

재발성 난소암의 병합화학요법으로써 Paclitaxel-Carboplatin과 Paclitaxel-Cisplatin의 효용성 비교

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과학교실 · 강원대학교 의과대학 산부인과*
유향조 · 김용만 · 이해림 · 김미경 · 이동현* · 김종혁 · 김영탁 · 목정은 · 남주현

=Abstract=

Comparison Between Paclitaxel-Carboplatin and Paclitaxel-Cisplatin as a Combination Chemotherapy in Recurrent Ovarian Cancer

Hang-Jo Yoo, M.D., Yong-Man Kim, M.D., Hea-Rim Lee, M.D.,
Mi-Kyung Kim, M.D., Dong-Heon Lee*, M.D., Jong-Hyeok Kim, M.D.,
Young-Tak Kim, M.D., Jung-Eun Mok, M.D., Joo-Hyun Nam, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea*

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Kangwon National University, Chuncheon, Korea*

Objective: To evaluate the efficacy and side effects of cisplatin and carboplatin each in combination with paclitaxel in recurrent epithelial ovarian cancer who had not taken paclitaxel-based chemotherapy

Materials and Methods: Between January 1994 and October 1999, in department of obstetrics and gynecology, Asan Medical Center, 42 recurrent ovarian cancer patients who had initial platinum-based chemotherapy except paclitaxel were treated with paclitaxel-based chemotherapy. One group was 14 patients treated with paclitaxel-cisplatin and the other group was 28 patients treated with paclitaxel-carboplatin. Disease free interval before recurrence was 6 months at least. Patients received paclitaxel 135mg/m² followed by either cisplatin 75mg/m² or carboplatin 300mg/m². The schedule was repeated every 3 weeks for at least 6 cycle. Response was evaluated by physical examination, serial serum CA 125 measurement, chest PA before each cycle, and abdomino-pelvic CT scan every 3 cycles.

Results: As paclitaxel-cisplatin group, with a median follow-up of 34.5 months (range, 9-60 months), 1 patient had complete response, 6 patients had partial response, 3 patients had stable disease and 4 patients had persistent disease, overall response rate was 50%, mean survival duration was 40 months. As paclitaxel-carboplatin group, with a median follow-up of 25.5 months (7-36 months), 4 patients had complete response, 11 patients had partial response, 6 patients had stable disease, and 7 patients had persistent disease, overall response rate was 53.4%, mean survival of 24 months. As grade of side effects in each group, we evaluated leukopenia, anemia, thrombocytopenia,

nausea, vomiting, fever, neurological abnormality, and renal abnormality. The rate of grade 3 to 4 leukopenia was 11% in paclitaxel-cisplatin arm and 17% paclitaxel-carboplatin, in arm .

Conclusion: These results demonstrate that the combined chemotherapy of paclitaxel followed by cisplatin or carboplatin is highly effective and safe in recurrent epithelial ovarian cancer who had taken no previous paclitaxel-based chemotherapy.

Key words: Recurrent ovarian cancer, Paclitaxel-Carboplatin , Paclitaxel-Cisplatin, Chemotherapy

I. 서 론

난소암은 증상이 비특이적이고 조기진단이 어려워 진단당시 환자의 75% 가량이 International Federation of Gynecology and Obstetrics(FIGO) 병기 III기 이상으로 진행된 경우이다. 그 중 90% 이상이 상피성 난소암이며 진행된 난소암의 경우 종양 축소 수술과 항암화학요법이 치료의 근간을 이룬다.¹ 치료성적을 높이기 위해 2차 추시개복술, 2차 항암요법등의 여러 방법을 개발 시도하고 있지만 아직도 난소암은 세계적으로 가장 사망률이 높고 예후가 불량한 부인암으로 알려져 있다.^{2,3}

