

기관고유연구사업 결과보고서

(과제번호 : 0810250-1)

연수막 전이환자에서 Methotrexate 뇌실요수관류 항암치료법  
고안 준비 조사

Pilot study for methotrexate ventriculolumbar perfusion  
therapy in leptomeningeal metastasis

과제책임자 : 신 상훈

국 립 암 센 터

1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.

# 제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “연수막 전이환자에서 Methotrexate 뇌  
실요수관류 항암치료법 고안 준비 조사” 과제의 결과보고서로 제출합니  
다.

2008. 12 . 31

국립암센터

과 제 책 임 자 : 신 상훈

연 구 원 : 이 승훈

” : 유 현

” : 공 선영

” : 김 석기

” : 이 상현

## 목 차

### < 요약 문 >

(한글) -----	3
(영문) -----	5
1. 연구사업의 최종목표 -----	6
2. 연구사업의 내용 및 결과 -----	6
3. 연구결과 고찰 및 결론 -----	10
4. 연구성과 및 목표달성도 -----	11
5. 연구결과의 활용계획 -----	12
6. 참고문헌 -----	13
7. 첨부서류 -----	14

## < 요약 문 >

연구분야(코드)		과제번호	0810250-1
과제명	연수막 전이환자에서 Methotrexate 뇌실요수관류 항암치료법 고안 준비 조사		
연구기간/연구비 (천원)	합계	2008년 1월 1일 ~ 2008년 12월 31일	
	1차년도	2008년 1월 1일 ~ 2008년 12월 31일	
과제책임자	성명	신상훈	주민등록번호
	전화번호	1771	전자우편
색인단어	국문	화학요법, Methotrexate, 연수막 전이	
	영문	Chemotherapy, Methotrexate, Leptomeningeal seeding	

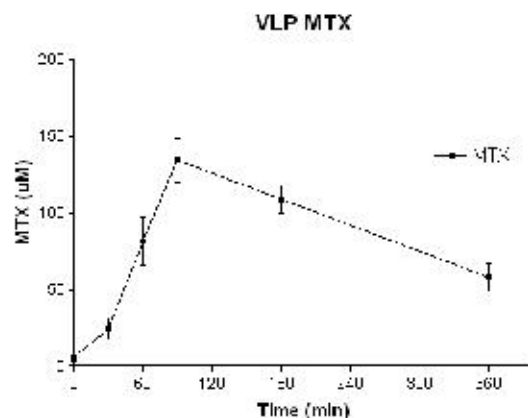
### ◆ 연구목표

<최종목표>

- 연수막 전이 환자의 고전적인 치료법인 수강내 주입을 통한 항암치료법과 다른 뇌실요부관류 항암치료법을 확립하고 고안 준비 조사를 시행하여 제1상 시험시 발생할 그 유효성과 부작용을 평가를 위한 기초자료를 얻는다.

### ◆ 연구내용 및 방법

--연수막 전이환자에서 Methotrexate 뇌실요수관류 항암치료법 시행(n=3)



	X Values		A		
	X Title		Data Set-A		
	X	Y	SD	N	
1	0.000	5.285	7.685	18	
2	30.000	24.256	27.775	16	
3	60.000	81.493	62.702	16	
4	90.000	134.329	60.557	18	
5	180.000	108.882	38.089	18	
6	360.000	57.811	34.194	16	

3명의 환자에서 methotrexate 주사후 6시간 뒤까지 순차적으로 뇌척수액을 요추 천자부위에서 얻어 구한 methotrexate의 척수강내 농도는 주사후 90분때 Peak를 이루며 그 농도는 134µM이었고 SD는 60.557이었다. Methotrexate의 치료 뇌척수액농도인 1µM이 주사직후부터 6시간이상 지속이 되어 주사기간인 3일간 Peak level은 150µM이하로 유지하며 치료농도를 유지함을 알 수 있어 농도-시간 평형을 유지 하며 독성이 덜 한 치료법이 될 수 있음을 알 수 있었다.

