

원발성 상피성 난소암에서의 고용량 Cisplatin-Cyclophosphamide의 치료성적에 관한 연구

부산대학교 의과대학 산부인과학교실
윤정섭 · 김하정 · 장성규 · 김기형 · 윤만수

=Abstract=

Combination Chemotherapy with High Dose Cisplatin-Cyclophosphamide in Primary Epithelial Ovarian Cancer

Jeong Sup Yun, M.D., Ha Jeong Kim, M.D., Sung Kyoo Jang, M.D.,
Ki Hyung Kim, M.D., Man Soo Yoon, M.D.

Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

Objective : The purpose of this study was to evaluate the therapeutic efficacy and toxicity of high dose cisplatin-cyclophosphamide combination chemotherapy on patients with primary epithelial ovarian cancer.

Methods : A review of 63 patients previously diagnosed as primary epithelial ovarian cancer after initial operation and histology at Pusan National University Hospital from Jul. 1993 to Jun. 1997 was performed. Patients were received the combination chemotherapy including cisplatin 100mg/m²/day and cyclophosphamide 750mg/m²/day, repeated 6 cycles every 4 weeks. The mean age was 48 years old, and previous surgical procedures were total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with omentectomy. The patients were classified into FIGO stage and pathologic results.

Results : The clinical response rate was 100% in the FIGO stage Ic patients with PC combination chemotherapy, 100% in stage II, 53.5% in stage III, and 25% in stage IV. The overall response rate was 69.8%. The 3-year survival rate according to the treatment groups was 93.3% in stage Ic group, 60% in stage II, 50% in stage III and 0% in stage IV. The mean survival duration was 34.6 months. Hematologic toxicities in cisplatin-cyclophosphamide chemotherapy were neutropenia and anemia. Nausea and vomiting were the most common side effects and occurred in 96.8%. Most of the toxicities were grade 1 and 2.

Conclusion : The combination chemotherapy with cisplatin-cyclophosphamide is relatively safe and effective method in the treatment of primary epithelial ovarian cancer.

Key Words : Ovarian cancer, Cisplatin, Cyclophosphamide

서 론

난소암은 우리나라에서 1년에 약 1,000명 정도 발생되는 종양으로 여성에서 발생하는 악성 신생물

중 빈도는 7위이며, 여성의 전체 악성 신생물의 3.5%에 해당한다.¹ 상피성 난소암의 치료에 있어서 cisplatin은 가장 효과적인 항암화학요법제인데,² 단일제제를 이용한 상피성 난소암의 치료에 있어서 cisplatin이 알킬화제제보다 훨씬 우수하며, 또한 진

행성 난소암으로 고통을 겪고 있는 환자들에게서 비 cisplatin계 약물보다 cisplatin이 훨씬 뛰어난 치료 효과를 나타내고 있다.

보고한 저자들에 따라 다르기는 하나 Mariantonietta 등은 cisplatin을 1차 치료제에 포함시킴으로써 반응율이 80-90%, 5년 생존율이 20-30%, 그리고 평균 생존기간이 20-30개월이라고 하여 cisplatin이 상피성 난소암 환자에서 전체 생존율을 향상시켰다고 하였다.³ 임상적 반응율과 전체 생존율의 향상이라는 측면에서 상피성 난소암의 1차적인 치료제로서 cisplatin을 단독으로 사용하기보다는 다른 제제와 복합하여 사용하는 복합 항암화학요법이 효과적이라 할 수 있는데,⁴⁻¹² Lloyd 등¹³의 보고이후로 adriamycin과 cyclophosphamide가 난소암의 치료에 효과적임이 밝혀진 이후, 상피성 난소암에 대한 복합 항암화학요법은 cisplatin을 주축으로 하여 cisplatin/cyclophosphamide (이하 PC), cisplatin/adriamycin/cyclophosphamide(이하 PAC), 혹은 cisplatin/ taxol(이하 PT)을 이용한 복합 항암화학요법이 사용되고 있다.

저자들은 부산대학교병원 산부인과에서 개복술 및 병리조직학적 검사에 의해 확진된 상피성 난소암 환자들에서 1차 치료제로서 고용량의 cisplatin (100mg/m²)과 cyclophosphamide(750mg/m²)을 사용한 환자들을 대상으로 임상적 반응율과 3년 생존율 및 독성에 대해 살펴보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1993년 7월부터 1997년 6월까지 부산대학교병원 산부인과에 입원하여 개복수술을 시행하고 병리조직검사로 상피성 난소암으로 확진된 환자 중에서 cisplatin과 cyclophosphamide 복합 항암화학요법을 시행받은 70예 중 항암요법도중에 추적관찰이 되지 않은 7예를 제외한 63예를 대상으로 3년간 추적관찰하였다.