1980년대부터 사용한 platinum compounds와 alkylating agents의 병합화학요법이 최근까지 난소암의 기본 화학적 치료로 광범위하게 사용되었다. 그러나 McGuire 등에 의해 paclitaxel-cisplatin의 병합화학요법이 진행된 난소암에서 생존률을 높일 수 있는 치료법으로 주목을 받기 시작했다.⁴ 이후, paclitaxel-cisplatin의 병합화학요법이 각광을 받으면서 cisplatin의 독성을 감소시키기 위해 carboplatin으로의 대체하는 방법이 연구되었고 Calvert formula에 따라 용량을 조절함으로써 최소한의 약물 부작용으로 최대한의 치료 효과를 보고자 하는 노력이 이루어졌다.¹⁰ Carboplatin은 cisplatin에 비해 구토 신경병리가 적을 뿐만 아니라 AUC(Area Under Curve)에 따른 용량 조절을 통해 cisplatin에 비해 빈도가 증가하는 골수억제 부작용을 감소시킬 수 있다고 알려져 있다.⁶

본 연구는 paclitaxel을 포함한 항암치료를 시행한 적이 없는 상피성 난소암 환자에서 개발한 경우, paclitaxel-cisplatin과 paclitaxel-carboplatin의 항암치료 효과와 부작용을 후향적으로 비교 및 평가하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1994년 1월부터 1999년 10월까지 울산의대 서울 중앙병원 산부인과에서 수술 후 paclitaxel을 포함하지 않은 platinum 병합화학치료를 받았으나 6개월 이상 경과된 후 재발한 상피성 난소암 환자들 중 paclitaxel-cisplatin을 사용한 14명, paclitaxel-carboplatin을 사용한 28명을 대상으로 의무기록을 통해 후향적으로 연구하였다.

병합화학요법은 3주 간격으로 시행하였는데 paclitaxel은 135mg/m²/24hr, cisplatin은 75mg/m² 그리고 carboplatin은 300mg/m²을 사용하였다. 각각의 치료군에서 나이, 병기, 조직병리, 일차 항암치료의 횟수, 무병생존의 기간 및 경과 관찰의 기간 등을 조사하였다. 약물의 치료효과는 각 항암제 투여 전 CA125 측정치, 흉부 X선촬영과 3번의 항암치료 후 복부골반 단층촬영으로 판단 하였다. 항암제의 치료효과는 임상적 반응의 정도에 따라 완전반응(complete response, CR)은 적어도 4주간 병의 증거가 없는 경우, 부분반응(partial response, PR)은 측정된 병소의 50% 이상이 감소되거나 CA125의 감소를 보이는 경우이며, 진행성질환(progressive disease, PD)은 병변 크기의 25% 이상 증가, CA125의 증가 또는 새로운 병소가 관찰되는 경우, 그리고 고정성 질환(stable disease, SD)은 부분반응과 진행성질환의 사이로 규정하였다.

병합화학요법의 부작용은 혈액학적 독성으로 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈의 정도를 측정하였고 비혈액학적 독성으로는 구역, 구토, 신경기능이상, 신경인증, 열(fever)을 측정하였다. 백혈구감소증에 있어 중증의 경우는 백혈구 수치가 3단계(1000-1900 개/ μ L), 4단계(1000개 미만/ μ L)인 경우로, 열은 38C 이상인 경우로 정의 하였다.

통계방법은 Chi-Square test, Fishers exact test, Mantel-Haenszel Chi-Square test for trend, Wilcoxon rank test를 적절히 사용하였다.

III. 결 과

1. 환자군 분포의 특성

Paclitaxel-cisplatin 투여 환자들의 평균나이는 53세 (34-69)이고 일차 항암요법은 평균 7.1(6-9)회 시행하였으며 무병생존기간은 21.7개월(6-44)이었다. FIGO 분류에 따른 병기는 II기가 2명, III기가 11명, IV기가 1명 이었고 병리학적 분포는 장액성 9명, 점액성 3명, 기타 2명 이었으며, 잔여 종양의 크기는 모두 2cm 이내의 크기였다..

Paclitaxel-carboplatin 투여 환자들의 평균 나이는 51.3세 (28-70)이고 일차 항암요법은 평균 6.6(6-9)회 이었으며 무병생존 기간은 21.3개월(6-55)이었다. FIGO 분류에 따른 암기는 II기가 6명, III기가 18명, IV기가 4명 이었고 병리학적 분포는 장액성이 23명 점액성이 4명 기타가 1명이었으며, 잔여 종양의 크기는 모두 2cm 이내였다.

