mg이 maximum tolerable dose (MTD)임을 확인하였으며 지속 점적 요법 (continuous infusion method) 로 안정적인 약물 분포를 얻을 수 있었다. 따라서 이번 임상 제 2상 연구에서는 뇌실-요부 관류속도 20 ml/ hour, daily MTX dose of 24 mg at continuous infusion method로 뇌실-요부 관류 MTX 항암요법의 치료 효능을 알아보고자 한다.
- 연구자들은 뇌실-요부 관류법을 100례이상 치험하면서 constant한 pharmacokinetic data를 축적하였으며 이를 바탕으로 좀 더 다양한 약물의 치료가 가능할 것으로 예측됨. 즉, 어떤 약물을 어떤 농도와 속도로 주입시 예상되는 CSF concentration을 구할 수 있게 되었음. 이는 독보적인 것으로 VLP가 관류를 통하여 toxicity 발생시 빠른 속도로 주입약물을 씻어낼 수 있는 장점까지 합하면 다양한 약물 주입이 가능해 진다.

6. 참고문헌

○ 보고서 작성시 인용된 모든 참고문헌을 열거

7. 첨부서류

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 Yoo ·
Jin Soo Lee · Seung Hoon Lee

Received: 1 May 2011 / Accepted: 12 July 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract

Background The Ommaya reservoir for intraventricular chemotherapy of leptomeningeal carcinomatosis (LMC) patients has been reported to have some complications. We introduced a Chemoport reservoir, with a solid non-collapsible, high-profile chamber as a replacement for the Ommaya reservoir in LMC patients.

Objective To evaluate the usefulness of Chemoport as an alternative to Ommaya for the intraventricular chemotherapy of LMC.

Methods The medical records of 155 patients (89 Ommaya and 66 Chemoport) who underwent intraventricular chemotherapy via a subgaleal reservoir were reviewed. Chemoport was secured with engraving of skull.

Result Reservoir malfunction, including one intracranial hemorrhage (ICH) under the burr hole occurred, in six patients. During the course of therapy, cerebrospinal fluid (CSF) infection was diagnosed in 19 patients and intraventricular hemorrhage with ICH was evident in three patients of the Ommaya group. Incidence of the above-mentioned complications showed no difference between the two groups. CSF leakage under a galeal flap or through a wound edge occurred more frequently in the Ommaya group (12 patients) than in the Chemoport group (two patients) and the difference was statistically significant ($p=0.03$). One-hundred and four patients showed increased intracranial pressure (ICP) and 74 of them received additional CSF drainage to control increased ICP by either intermittent CSF drainage in both groups or continuous extraventricular drainage (EVD) of CSF using designated hooked needle only in the Chemoport group. Among the factors related to the control ICP, the number of chemotherapies, type of reservoir in favor of Chemoport, and EVD showed significantly improved control of ICP ($p<0.05$).

Conclusion Chemoport, as a reservoir for intraventricular chemotherapy, has superior ICP control at an equal or lower rate of complications compared with the Ommaya reservoir.

Keyword Chemoport · Intraventricular chemotherapy · Leptomeningeal carcinomatosis · Ommaya reservoir

Introduction

Leptomeningeal carcinomatosis (LMC) of systemic cancer is known to be one of the terminal stages carcinomatosis. The natural history of this condition is as dismal

This retrospective study was approved by Institutional Review Board of National Cancer Center Korea (NCCNCS-11-436).

H.-S. Gwak · H. S. Yang · S. H. Shin · H. Yoo · S. H. Lee (✉)
Neuro-Oncology Clinic, National Cancer Center,
323 Binsan-ro, Dongdaem-gu,
Goyang-si, Gyeonggi-do 410-769, Republic of Korea
e-mail: nskh@ncc.re.kr

J. Joo
Cancer Biostatistics Research, National Cancer Center,
Goyang, Korea

J. S. Lee
Center for Lung Cancer, National Cancer Center,
Goyang, Korea

C.-H. Lee
Department of Neurosurgery, Seoul National University College
of Medicine,
Seoul, Republic of Korea

Published online: 28 July 2011

Springer

ORIGINAL ARTICLE

Ventriculolumbar Perfusion Chemotherapy for the Treatment of Leptomeningeal Carcinomatosis A Phase I Study With Pharmacokinetic Data

Ho-Shin Gwak, MD, PhD,* Hyeon-Seok Lim, MD, PhD,† Sang-Hoon Shin, MD,* Heon Yoo, MD, PhD,*
Ji-Youn Han, MD, PhD,‡ Heung Tae Kim, MD, PhD,‡ Tak Yun, MD, PhD,‡ Jin Soo Lee, MD, PhD,‡
and Seung Hoon Lee, MD, PhD*

Objective: To define the maximum tolerated dose, toxicity, and pharmacokinetics of the ventriculolumbar perfusion (VLP) chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis, according to different modes of administration, perfusion rate, and daily methotrexate (MTX) dose.