연령분포는 19세에서 69세까지로 평균 48세이였으며 진단시 상피성 난소암의 FIGO 분류에 따른 병기는 Ic기가 12예(19.0%), II기가 15예(23.8%), III기가 28예(44.4%), IV기가 8예(12.7%)이었고, 병리조직학적 유형에 따른 분포는 장액성 난소암 33예(52.4%), 점액성 난소암 21예(33.3%), 자궁내막양 난

소암 7예(11.1%) 및 투명세포암 2예(3.2%)이었다. 시행된 외과적 처치술은 전자궁적출술 및 양측부속기 절제술과 대망절제술을 시행하였는데, 잔류종양(residual tumor)의 최대직경이 2cm 미만인 완전제거술(optimal surgery)이 시행되어진 군이 40예(63.5%), 잔류종양이 2cm이상인 불완전제거술(suboptimal surgery)이 시행되어진 군이 23예(26.5%)이었다.(Table 1)

본 조사에서 각 약제의 투여량은 cisplatin 100mg/m², cyclophosphamide 750mg/m²로 정맥투여하였으며 혈액학적 독성이나 신독성이 중등도 이상(grade ≥ 3)일 경우에는 투여량을 25% 줄여 투여하였다. 약제는 매 4주 간격으로 6회까지 반복하여 투여하는 것을 원칙으로 하였다.

상피성 난소암의 병기는 FIGO 분류를 기준으로 하였고, 진행성 난소종양인 경우에 잔류종양은 수술 후 남은 종양의 최대직경이 2cm 미만과 그 이상인 경우로 구분하였으며 항암제의 치료효과는 임상적 반응의 정도에 따라 완전반응(complete response, CR), 부분반응(partial response, PR), 고정성질환(stable disease, SD), 진행성질환(progressive disease, PD)으로 분류하였다.(Table 2)¹⁴

결 과

1. 화학요법의 임상적 반응율

FIGO 병기 Ic-IV기의 상피성 난소암에 있어서 PC 복합화학요법에 따른 임상적 반응율은 전체 63예 중 완전반응이 25예, 부분반응이 19예, 고정성질환이 9예, 진행성질환이 10예로 전체적인 반응율은 69.8%였다. 완전제거술이 시행된 40예 환자의 임상적 반응율은 완전반응 및 부분반응이 각각 20예와 11예로 77.5%의 반응율을 나타내었고, 불완전제거술이 시행된 23예에서는 완전반응 및 부분반응이 각각 5예와 8예로 56.5%의 반응율을 나타내었다.

병리조직학적 유형에 따른 임상적 반응율은 장액성 난소종양은 완전반응 및 부분반응이 각각 9예와 14예로 67.7%의 반응율을 나타내었으며 점액성 난소종양은 완전반응 및 부분반응이 각각 10예와 4예로 70%의 반응율을 나타내었다. 자궁내막양암과 투명세포암의 경우는 임상적 반응율은 각각 85.7%,

Table 1. Patient characteristics according to the treatment group

Characteristics	No. of patients	Percent(%)
Age(yr)		
<20	5	7.9
20-29	5	7.9
30-39	10	15.9
40-49	14	22.2
50-59	23	36.5
60-69	6	9.5
FIGO Stage		
Ic	12	19.0
II	15	23.8
III	28	44.4
IV	8	12.7
Histologic Type		
Serous	33	52.4
Mucinous	21	33.3
Endometrioid	7	11.1
Clear	2	3.2
Operation		
Optimal surgery (residual tumor < 2cm)	40	63.5
Suboptimal surgery (residual tumor ≥ 2cm)	23	36.5

Table 2. Definition of clinical response

Complete Response (CR) was defined as the disappearance of all signs of tumor for at least 4 weeks.

Partial Response (PR) was defined as >50% decrease in the sum of the products of perpendicular diameters of measurable tumor masses, with no increase of any tumor or appearance of new tumor lesion.

Stable Disease (SD) was defined as a steady disease state or response less than PR, and no appearance of new tumor lesion or worsening of symptoms.

Progressive Disease (PD) was defined as an unequivocal increase of at least 25% in the size of any measurable disease, or the appearance of new tumor lesion.

100%를 나타내었으나 증례가 작아 통계적 의미를 갖지 못한다고 보았다. FIGO 병기에 따른 임상적 반응율은 Ic기가 100%, II기가 100%, III기가 53.5%, IV기가 25%의 반응율을 나타내었다.(Table 3)

2. 생존율 및 생존기간

대상 환자들의 3년 생존율은 57.8%이었으며, 전체 평균 생존기간은 34.6개월이었다. FIGO 병기에

따른 3년 생존율 및 평균 생존기간은 각각 Ic기가 93.3%, 45.5개월, II기가 60%, 34.8개월, III기가 50%, 31.4개월, IV기가 0%, 10개월이었으며, 병리조직학적 유형에 따른 3년 생존율 및 평균 생존기간은 장액성 난소암이 65%, 34.1개월이었고, 점액성 난소암이 54.5%, 36.3개월이었으며, 자궁내막양 난소암은 60%, 37.6개월이었고 투명세포암은 50.2%, 29.1개월이었다. 수술방법에 따른 3년 생존율과 평균 생존기

간은 완전제거술을 시행받은 환자군에서는 73.9%와 40개월이었으며, 불완전제거술을 시행받은 환자군에서는 57.1%와 27.6개월이었다. 임상적 반응에 따른 3년 생존율과 평균 생존기간은 완전반응군

에서 70.6%, 42.7개월, 부분반응군에서 54.5%, 36.5개월, 고정성질환군에서 25%, 27.5개월, 진행성질환군에서 0%, 9.6개월이었다(Table 4).