두 군간에 나이, 일차 항암치료 횟수, 재발 시 까지 무병생존기간 경과관찰기간은 Wilcoxon Two-Sample test, 병기와 조직학적 분류는 Fishers exact

test 을 이용하여 분석하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.(Table. 1).

2. 약물 투여

양 군에서 재발시 약물 투여 횟수는 paclitaxel-cisplatin 군에서 평균 6.5회 (4-12회), paclitaxel-carboplatin 군에서 평균 7.1회 (4-13회) 로 두 군간의 통계적 차이는 없었다.

독성반응에 의한 약물 용량의 조절은 골수 독성에 대한 요량 조절 기준인 $>4000/\text{mm}^3$ 인 경우는 100%의 용량으로, $3999-3000/\text{mm}^3$ 인 경우는 50% 용량감량, $2999-2000/\text{mm}^3$ 인 경우는 75% 용량감량, $999-0/\text{mm}^3$ 인 경우엔 회복될 때까지 보류에 따라 항암약물 용량을 조절하였는데 용량을 감량한 경우는 양군에서 각각 없었다.

3.치료 반응

Paclitaxel-cisplatin 병합화학요법군의 중앙(median) 추적관찰기간은 34.5 (9-60)개월이었고 치료반응 정도는 완전반응이 1명, 부분반응이 6명, 고정성질환이 3명, 진행성질환이 4명이었고 총반응률은 (overall response rate) 50%이었고, 평균생존기간은 40개월이었다.

Paclitaxel-carboplatin 병합화학요법군의 추적관찰 기간은 25.5 (7-36)개월이었고 반응은 완전반응이 4

Table 1. Patients Characteristics in the Paclitaxel-cisplatin and Paclitaxel-carboplatin group.

	Paclitaxel-cisplatin(14)	Paclitaxel-carboplatin(28)
AGE(years)*	34-69(mean 53.0)	28-70(mean 51.3)
FIGO		
STAGE [†] II	2	6
III	11	18
IV	1	4
HISTOLOGYC		
TYPE [†] serous	9	23
Mucinous	3	4
Etc	2	1
DFI*	6-44(mean 21.7)	6-55(mean 21.3)
F/u duration*	9-60(med.34.5)	7-36(med.25.5)
No.prior chemo*	6-9(mean 7.1)	6-9(mean 6.6)

DFI: disease free interval

*P-value was not significant by Wilcoxon Two-Sample Test

† P-value was not significant by Fishers Exact Test

명, 부분반응이 11명, 고정성질환이 6명, 진행성질환이 7명이었고 총반응률은 53.4%, 이었고, 평균생존기간은 24개월이었다. 두 군간에 유의한 통계적 차이는 없었다.(Table. 2)

4. 약물 독성 반응

병합항암요법 투여시 혈액학적 이상, 구역 및 구토, 열, 신경학적 이상 및 신장의 이상정도를 각 항암요법 전, 후에 평가하였다. 3단계 이상의 백혈구감소증은 paclitaxel-cisplatin 군이 11%, paclitaxel-carboplatin 군이 17%로 통계적인 차이가 없었다. 각 주기당 백혈구 감소증은 항암제 치료 4회 종료 후에 두 군에서 차이가 있었는데 paclitaxel-cisplatin 병합화학요법 투여군에서 빈도가 증가하였고 ($P<0.0057$), 열 (fever)은 항암치료 8회 종료 후 paclitaxel-cisplatin 병합화학요법 투여군에서 빈도가 증가하였다 ($P<0.0002$). 신경인증, 신장기능이상, 구역 및 구토 등의 비교에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.(Table. 3)

난소암은 급속히 자라는 종양으로 알려져 있는데 진행된 경우, 종양축소수술 시행 후 2주 이내에 항암화학요법으로 치료하는 것이 수술 이환율에 영향을 주지 않으면서 생존율을 증가시킨다고 알려져 있다.¹³ 그러나, 진행된 난소종양에서 종양축소수술 후 platinum을 기본으로 하는 복합항암 화학치료를 받은 경우, 반응률은 60-80%이고 조직학적 완전 반응율은 25-30%이지만 완전 반응자 중 20-71%에서 다시 재발하는 것으로 알려져 있다.²