3명의 환자는 뇌실내 chemoport설치술 시행시 측정된 뇌압이 26.7±2.3으로 입원하여 뇌압조절을 받아야만 하는 환자들이었으며 뇌실요수관류 항암치료법 시행후 측정된 뇌압은 11.7±4.4로 3명 모두 동원치료가 가능하였다. 뇌척수액 세포검사서 암세포 음성화는 3명의 환자에서 이룰 수 없었지만 치료전 신경학적 증상들이 모두 소실(n=2)되거나 호전(n=1)되었다. 2명의 환자에서 치료도중 Grade 3 thrombocytopenia와 Nausea/vomiting이 각각 나타났으나 추가적인 합병증 없이 회복되었다. 따라서 기존의 수강내 주입을 통한 항암치료법 보다 뇌실요부 관류 항암치료법이 첫째, 지주막하 공간에 존재하는 암세포를 관류를 통해 제거할 수 있어 뇌압 조절을 용이하게 하고, 둘째, 기존의 수강내 주입으로 기대할 수 없는 뇌척수액 공간에서의 항암제의 고농분포를 이룰 수 있고, 셋째, 고농도 methotrexate에의 노출을 줄일 수 있어 부작용이 적었다라고 추측된다.

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)
SCI 논문 편수		
IF 합		
기타 성과		

1) 임상시험완료후 논문 가능

-정성적 성과

- 1) Methotrexate 뇌실요수관류 항암치료법 안정성 확보
- 2) 뇌압항진으로 입원치료를 받아야 하는 연수막 전이 환자 증상 조절로 동원치료가 가능해짐.

◆ 참여연구원 (최종연도 참여인원)	성 명	신 상훈, 이 승훈, 유 현, 공 선영, 김 석기, 이 상현
	주민등록번호	

## Project Summary

<b>Title of Project</b>	Pilot study for methotrexate ventriculolumbar perfusion therapy in leptomeningeal metastasis
<b>Key Words</b>	Chemotherapy, Methotrexate, Leptomeningeal seeding
<b>Project Leader</b>	Sang-Hoon Shin
<b>Associated Company</b>	

**Objective :**

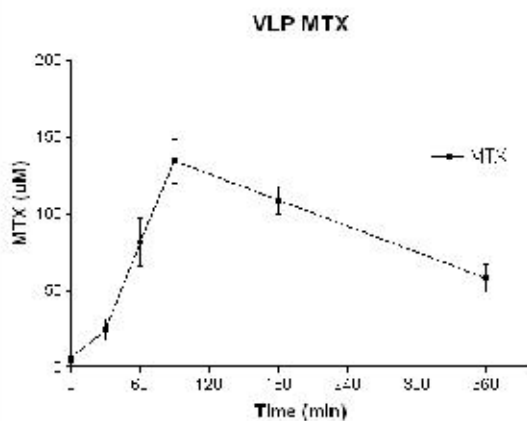
The purpose of this study is to develop the protocol of methotrexate ventriculo-lumbar perfusion therapy that can be used for leptomeningeal metastatic patients,

**Materials and Methods :**

The consenting patients having a cancer cell in CSF without CSF block had 6 times intraventricular methotrexate injections every 6 hours under the lumbar CSF draining balanced with intraventricular artificial CSF infusion. If the complication above Grade 3 occurred, the study must be stopped.

**Result :**

1. Pilot Study (n=3)



	X Values	A		
	X Title	Data Set-A		
	X	Y	SD	N
1	0.000	5.285	7.685	18
2	30.000	24.256	27.775	16
3	60.000	81.493	62.702	16
4	90.000	134.329	60.557	18
5	180.000	108.882	38.089	18
6	360.000	57.811	34.194	16

- 1) The concentration of intralumbar methotrexate had the 134µM peak concentration(SD=60,6) after 90 minutes from methotrexate injection,
- 2) The intracranial pressure fell down from 26,7cmCSF to 11,7 cmCSF after the perfusion therapy,
- 3) All patients had a neurological improvement after the perfusion therapy.