Table 3. Clinical response according to the treatment group

Characteristics	No. of patients	CR(%)	PR(%)	SD(%)	PD(%)
FIGO Stage					
Ic	12	10(83.3)	2(16.7)		
II	15	9(60.0)	6(40)		
III	28	6(21.4)	9(32.1)	7(25.0)	6(21.4)
IV	8		2(25.0)	2(25.0)	4(50.0)
Histologic Type					
Serous	33	9(26.5)	14(41.2)	5(15.1)	5(15.1)
Mucinous	21	10(50.0)	4(20.0)	4(20.0)	2(10.0)
Endometrioid	7	5(71.4)	1(14.3)	1(14.3)	
Clear	2	1(50.0)	1(50.0)		
Surgical Technique					
Optimal Surgery	40	20(50.0)	11(27.5)	6(15.0)	3(7.5)
Suboptimal Surgery	23	5(21.7)	8(34.8)	3(13.0)	7(30.5)
Overall	63	25(39.7)	19(30.1)	9(14.3)	10(15.9)

Table 4. Median survival length and 3 year survival rate according to the treatment group

Characteristics	Median survival (months)	3 yrs. survival (%)
FIGO Stage		
Ic	45.5	93.3
II	34.8	60
III	31.4	50
IV	10	0
Histologic Type		
Serous	34.1	65
Mucinous	36.3	54.5
Endometrioid	37.6	60
Clear	29.1	50.2
Operation Technique		
Optimal Surgery	40	73.9
Suboptimal Surgery	27.6	57.1
Clinical response		
Complete response	42.7	70.6
Partial response	36.5	54.5
Stable disease	27.5	25
Progressive disease	9.6	0
Overall	63	57.8

3. 혈액학적 독성

혈액학적 독성은 1988년 Gynecology Oncology Group - "Common Toxicity Criteria Grade" 정도에 따라 나누었다.¹⁵ 전체 63예 중 백혈구 감소증은 48예(76.2%), 혈소판 감소증은 19예(30.2%), 빈혈은 48예(76.2%)에서 발생하였다(Fig. 1). 백혈구 감소증이 발생한 48예 중에 grade 1이 31예(64.6%)로 대부분의 경우를 차지했으며 grade 4는 5예(10.4%)에서 발생하였다. 혈소판 감소증은 19예 중 grade 1 및 2가 13예(68.4%)로 대부분을 차지하였고 grade 4는 3예(15.8%)에서 발생하였으나 출혈소견은 보이지 않았다. 빈혈이 발생한 48예 중에 29예(60.4%)에서 경미한 grade 1이었고, grade 4는 2명(4.2%)이었다(Table 5).

4. 신장독성 및 기타 독성

신장독성은 6.3%(4/63)에서 발생하였으나 전 예가 grade 1이었다. 가장 흔한 부작용은 소화기계 부작용인 오심 및 구토이었는데 항진토제 및 스테로이드를 사용했음에도 오심이 92.1%(58/63), 구토가

96.8%(61/63)에서 나타났으며, 이 중 grade 1 및 2가 각각 91.4%, 67.2%를 나타내었다. 말초신경증과 같은 신경독성과 이독성(ototoxicity)이 각각 1.6%(1/63)에서 나타났으며 모두가 grade 1이었다. 그외 간효소치의 상승이 나타난 경우가 34.9%(22/63)에서 나타났으며 전 예가 grade 1 및 2이었고, 탈모현상은 84.1%(53/63)에서 나타났으나 이 중 88.7%가 grade 1 및 2이였으며 가역적인 현상이었다(Fig. 2)(Table 6).

고찰

상피성 난소암의 표준 항암화학요법은 cisplatin 주축의 복합화학요법으로 cisplatin, cyclophosphamide(PC)와 cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide(PAC) 및 cisplatin, taxol(PT) 등의 복합화학요법이 널리 이용되고 있다. 본 연구에서 저자는 FIGO 병기 1c-IV까지의 상피성 난소암 환자 63예에서 수술적 치료를 시행한 후 cisplatin, cyclophosphamide를

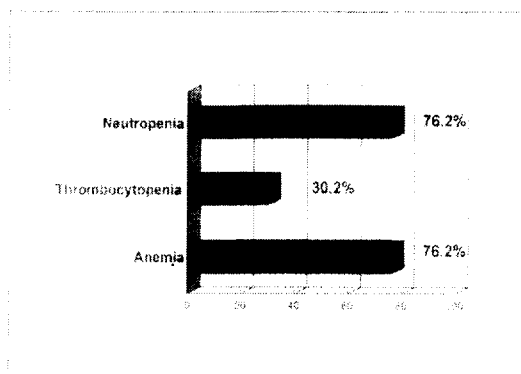


Fig. 1. Hematologic toxicity in cisplatin-cyclophosphamide chemotherapy

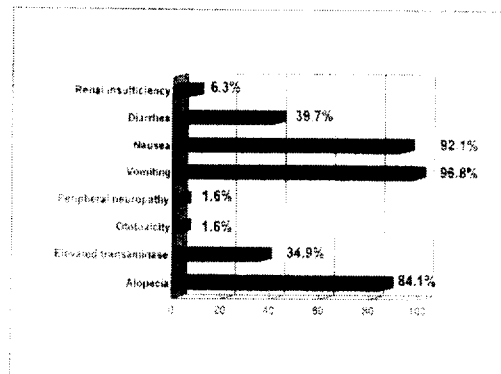


Fig. 2. Renal and other toxicities in cisplatin-cyclophosphamide chemotherapy

Table 5. Hematologic toxicities in cisplatin-cyclophosphamide chemotherapy

Toxicity	Grade*(No. of patients/%)				Overall
	1	2	3	4	
Neutropenia	31(64.6)	9(18.8)	3(6.3)	5(10.4)	48(100)
Thrombocytopenia	7(36.8)	6(31.6)	3(15.8)	3(15.8)	19(100)
Anemia	29(60.4)	10(20.8)	7(14.6)	2(4.2)	48(100)

* Toxicities are graded according to the "Common Toxicity Criteria Cancer Therapy Evaluation Program".