현재 진행된 난소암의 5년 생존률은 병기 IIIa 기에서 41%, IIIb 기에서 24.9%, IIIc 기에서 23.4%, IV 기에서 11.1%이며⁸ 최근 수십년간 크게 향상되지 않고 있다. 치료 성적 향상이 다른 부인암에 비해 둔화되어 있는 현실은 조기 발견이 어려운 등의 여러 가지 원인을 생각할 수 있으나 진행된 난소암의 치료 후, 많은 환자에서 발생하는 재발 난소암에서 경우에 효과적인 항암제를 찾을 수 없을 뿐 아니라 항암제 이외의 치료법도 뚜렷한 치료성적을 내지 못하고 있기 때문에 사료된다.

재발한 난소암 환자들 중 일차 항암화학요법에

IV. 고 찰

Table 2. Clinical response in each eligible patients (n=42)

Response	Overall	Paclitaxel-cisplatin		Paclitaxel-carboplatin	
		50.0%		53.4%	
CR	n(%)	1(7.1)		4(14.4)	
PR	n(%)	6(42.9)		11(39.2)	
SD	n(%)	3(21.4)		6(21.4)	
PD	n(%)	4(28.6)		7(25.0)	
Total	n(%)	14(100)		28(100)	

P-value was not significant by Fishers Exact Test

Table 3. Hematologic and Nonhematologic Toxicity in the Paclitaxel-cisplatin and Paclitaxel-carboplatin group

GRADE		Paclitaxel-cisplatin					Paclitaxel-carboplatin				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Leukopenia	n(%)	36(48)	15(20)	16(21)	5(7)	3(4)	11(52)	35(17)	29(14)	20(9)	17(8)
Anemia	n(%)	11(15)	42(56)	21(28)	1(1)	0	43(20)	103(49)	56(26)	10(5)	0
Thrombocytopenia	n(%)	69(92)	4(5)	2(3)	0	0	172(81)	16(8)	15(7)	9(4)	0
Nausea/Vomiting	n(%)	30(40)	30(40)	15(20)	0	0	115(54)	84(40)	13(6)	0	0
Fever	n(%)	63(84)	8(11)	4(5)	0	0	196(92)	12(6)	2(1)	2(1)	0
Neurologic	n(%)	65(87)	6(8)	4(5)	0	0	202(95)	8(4)	2(1)	0	0
Renal	n(%)	71(95)	3(4)	1(1)	0	0	206(97)	5(2)	1(1)	0	0

P-value was not significant by Fishers Exact Test

완전반응을 보인 후 6개월이 지나서 재발한 경우를 플래티늄에 민감한 군(platinum-sensitive)과 6개월 이내에 재발한 경우를 플래티늄에 완고한 군(platinum-resistant/refractory)으로 나눌 수 있다.⁹ 본 연구에서는 platinum을 포함한 일차 병합화학요법으로 치료한 후 6개월 이상이 지난 후 재발한 platinum sensitive group을 대상으로 paclitaxel-cisplatin과 paclitaxel-carboplatin 병합화학요법 치료를 하였다.

1980년 말에는 platinum drug인 cisplatin과 carboplatin에 대한 비교연구가 활발히 진행되었는데 생존을 면에서는 난소암의 일차치료에 있어 두 약제간의 차이가 없었다.³ Carboplatin은 cisplatin analog로써 cisplatin에 비해서 비 혈액학적 독성이 적은 약제로 1981년에 개발되었다.¹⁰ 1980년에서 1990년 사이에 alkylating agents보다 난소암에 대해 치료효과가 향상된 platinum 화합물을 찾는 무작위 시도가 있었다. 기존의 alkylating agent 보다 platinum에 대해 난소암이 증가된 반응을 보이고 progression-free survival이 연장되었지만 생존률에 있어서는 현저한 차이가 없었다.¹¹

그 후 1990년 초에 이르러서 platinum을 기초로 한 병합화학요법이 유의하게 증가된 치료반응과 progression-free survival의 연장 효과를 나타내는 것이 여러 연구에서 밝혀짐으로써 점차 난소암의 일차 항암화학요법의 기본치료가 되었다.¹⁶

현재 난소암, 유방암과 악성 흑색종 및 폐암 등의 치료효과가 있는 것으로 알려져 있는 paclitaxel은 주목(yew tree)으로부터 전구체를 추출하여 반합성한(semi-synthetic) 물질이다. paclitaxel은 세포내에서 미세소관(microtubule)의 회합(assembly)을 유도하고 튜불린(tubulin)의 이산(disassembly)을 제한하여 암세포의 증식을 억제한다.¹⁰ 부작용으로는 과민반응, 부정맥, 그리고 골수억제가 대표적으로 알려져 있고 고용량에서는 신경인증이 문제가 되었다. 그러나 항히스타민제 및 스테로이드를 전처치로 투여함으로써 대부분의 부작용을 방지할 수 있었다.