Methods: For bolus injection modes, a designated MTX dose was given every 12 hours, for 3 consecutive days, with artificial cerebrospinal fluid perfusion. The starting daily MTX dose was 40 mg for 40 mL/h perfusion, and 24 mg for 20 mL/h, respectively. Although in continuous infusion modes, MTX perfused in artificial cerebrospinal fluid was infused for 3 consecutive days. The dose-limiting toxicity (DLT) was defined as 1 or more than grade 3 side effects, as per the Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Results: The perfusion rate of 40 mL/h provoked perfusion-related symptoms, such as nausea/vomiting and incontinence, and revealed DLTs including encephalopathy in more than 1/5 of patients in both administration modes when the daily MTX dose of 40 mg was given. The schedule of 20 mL/h perfusion with the daily MTX dose of 24 mg showed milder perfusion-related side effects and provoked no DLT in both administration modes. The relationship between the peak MTX concentration and encephalopathy was not statistically significant. Of 19 patients with increased intracranial pressure, the intracranial pressure was normalized in 14 patients after VLP therapy.

Conclusion: This study disclosed the VLP chemotherapy with a perfusion rate of 20 mL/h and the daily MTX dose of 24 mg could be adopted for future study.

Key Words: intraventricular chemotherapy, leptomeningeal carcinomatosis, methotrexate, perfusion, pharmacokinetic, phase I

(*Am J Clin Oncol* 2012;00:000-000)

Leptomeningeal carcinomatosis (LMC) is one of the most formidable terminal stage diseases of solid tumor without a definitive cure. Intrathecal chemotherapy had been tried with prolongation of survival by 4 to 9 months.¹⁻⁴ However, there

remains some skepticism regarding the effectiveness of this therapeutic modality, considering the marginal survival benefit over systemic chemotherapy, poor symptomatic improvement, and the serious side effects, such as encephalopathy.⁵⁻⁹

More than half of the patients with LMC suffered from headache and many presented with disruption of the normal cerebrospinal fluid (CSF) flow on radioisotope studies.^{4,10-13} The distribution of the intraventricularly injected drug through the CSF space has been shown to largely depend on the physiological CSF flow, rather than the simple diffusion.¹⁴⁻¹⁷ Thus, it can be assumed that, in LMC patients with CSF flow disturbance, the chemotherapeutic agents injected into the ventricle may accumulate, resulting in uneven distribution through the subarachnoid space. The consequent accumulation may provoke neurotoxicity and the ineffective distribution of drugs may also hamper the efficacy of intraventricular chemotherapy, especially in patients with CSF flow disruption.^{6,7,10,14}

For patients suffering from LMC symptoms including increased intracranial pressure (ICP), there is a great need for a therapy that is more effective than the conventional intraventricular chemotherapy. The concept of "ventricular perfusion" of chemotherapeutic agent in artificial CSF was brought by Rubin et al¹⁸ for the purpose of both reducing the systemic absorption and achieving effective concentration of the drug to control brain tumor or CNS leukemia. Later, Nohgawa et al¹⁹ tried a modified method of so-called "ventriculolumbar perfusion (VLP)" chemotherapy, at which the drug was injected into the ventricle as a bolus while the perfusion of artificial CSF from the ventricle to lumbar drainage continued, for LMC patients.

The potential benefits of VLP chemotherapy can be an uniform drug distribution throughout the CSF space, even under conditions of disturbed CSF flow, and enhanced CSF perfusion improving drug clearance with enhanced clear-up of the cancer cells.^{19,21} However, the complexity of the VLP technique could be responsible for its limited use in practice and the etiology of VLP-provoked side effects has not been addressed yet.

We conducted a phase I study of VLP chemotherapy with methotrexate (MTX) to define the maximum tolerated dose in terms of both the perfusion rate and the MTX dose.²⁰ In the recently presented continuous infusion (CI) mode, we adopted the VLP rate and the MTX daily dose corresponding to the bolus injection (BI) mode. We measured the MTX concentration in the CSF and obtained pharmacokinetic data of VLP for the first time in human object, and the short-term results of preexisting LMC symptoms were also described.

MATERIALS AND METHODS

All patients provided written informed consent before enrollment in the experimental protocol, which was approved

From the *Neuro-Oncology Clinic, †Center for Lung Cancer, National Cancer Center Korea, Goyang-si; and ‡Clinical Pharmacology, Ulsan University College of Medicine, Sangju-gu, Seoul, Republic of Korea. Supported by the National Cancer Center Grant (NCCCTS-09-187) of Republic of Korea.

The authors declare no conflicts of interest. Reprints: Seung Hoon Lee, MD, PhD, Neuro-Oncology Clinic, National Cancer Center Korea, 325 Daesang, Bunsong-gu, Goyang-si 410-760, Republic of Korea. E-mail: sdh@jppc.ncc.or.kr.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Website (www.ajco.net).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0732-183X/12/0000-0000
DOI: 10.1097/JCO.0b013e31825696c3

편집순서 7 : 세부과제 결과

II. 제0세부과제

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

세부과제명 :

세부과제책임자(성명/소속) :