Table 6. Renal and other toxicities in cisplatin-cyclophosphamide chemotherapy

Toxicity	Grade*(No. of patients/%)				Overall
	1	2	3	4	
Renal insufficiency	4(100)	0	0	0	4(100)
Diarrhea	22(88.0)	3(12.0)	0	0	25(100)
Nausea	29(50.0)	24(41.4)	5(8.6)	0	58(100)
Vomiting	10(16.4)	31(50.8)	20(32.8)	0	61(100)
Peripheral neuropathy	1(100)	0	0	0	1(100)
Ototoxicity	1(100)	0	0	0	1(100)
Elevated transaminase	19(86.4)	3(13.6)	0	0	22(100)
Alopecia	39(73.6)	8(15.1)	6(11.3)	0	53(100)

* Toxicities are graded according to the "Common Toxicity Criteria Cancer Therapy Evaluation Program".

이용한 복합화학요법을 시행하였고 이에 따른 임상적 반응을, 3년 생존율 및 독성 등에 대해서 알아보고자 하였다.

본 연구에서 cisplatin(100mg/m²)과 cyclophosphamide(750mg/m²) 고용량 복합화학요법의 임상적 총 반응율은 69.8%이었으며, 36예의 FIGO 병기 III-IV인 진행성 난소암의 임상적 반응율은 47.2%였다.

여러 연구보고에 따르면 Kaye 등¹⁶은 cisplatin을 각각 저용량인 50mg/m² 및 고용량인 100mg/m²과 cyclophosphamide는 750mg/m²를 병용하여 34% 및 61%의 임상적 반응율을 보고하였으며, Marth 등¹⁷은 cisplatin(75mg/m²) 단독사용 군과 50mg/m²과 500mg/m²의 PC를 함께 사용한 군의 비교연구에서 각각 52%와 63%의 반응율을 보고하였으며, Swenerton 등¹⁸과 Meerpohl 등¹⁹은 75mg/m²과 600mg/m²의 PC와 80mg/m²과 1000mg/m²의 PC요법시 각각에서 57% 및 60%의 반응율을 보고하였다. Ehrlich 등²⁰은 PAC 요법으로 제 1일에 cisplatin을 50mg/m² 투여한 군과 cisplatin 20mg/m²을 5일간 투여한 군에서 각각 61%와 76%의 반응율을 보고하였으며, Colozza 등²¹도 PAC 요법시 52%의 반응율을 보고하였다. Segelov 등²은 cisplatin(50mg/m²)과 carboplatin(300mg/m²) 병합요법시 71%의 임상적 반응율을 보고하였고, McGuire 등²²은 75mg/m²과 750mg/m²의 PC요법과 75mg/m²과 135mg/m²의 cisplatin과 taxol을 사용하여 각각 60%와 75%의 임상적 반응율을 보고하였다.

위의 여러 저자들의 연구결과에서 보듯이 진행성 난소암에서 항암요법에 따른 임상적 반응율은 cisplatin의 용량과 병용투여한 항암제의 종류에 따

라 다소 차이가 있지만 34%에서 75%까지로 다양한 결과를 보여준다. 본 연구에서는 FIGO 병기 I기와 II기가 포함되어 임상적 반응율은 높았으나 진행성 난소암인 III기와 IV기의 반응율은 47.2%(17/36)로 cisplatin을 고용량으로 사용했음에도 그다지 높지 않은 임상적 반응율을 나타내었다.

이러한 임상적 반응율에 있어서 보고자들간의 차이는 항암제의 종류, 용량 및 투여방법의 차이뿐만 아니라 병리조직학적 유형이나 조직의 분화도, 선택된 환자군의 나이나 잔류종양의 크기 등 여러 인자들에 의한 것으로 생각된다.

종양의 병리조직학적 유형에 따른 임상적 반응율은 장액성 난소암에서 67.7%(CR: 26.5%, PR: 41.2%), 점액성 난소암에서 70%(CR: 50%, PR: 20%)로 나타났으나 병리조직학적인 유형에 따른 임상적 반응율의 차이는 통계적으로 의의가 없었다.(0.05>p)

외과적 처치방법에 따른 임상적 반응율 및 완전 반응율은 완전제거술을 시행받은 군에서 77.5% 및 50%, 불완전제거술을 시행받은 군에서는 56.5%와 21.7%이었다. Williams 등²³은 PAC 요법후 전자궁적출술 및 양측부속기 절제술을 시행한 군에서 88%, 생검 혹은 종양절제술만을 시행한 군에서 51.4%의 임상적 반응율을 보고하여 저자의 경우와 비슷한 결과를 보였다. 항암요법후에 이차 추시개복술(second look operation)을 시행한 후 병리조직학적으로 반응율(pathologic response rate)을 평가한 보고에서 Kohn 등²⁴은 최초 수술 후 3cm 미만의 잔류종양이 있는 경우 52%(병리학적 완전반응 24%, 부분반응 28%)에서 반응을 나타내었다고 하였으며,