1996년 이전에는 cisplatin과 cyclophosphamide가 진행된 난소암의 병합화학요법으로 광범위하게 사용되었다. McGuire 등은 paclitaxel-cisplatin과 cisplatin-cyclophosphamide을 비교하였는데, 생존률은 각각 73%와 60%, progression free survival은 18개월과 13개월, 완전반응은 51%와 31% 그리고 중앙 생존

기간 (median survival)은 38개월과 24개월로 paclitaxel-cisplatin 군이 기존의 cisplatin-cyclophosphamide에 비해 우수한 치료효과를 거두었다.⁴ Neijt 등은 cisplatin과 cyclophosphamide에 비해 paclitaxel 135mg/m²/24hr과 cisplatin 75mg/m²의 병합화학요법에서 치료 반응률이 현저히 높았을 뿐만 아니라 progression-free survival과 생존률이 유의하게 증가됨을 보고하였으며, 이들 연구자들에 의해 paclitaxel과 cisplatin이 난소암의 새로운 병합화학요법으로 제안되었다.¹³

약물 부작용을 감소시키면서 치료효과를 극대화하는 방법을 찾고자 하는 노력이 계속되었는데, Eisenhauer 등은 paclitaxel의 투여시간을 3시간으로 단축하여 골수억제 부작용의 감소효과를 관찰하였다.¹⁴ Picart 등은 paclitaxel 175mg/m²/24hr 3시간, cisplatin 75mg/m² 투여군과 cisplatin 75mg/m² cyclophosphamide 750mg/m² 투여군을 비교하였는데 치료효과는 앞선 연구 결과와 같이 paclitaxel과 cisplatin 병합화학요법에서 더 우수하였지만 주입시간의 단축이 신경독성을 증가시켰다.¹ 외래 치료가 가능한 paclitaxel 3시간 주입요법의 장점은 유지하면서 동반되는 신경병인을 감소시키기 위해 cisplatin을 carboplatin으로 대체하는 연구가 진행되었다.⁷

Bois 등의 중간 연구결과에 의하면 paclitaxel과 platinum 병합화학요법에 의한 독성은 수용할만한 수준이었고 paclitaxel-carboplatin 투여군과 paclitaxel-cisplatin 투여군 모두에서 중증의 골수억제는 없었고 집락자극인자(colony-stimulating factors)나 적혈구 또는 혈소판의 수혈을 필요로 하는 경우가 4% 미만에 불과했다.⁴ 본 연구에서도 paclitaxel-cisplatin 투여군의 경우 집락 자극인자를 8회, paclitaxel-carboplatin 투여군에서 37회로 각각 전체 항암 투여횟수의 11%, 17%를 차지하였으나 통계적인 유의성은 없었다. Bois 등 몇몇 연구자들에 의해 paclitaxel-carboplatin 투여군에서 paclitaxel-cisplatin 투여군보다 골수 억제효과, 특히 백혈구 감소증이 현저하게 증가는 것이 관찰되었다.^{4,15} 저자들의 연구에서는 양 군에서 전체 cycle당 각각 11%, 17%에서 중증 백혈구 감소증이 발생하였는데 통계적으로는 차이가 없어 Bois 등과는 차이가 있었다. 현재 본원에서 사용되는 carboplatin 용량은 체표면적당 mg 단위로 기존의 연구자들이 사용한 AUC와는 차이가 있다.

Calvert 공식에 의해 환산을 하면 대부분의 환자에서 AUC로 투여할 경우보다 적은 용량을 사용하게 되는데 이런 용량의 차이 때문에 본 연구에서는 carboplatin 사용군에서 골수 억제효과가 증가하지 않았다고 사료된다.