## 1. 연구사업의 최종목표

연수막 전이 환자의 고전적인 치료법인 수강내 주입을 통한 항암치료법과 다른 뇌실요부 관류 항암치료법을 확립하고 고안 준비 조사를 시행하여 제1상 시험시 발생할 그 유효성과 부작용을 평가를 위한 기초자료를 얻는다.

## 2. 연구사업의 내용 및 결과

### (1) 연구사업의 내용

임상적으로 뇌척수액 세포검사상 암세포양성이며 척추강 단락이 없는, 연구에 동의한 3명의 연수막 전이환자에게 Methotrexate 뇌실요부 관류 항암치료법 치료전후 Brain & whole spine MRI 와 뇌척수액 세포검사, 뇌척수액 Methotrexate 농도 등을 시행하고 치료후 뇌척수액 세포검사에서 암세포 음성화 여부, 뇌 신경 및 척수신경의 기능 호전 정도 및 도움 없이 보행여부를 비교, 분석한다.

### (2) 연구사업의 방법

#### 1) 연수막 전이 환자의 임상시험 순서도

뇌척수액 세포검사서 암세포 양성으로 확진되고, 연구에 동의하며, 정위적 뇌실 chemoport 삽입후 방사선 동위 뇌조 조영술에서 뇌척수액의 단락이 없는 환자 (n=3)



치료전 Brain & whole spine MRI 와 뇌척수액 세포검사 등을 시행하고  
요추 천자 배액술 시행



500cc의 인공 뇌척수액을 균일한 온도로 시간당 40cc 씩 4일간 뇌실에 삽입된 chemoport에 점주하여 요추 천자부위까지 관류하며 12시간 간격으로 6번 20mg의 methotrexate를 4cc의 인공 뇌척수액과 섞어 chemoport에 주사한다. 주사후 6시간뒤까지 뇌척수액을 요추 천자부위에서 얻어 Methotrexate의 pharmacokinetics를 구함.





치료후 1주일째 뇌척수액 세포검사, 치료후 1개월째 Brain & whole spine MRI등과 환자의 신경학적 검사를 시행하여 결과 비교, 분석

## 2) 대상 환자

### **Inclusion Criteria:**

1. 임상적으로 뇌척수액 세포 검사로 암세포 양성이 확진된 연수막 전이 환자중 척추 MRI 또는 방사선 동위 뇌조 조영술에서 뇌척수액의 단락이 없는 환자
2. 동의서를 문서상으로 작성한 환자.

### **Exclusion Criteria :**

1. 척추에 전이 병소가 있어 MRI상 척수강 단락이 있는 경우
2. Ventriculolumbar perfusion 도중 부작용에 의해 치료를 중단한 경우

## 3) Perfusion Protocol

### 1. 시기

MTX 수강내 치료 시작하기전

### 2. 방법

500cc의 인공 뇌척수액(500cc lactate Ringer's solution + 2cc 7% NaHCO<sub>3</sub> + 0.5cc 50% glucose)을 37도의 균일한 온도로 시간당 40cc의 속도로 4일간 chemoport로 계속 주입하여 요추 천자부위로 관류시키며 첫 1일간은 인공뇌척수액만으로 관류시키고 24시간 경과후부터 12시간 간격으로 3일간 20mg의 methotrexate를 4cc의 인공 뇌척수액과 섞어 총 6회 3 way valve 를 이용하여 chemoport에 주사한다. Lumbar drain의 CSF column 높이는 먼저 12cm로 고정하여 관류를 시작하고 4-5시간이 경과하면 주입되는 인공 뇌척수액과 요추 천자를 시행한 부위에서 배액 되는 뇌척수액의 양이 균형을 이루게 되는데 이때부터 6시간마다 주입되는 인공 뇌척수액을 잠시 주입을 중지하고

요부 배액관의 뇌척수액 높이를 측정하여 뇌압을 모니터링 한다. VLP는 마지막 MTX주입 후에도 12시간동안 지속하여 MTX가 뇌척수액에서 잔존하는 것을 막는다.

### 3. 뇌척수액 측정

관류 항암치료 시작 하루 전과 종료 1주일 후에 환자의 뇌척수액으로 세포검사를 시행하고 methotrexate 주사후 6시간 뒤까지 순차적으로 뇌척수액을 요추 천자부위에서 얻어 methotrexate의 pharmacokinetics를 구한다.