Young 등²⁵은 2cm 미만의 잔류종양이 있는 경우에 병리학적 완전반응이 69%였으나 2cm 이상에서는 병리학적 완전반응이 19%였으며, McGuire 등²²은 1cm 미만의 잔류종양이 있는 경우에 PC요법에서는 24%, PT 요법에서는 40%의 병리학적 완전반응이 있음을 보고하였다. 1991년 Gynecologic Oncology Group의 연구에서 외과적 치료를 시행 후 불완전하게 제거된 III기 혹은 IV기의 진행성 난소암은 나쁜 예후를 보인다고 보고하였으며,²⁶ Griffiths 등²⁷은 잔류종양의 크기와 환자의 생존율과는 반비례한다고 보고하였다. 또한 Swenerton 등¹⁸은 최초 수술 후 잔류 종양이 2cm 미만이고 65세 미만일 경우는 병리학적 완전반응에 대한 중요한 예후 인자로 작용한다고 보고하였다.

상피성 난소암의 5년 생존율은 FIGO 병기 I기와 II기는 종양의 조직학적 분화도에 따라 다르기는 하나 80-100%에 이르지만, 진행성 상피성 난소암인 IIIa기가 약 30-40%, IIIb기가 20%이고, IIIc 및 IV기가 단지 5%밖에 되지않는 것으로 알려져 있다.²⁸

수술 항암요법시 생존율에 영향을 미치는 중요한 예후인자로는 잔류종양의 크기, FIGO 병기, 조직학적 분화도, 병리조직학 유형, WHO 활동도, 수술 당시의 복수의 양, 골반 및 대동맥주위 림프절의 절제 유무, 항암제에 대한 반응정도 등이다.^{17,19}

본 연구에서는 3년간 추적관찰하여 3년 생존율을 조사하였다. Table 4에서 FIGO 병기에 따른 3년 생존율은 I기 93.3%, II기 60%, III기 50%이고 IV기가 0%였으며, 전체 생존율은 57.8%이었다. 진행성 난소암인 III기 및 IV기의 3년 평균 생존율은 35.3%이었다. Meerpohl 등¹⁹은 FIGO 병기 III, IV기의 잔류종양이 2cm 미만인 진행성 난소암에서 PC를 투여한 군과 carboplatin-cyclophosphamide(CC)를 투여한 군에서 3년 생존율이 각각 52% 및 46%라고 보고하였으며, Fanning 등²⁹은 PC 및 PAC을 투여한 군에서 3년 생존율이 36% 및 43%로 adriamycin을 포함한 군에서 생존율이 다소 높은 것으로 보고하였으며, Hannigan 등³⁰은 PC 및 CC요법을 통한 연구에서 진행성 난소암인 III기 및 IV에서 3년 생존율이 20% 및 21%로 저자의 경우보다 다소 낮은 성적을 보고하였다. Van der Burg 등³¹은 진행성 난소암에서 3회의 PC요법 후 종양감축술을 시행한 군과 종양감축술을 시행치 않은 군의 2년 생존율은 각각 56% 및

46%였다고 보고하였다.

본 연구에서 평균 생존기간은 FIGO 병기 Ic기가 45.5개월, II기가 34.8개월, III기가 31.4개월, IV기가 10개월로 평균 34.6개월이었다. 진행성 난소암에서 Meerpohl 등¹⁹은 PC 항암요법의 평균 생존기간은 37개월로 저자의 경우보다 높게 보고하였으나, Hannigan 등³⁰, Alberts 등⁹은 각각 17.4개월로 저자의 경우보다 낮은 성적을 보고하였다. 이는 PC 항암요법시 항암제의 용량이 다르고, 잔류종양의 크기에 대한 기준을 다르게 설정하였기 때문인 것으로 사료된다. Kaye 등¹⁶은 PC 요법의 두 가지 용량, 즉 고용량 cisplatin 100mg/m² 투여군의 평균 생존기간은 114주, 저용량 50mg/m² 투여군에서는 평균 생존기간이 69주로 고용량을 사용한 환자군에서 임상적 반응을, 생존율 및 평균 생존기간이 우수한 것으로 보고하였다.

병리조직학적 유형에 따른 평균 생존기간은 장액성 난소암이 34.1개월, 점액성 난소암이 36.3개월로 통계학적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으나, 1991년 Gynecologic Oncology Group의 연구에서는 점액성 난소암이나 자궁내막양 난소암이 장액성보다 예후가 나쁜 것으로 보고하였다.²⁶

수술방법에 따른 평균 생존기간은 본 연구에서는 완전제거술이 시행된 군에서 40개월, 불완전제거술이 시행된 군에서 27.6개월로 나타나 수술로 종양을 최대한 제거하는 것이 생존율 및 생존기간에 좋은 예후를 보여 잔류종양의 크기가 중요한 예후인자가 됨을 알 수 있었다.^{7,18,19} PC요법 시행시 잔류종양의 크기가 2cm 미만일 경우 즉, 완전제거가 된 경우의 평균 생존기간은 Meerpohl 등¹⁹은 37개월, Van der burg 등³¹은 26.6개월이었다고 보고하였으며, 잔류종양이 2cm이상인 불완전제거가 된 경우 Young 등²⁵은 단일제제 혹은 복합제제로 항암요법을 시행했을 경우 평균 생존기간이 22개월, Conte 등¹⁰은 PAC 요법시 22.6개월, Marth 등¹⁷은 평균 생존기간은 cisplatin이 포함된 군에서 22.8개월, cisplatin이 포함되지 않은 군에서 8.5개월이었다고 보고하였다.

항암요법시 나타나는 부작용으로 cisplatin을 투여 받은 대부분의 환자들에서 오심 및 구토가 심하게 유발되는데 지연성 구토는 cisplatin을 투여받은 환자의 20~35%에서 나타나고 고용량의 cisplatin을 투여할 경우 90%이상에서 나타난다고 한다.³² Cispla-

tin은 용량의존성 신장독성을 나타내는데 혈청 BUN 및 creatinine의 증가는 대부분 일시적이나 용량과 관계가 있으며, 이의 예방을 위해 충분한 수분공급과 mannitol을 정주하기도 한다. 그 외 골수억제에 의한 백혈구 감소, 혈소판 감소와 탈모증이 나타나며, 드물지만 신경독성 및 이독성도 나타난다. 그러나 이러한 독성은 알킬화제제보다는 심하지 않다고 한다.¹⁵

알킬화제제인 cyclophosphamide는 부작용으로 오심, 구토, 골수억제, 신장독성 특히 출혈성 방광염 및 탈모증 등을 동반하기도 한다.

저자들의 연구에서 PC요법에 따른 독성은 “Common Toxicity Criteria of Cancer Therapy Evaluation Program”에 따라 구분하였다. 혈액학적 독성은 백혈구 감소증이 48예(76.2%)에서 나타났으나, 이 중에 대부분의 경우인 83.4%가 grade 1 및 2였으며, 8예에서 grade 3 및 4가 각각 6.3%, 10.4%였으며 예방적으로 항생제 및 GM-CSF를 사용하여 감염을 예방하였다. 혈소판 감소증은 19예(30.1%)에서 나타났으나 이 중에 68.4%가 grade 1 및 2였으며, grade 3 및 4는 각각 3예인 15.8%였으나 출혈성 경향을 나타내지는 않았다. 빈혈은 48예(76.2%)에서 나타났으나, 이 중에 81.2%가 grade 1 및 2였고 grade 3은 7예(14.6%), grade 4는 2예(4.2%)였다.

Kaye 등¹⁶은 저용량 cisplatin(50mg/m²) 투여시 백혈구 감소증과 빈혈이 각각 grade 1 및 2는 54%, 56%, grade 3은 4%, 0%, 그리고 grade 4는 없었으나 고용량 cisplatin (100mg/m²) 투여시에는 백혈구 감소증과 빈혈이 각각 grade 1 및 2가 46%, 67%, grade 3이 14%, 11%, grade 4가 3%, 4%로 고용량군에서 심한 골수억제가 나타난다고 보고하였다. Colozza 등²¹은 PAC요법시 50mg/m²의 cisplatin을 사용하여 grade 3 및 4의 백혈구 감소증과 빈혈이 8%와 5% 및 5%, 0%로 낮은 부작용이 발생한다고 보고하였으나, Piver 등³³은 PAC요법시 grade 3 및 4의 백혈구 감소증과 빈혈이 35.7%, 14.3% 및 3.6%, 0%로 저용량임에도 높은 부작용이 나타남을 보고하였다. 중등도의 용량인 cisplatin(75mg/m²)을 사용한 Swenerton 등¹⁸은 grade 3 및 4의 백혈구 감소증과 혈소판 감소증이 각각 36%, 42%와 6%, 0%, 빈혈이 26%, 29%였으며, Meerpohl 등¹⁹은 cisplatin(80mg/m²)에서 grade 3 및 4의 백혈구 감소증 및 빈혈이 42%, 14%

와 10%, 2%로 대체로 저용량군보다 높은 골수억제가 나타나는 것으로 보고하였다. 고용량을 사용한 Hannigan 등³⁰은 grade 3 및 4의 백혈구 감소증과 빈혈 및 혈소판 감소증을 각각 56%, 10%와 3%, 0% 및 6%, 2%였으며, Alberts 등³⁴은 54%, 6%와 2%, 0% 및 6%, 1%라고 보고하여 저자들의 경우에서 보다 골수기능 억제가 심하다고 보고하였다. 이러한 골수기능 억제에 의한 백혈구 감소증, 빈혈 및 혈소판 감소증은 cisplatin의 용량과 비례해서 나타남을 알 수 있다.

신장장애는 4예(6.3%)에서 발생하였으나 중증의 신독성은 나타나지 않았다. 고용량을 사용한 Hannigan 등³⁰과 Alberts 등³⁴도 grade 3 및 4의 신독성이 1%에서만 나타나는 것으로 보고하여 저자들의 경우와 비슷한 결과를 보였고 충분한 수분공급과 mannitol의 사용으로 중증의 신장독성을 예방할 수 있었다.