### 4. VLP이후의 유지요법

관류 항암 치료후에도 세포검사에서 암세포 양성인 환자는 12mg의 methotrexate를 5cc로 만들어 1주일마다 추가 수강내 주입을 시행한다. (최대 2개월까지)

## 4) 결과 평가

### VLP 항암치료법의 임상적 평가

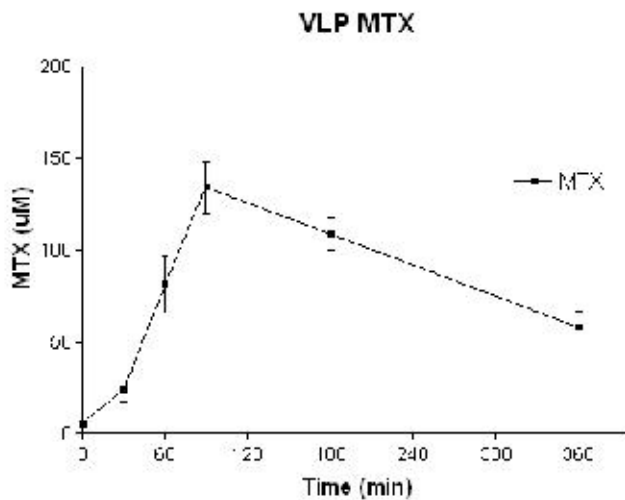
#### A. 평가항목

- a. 뇌척수액 세포검사서 암세포 음성화 여부
- b. 뇌신경 및 척수신경의 기능 호전 정도
- c. 도움 없이 보행여부

#### B. 임상 평가

- a. Good - 세포검사 음성, 신경학적 결손 회복, 도움 없이 보행가능.
- b. Moderate - 세포검사 음성 또는 신경학적 결손 회복중 하나가 안 되었을 때
- c. Minor - 세포검사 결과나 신경학적 결손중 하나의 호전이 있을 때
- d. Nonresponders - 아무런 변화가 없을 때

(3) 연구 결과



	X Values		A		
	X Title		Data Set-A		
	X	Y	SD	N	
1	0.000	5.285	7.685	18	
2	30.000	24.256	27.775	16	
3	60.000	81.493	62.702	16	
4	90.000	134.329	60.557	18	
5	180.000	108.882	38.089	18	
6	360.000	57.811	34.194	16	

3명의 환자에서 methotrexate 주사 후 6시간 뒤까지 순차적으로 뇌척수액을 요추 천자부위에서 얻어 구한 methotrexate의 척수강 내 농도는 주사 후 90분때 Peak를 이루며 그 농도는 134µM이었고 SD는 60.557이었다. methotrexate의 치료 뇌척수액농도인 1µM이 주사직후부터 6시간이상 지속이 되어 주사기간인 3일간 Peak level은 150µM이하로 유지하며 치료농도를 유지하였다.

3명의 환자는 뇌실내 chemoport설치술 시행시 측정된 뇌압이 26.7±2.3으로 입원하여 뇌압조절을 받아야만 하는 환자들이었으며 뇌실요수관류 항암치료법 시행후 측정된 뇌압은 11.7±4.4로 3명 모두 통원치료가 가능하였다. 뇌척수액 세포검사에서 암세포 음성화는 3명의 환자에서 이를 수 없었지만 치료전 신경학적 증상들이 모두 소실(n=2, moderate)되거나 호전(n=1, minor)되었다. 2명의 환자에서 치료도중 Grade 3 thrombocytopenia와 Nausea/vomiting이 각각 나타났으나 추가적인 합병증 없이 회복되었다.