위장관 독성 중에서 오심 및 구토가 PC요법시 환자들에서 가장 고통스러워하는 부작용이다. Cisplatin에 의한 오심과 구토는 거의 전 예에서 나타났으나 중증인 grade 3 및 4는 각각 7.9%, 0%와 31.7%, 0%에서 나타났다. 저용량을 사용한 Colozza 등²¹은 grade 3 및 4가 77%, 0%로 다소 높게 보고하였으며, Kaye 등¹⁶은 17%, 0%로 낮게 보고하였다. 고용량을 사용한 Hannigan 등³⁰과 Alberts 등³⁴은 7%, 1%로 보고하여 저자들의 경우와 비슷한 결과를 보였다. 고용량을 사용함에도 중등도 이상의 오심과 구토가 적게 발생한 것은 Kris 등³⁵의 연구에서와 같은 방법으로 선택적 5-HT₃ 수용체 차단제인 ondansetron의 사용과 dexamethasone 및 metoclopramide를 함께 사용하여 항구토효과를 증진시켰기 때문인 것으로 사료된다.

탈모증은 많은 항암제의 흔한 부작용 중의 하나이며 가역적인 현상이다. 고용량 cisplatin(100mg/m²)을 투여한 저자의 연구에서 탈모증은 grade 1이 39예(61.9%)로 가장 많았으며, grade 2는 8예(12.7%), grade 3은 6예(9.5%)로 84.1%의 환자에서 나타났다. Hannigan 등³⁰은 고용량을 사용한 연구에서 98%의 탈모증이 나타났으며 grade 1이 55%, 2가 17%, 3이 26%이고, Kaye 등¹⁶은 저용량군 cisplatin 50mg/m²에서는 grade 1, 2, 3이 25%, 27%, 28%, 고용량군 cisplatin 100mg/m²에서는 3%, 29%, 63%에서 나타났

다고 하였다. 탈모증도 cisplatin의 용량과 비례하여 빈도와 정도가 심한 것으로 사료된다.

다른 부작용으로는 신경독성 및 이독성이 각각에서 grade 1이 1예씩 나타났으며 가역적인 현상으로 일시적이었다.

진행성 상피성 난소암의 항암치료에서 cisplatin 주축인 복합요법이 표준요법으로서 완치를 및 생존율의 향상에 기여해왔으나 아직도 높은 사망률을 나타내고 있으며, 현재는 cisplatin과 taxol을 사용한 복합화학요법이 표준 항암화학요법으로 사용되고 있다. PC요법이 taxol을 이용한 항암요법에 비해 임상적 반응을 및 평균 생존율 등에서 약간 낮은 성적을 보이지만 비용적인 측면에서 아직까지도 많이 사용되고 있는 효과적인 복합화학요법이라 할 수 있다. 현재에도 상피성 난소암에 대한 더욱 효과적인 복합화학요법에 대한 많은 연구가 시행되고 있으며 본 연구에서 저자들은 FIGO 병기 Ic-IV기의 환자들을 대상으로 하여 고용량 cisplatin(100mg/m²)을 이용한 PC요법으로 높은 임상적 반응율과 평균 생존기간이 연장되었으며 독성이 적음을 확인하였다.

- 참고문헌 -

1. 한국 중앙암등록 사업 연례 보고서. 보건복지부. 1999.
2. Segelov E, Stuart-Harris R, Bell D, Tattersall M, Hutton-potts J, Friedlander M. A Phase II study of carboplatin and cisplatin in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynec Oncol* 1994; 15(4): 277-82
3. Mariantonietta C, Anna MM, Stephanian G, Virginio B, Carlo B, Verena DA, et al. Long-term results in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma treated with a combination of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(5): 522-6
4. Advanced Ovarian Cancer Trialist Group : Chemotherapy in advanced ovarian cancer : an overview of randomized clinical trials. *Br Med J* 1991;303: 884-93
5. Cohen CJ, Goldberg JD, Holland JF, et al. Improved therapy with cisplatin regimens for patients with ovarian carcinoma(FIGO stages III and IV) as measured by surgical end-staging(second-look) operation. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 955-65
6. Willams CJ, Stewart L, Parmar M, Guthrie D.

Meta-analysis of the role of platinum compounds in advanced ovarian carcinoma : the advanced ovarian cancer trialists group. *Semi Oncol* 1992; 19: 120-8

7. Adams M, Kerby JJ, Rocker I, Evans A, Johansen K, Franks CR. A comparison of the toxicity and efficacy of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. The SWOGS Gynecological Cancer Group. *Acta Oncol* 1989; 28(1): 57-60
8. Edmonson JH, McCormack GM, Wieand HS, Kluger JW, Krook JE, Stanhope CR, et al. Cyclophosphamide-cisplatin versus cyclophosphamide-carboplatin in stage III-IV ovarian carcinoma: a comparison of equally myelosuppressive regimen. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(19): 1500-4
9. Albert DS, Green S, Hannigan EV, O'Toole R, Stock-Novack D, Anderson P, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomised trial in stage III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(5): 706-17
10. Conte PF, Bruzzzone M, Carnino F, Chiara S, Donadio M, Facchini V, et al. Carboplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide: a randomised trial in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9(4): 658-63
11. Anderson H, Wagstaff J, Crowther D, Swindell R, Lind MJ, McGregor J, et al. Comparison of the toxicity of cisplatin, carboplatin(CBDCA) and iproplatin(CHIP) in combination with cyclophosphamide in patients with advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24(9): 1471-9
12. Mangioni C, Bolis G, Pecorelli S, Bragman K, Epis A, Favalli G, et al. Randomised trial in advanced ovarian cancer comparing cisplatin and carboplatin. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(19): 1464-71
13. Lloyd RE, Jones SE, Solomon SE, et al. Combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosphamide for solid tumor: a phase II trial. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 77-83
14. Edward V, Stephanie G, David SA, Robert O, Earl S. Results of a Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Oncology* 1993; 50(supp 2): 2-9
15. Disaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecology Oncology*. 5th edition. Mosby-Year Book: 1997. p. 602-6
16. Kaye SB, Lewis CR, Paul J, Duncan ID, Gordon HK, Kitchener HC, et al. Randomised study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian

- cancer. *Lancet* 1992; 340: 329-33
17. Marth C, Trope C, Vergote IB, Kristensen GB. Ten-year results of randomised trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide in advanced, suboptimal debulked ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1998; 8: 1175-80.
 18. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, Roy M, Krepart G, Carmichael J, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: A randomized phase III study of the national cancer institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 718-26
 19. Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kühnle H, Schumacher M, Pfleiderer A. Randomised study comparing carboplatin /cyclophosphamide and cisplatin/ cyclophosphamide as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 75-84
 20. Ehrlich CE, Einhorn L, Williams SD, Morgan J. Chemotherapy for stage III-IV epithelial ovarian cancer with cis-dichloramineplatinum (II), adriamycin, and cyclophosphamide: A preliminary report. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 281-8
 21. Colozza M, Mosconi AM, Gori A, Belsanti V, Basurto C, Angelis VD, et al. Long-term results in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma treated with a combination of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(5): 522-6
 22. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partidge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6
 23. Williams CJ, Mead B, Arnold A, Green J, Buchanan R, Whitehouse M. Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma: initial experience using a platinum-based combination. *Cancer* 1982; 49(9): 1778-83
 24. Kohn EC, Sarosy GA, Davis P, Christian M, Link CE, Ognibene FP, et al. A phase I/II study of dose-intense paclitaxel with cisplatin and cyclophosphamide as initial therapy of poor-prognosis advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 181-91
 25. Young R, Chaner B, Hubbard S. Advanced ovarian adenocarcinoma: A prospective clinical trial of melphalan(L-PAM) versus combination chemotherapy. *N Engl J Med* 1978; 299: 1261
 26. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, et al. Long-term follow up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the gynecologic oncology group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1138-50
 27. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma : Symposium on ovarian cancer. *Natl Cancer Inst. Mongr* 1975; 42: 1010-4
 28. Rerek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak's Gynecology. 12th edition. William & Wilkins 1996; 1155-230
 29. Fanning J, Bennett TZ, Hilgers RD. Meta-analysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 954-60
 30. Hannigan EV, Green S, Albert DS, Surwit E. Results of Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Oncology* 1993; 50(suppl 2): 2-9
 31. Van der Burg ME, Lent MV, Buyse M, Koierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-34
 32. 민술홍, 김두순, 조용수, 남성원, 김인수, 임정원 등. Cisplatin 투여로 인한 구토시 이의 예방을 위한 ondansetron과 metoclopramide에 관한 phase III 연구. *대한산부인과학회지* 1994; 37: 542-51
 33. Piver MS, Eltabbakh GH, Hempling RE, Recio FO, Blumenson LE. Prospective sequential trials of induction weekly cisplatin followed by monthly cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and paclitaxel and cisplatin in optimal(≤ 1 cm) stage III and IV ovarian cancer. *Eur J Gynec Oncol* 1998; 19(1): 5-10
 34. Alberts DS, Dahlberg S, Green SJ, Garcia D, Hannigan EV, O'Toole R, et al. Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stage III(suboptimal) and IV ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 618-27
 35. Kris MG, Tyson LB, Clark RA, Gralla RJ. Oral ondansetron for the control of delayed emesis after cisplatin. Report of a phase II study and a review of completed trials to manage delayed emesis. *Cancer* 1992; 70(4): 1012-6

= 국문 초록 =

목적 : 원발성 상피성 난소암에 있어서 고용량 cisplatin-cyclophosphamide 복합항암화학요법의 효용성과 독성에 대한 평가를 목적으로 하였다.

연구방법 : 1993년 7월부터 1997년 6월까지 부산대학교 병원에서 수술후 원발성 상피성 난소암으로 진단된 63명의 환자들을 대상으로 cisplatin 100mg/m²/day과 cyclophosphamide 750mg/m²/day를 매 4주마다 6주기로 복합항암화학요법을 시행하였고, 병기별 임상적 반응률, 3년 생존율, 혈액학적 독성, 신독성 등을 평가하였다.

결과 : 임상적 반응도는 FIGO stage Ic에서 100%, stage II에서 100%, stage III에서 53.5%, stage IV에서 25%로 각각 나타났으며, 전체 반응도는 69.8%였다. 3년 생존율은 stage Ic에서 93.3%, stage II에서 60%, stage III에서 50%, 그리고 stage IV에서는 0%였다. 평균 생존기간은 34.6개월이었다. Cisplatin-cyclophosphamide 요법에 있어 혈액학적 독성은 호중구감소증과 빈혈이었다. 오심과 구토는 가장 일반적인 부작용이었으며 96.8%에서 나타났다. 독성의 대부분은 grade 1 과 2 정도였다.

결론 : Cisplatin(100mg/m²/day)-cyclophosphamide(750mg/m²/day)를 사용하는 복합항암화학요법은 원발성 상피성 난소암의 치료에 있어 안전하고 효과적인 방법이다.

중심단어 : 상피성 난소암, Cisplatin, Cyclophosphamide