### 3. 연구결과 고찰 및 결론

○ 연수막 전이로 진단받은 환자는 일반적으로 methotrexate 단독 또는 cytosine arabinoside(Ara-C)와 병행하여 수강내 항암치료를 시행 받거나 국소적 방사선 치료를 받는다. methotrexate는 2-3일간 치료 뇌척수액농도인 1 $\mu$ M를 유지하기 위해 2세 이상의 환자에게 12mg이 투여되어야 한다. 신경독성의 성질을 가지고 있어 일주일에 2번 10-20mg의 약제만을 투여할 수 있다. 그럼에도 불구하고 뇌척수액 검사상에서 암세포가 없어져도 여명이 더 늘어나지도 하지 근력의 회복 없이 인지기능의 저하 등의 급성 또는 지연성 독성이 드물지 않게 환자들에서 나타난다. 이런 신경독성이 나타난 환자들은 보다 긴 입원기간이 필요하다.

본 고안 준비 조사의 결과 3명의 환자 모두 뇌압이 조절되어 입원 치료가 아닌 통원 치료가 가능해 졌으며 신경독성 없이 신경증상의 소실 또는 호전됨을 관찰할 수 있었다. 기존의 수강내 주입을 통한 항암치료법 보다 뇌실요부 관류 항암치료법이 첫째, 지주막하 공간에 존재하는 암세포를 관류를 통해 제거할 수 있어 뇌압 조절을 용이하게 하고, 둘째, 기존의 수강내 주입으로 기대할 수 없는 뇌척수액 공간에서의 항암제의 고른 분포를 이룰 수 있고, 셋째, 고농도 methotrexate에의 노출을 줄일 수 있어 부작용이 적었다라고 추측된다.

○ 치료가 어려운 연수막 전이 환자에 대해 본 methotrexate 뇌실요부 관류 항암치료법의 안전성과 효능이 입증되면 기전과 구조의 단순성에 비해 큰 효과를 얻을 수 있어 저렴한 비용으로도 유용한 치료 도구를 추가 시켜 줄 수 있을 것으로 보인다. 이와 같은 장점을 가진 뇌실요부 관류 항암치료법에 대한 임상 시험이 반드시 필요하고 현재 수강내 주사제로 가장 많이 쓰이는 methotrexate를 이용하여 치료 유효성 및 부작용을 평가하여 새로운 효과적인 연수막 전이 치료법으로 개발하는 것이 필요하다.

#### 4. 연구성과 및 목표달성도

##### (1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

※ 임상시험 완료 후 논문 게재 가능

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

※지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

라. 저 서

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

마. 연구성과의 정부정책 기여

보고서명	정부정책	기여내용

바. 기타연구성과

##### (2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	달성내용	달성도(%)
		최종
뇌실요부 관류 항암치료법을 확립하고 고안 준비 조사를 시행하여 제1상 시험시 발생할 그 유효성과 부작용을 평가를 위한 기초자료를 얻는다.	뇌실요부 관류 항암치료법 확립	100%
	뇌실요부 관류 항암치료법 유효성과 부작용 기초자료	100%

## 5. 연구결과의 활용계획

### (1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	2	Cancer (4,632), Journal of Neurosurgery (3,0)
기 타		

### (2) 연구성과의 활용계획

- 치료가 어려운 연수막 전이 환자에 대해 본 methotrexate 뇌실요부 관류 항암치료법의 안전성과 효능이 입증되면 기전과 구조의 단순성에 비해 큰 효과를 얻을 수 있어 저렴한 비용으로도 유용한 치료 도구를 추가 시켜 줄 수 있을 것으로 보임.
- 2009년부터 임상 1상시험 진행예정임.

## 6. 참고문헌

1. Blasberg RG. methotrexate, cytosine arabinoside, and BCNU Concentration in brain after ventriculocisternal perfusion, *Cancer Treat Rep* 1977;61:625-31
2. 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
3. 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
4. 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
5. Rubin RC, Ommaya AK, Henderson ES, Bering EA, Rall DP. Cerebrospinal perfusion for central nervous system neoplasms, *Neurology* 1966;16:680-92
6. Siegel T. Leptomeningeal metastases: Rationale for systemic chemotherapy or what is the role of intra-CSF-chemotherapy, *J Clin Oncol* 1998;38:151-157
7. Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, Sanson M, Hoang-Xuan, Delattre JY. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review, *J Neuro-Oncol* 2005;75:85-99

## 7. 첨부서류