구역, 구토, 무력감, 신경인증 등은 paclitaxel-carboplatin 군에서 paclitaxel-cisplatin 군에 비해 적은 것으로 알려져 있다.¹⁵ Carboplatin 은 cisplatin에 비해 항암제 투여 전 다량의 수액공급이 필요 없으며 paclitaxel-carboplatin 을 3시간 투여 요법으로 치료한 경우 삶의 질이 크게 향상되는 등의 여러가지 장점이 알려지고 있다.¹¹ Paclitaxel-carboplatin 병합화학요법군에서 증가되는 것으로 알려진 백혈구 감소증의 경우도 열(fever)을 동반한 백혈구감소증은 증가하지 않았다. 본 연구에서는 골수억제 부작용도 네번째 항암치료 후에만 있어서만 paclitaxel-cisplatin 군에서 백혈구 감소증이 유의하게 증가되어 있었는데, 한 환자에서 4회 투여 후 백혈구 100개/ μ l 로 감소하는 심한 부작용이 발생했기 때문으로 생각된다. 이 환자는 집락자극인자 투여 후 백혈구 수치가 회복되었으며 5회 화학요법은 1주간 연기되었으나 이차 감염이나 기타 후유증은 관찰되지 않았다. 여덟번째 항암치료후에서 paclitaxel-cisplatin군에서 열이 유의한 차이를 보였을 뿐 다른 부작용들에 있어 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 본 연구에서 paclitaxel-cisplatin은 평균 6.5회, paclitaxel-carboplatin 군은 평균 7.1회의 치료를 받았는데 반응을 보인 대부분의 환자들은 6회 치료 후 추가 치료 없이 추적 관찰만 하였고 8회 이상 투여한 환자는 각각 3명 13명이었다. 8회째 발생한 열은 통계적으로는 유의하였으나 백혈구 감소증과 관계 없이 비전형적으로 발생한 경우도 포함되어 있을 뿐만 아니라 대상 환자의 숫자가 너무 적어 좀더 많은 환자군을 대상으로 그 임상적 의미를 판단하여야 할 것으로 사료된다.

일차 치료로 사용한 경우, 진행된 난소암에서 항암 효과는 Paclitaxel-carboplatin의 투여 군과 paclitaxel-cisplatin의 투여 군에서 동일한 것으로 알려져 있는데,¹⁸ 병소의 크기와 혈청CA125의 변화로 반응을 판단하게 된다. CA125는 치료반응에 대한 유용한 지표로 알려져 있으며 진행성 난소암의 지표로서 각각의 항암치료 직전에 측정되었다. 진행성

난소암의 약 70%에서 CA125 측정치가 증가되는데 74% 정도에서 총 반응률을 예측할 수 있다고 알려져 있다.¹⁴ 본 연구에서도 CA125는 컴퓨터 단층 촬영상 병소 크기 변화와 비교할 때 유의한 관련성이 있어 전체적인 치료 효과를 예상할 수 있었다.

대상군이 충분하지 않아 5년 생존률은 비교할 수 없었으나 치료 반응에 있어 paclitaxel-cisplatin 군과 paclitaxel-carboplatin 군의 차이를 보이지 않았고 부작용 면에서도 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 재발성 난소암의 복합항암요법으로는 치료 효과와 부작용 면에서 두가지 복합요법을 모두 사용할 수 있다고 사료된다. 그러나 약의 단가의 차이와 보험제도 등, 현실적인 문제를 고려할 때 비용상으로는 cisplatin이 좀더 환자들에게 접근하기 쉬운 용법이며 신장기능에 문제가 없고 전치료 요법으로 쓰이는 수액요법을 사용할 수 있다면 paclitaxel-cisplatin이 우선적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 그리고 치료중 신독성을 보이거나 cisplatin의 전치료 요법으로 쓰이는 수액요법을 사용할 수 없는 경우에는 paclitaxel-carboplatin으로 대체하여 사용하는 방법을 고려할 수 있다.

그러나 앞서 언급한 바와 같이 본 연구에서 사용된 용량은 체표면적당 mg으로 타 연구자들에 비해 상대적으로 용량이 적은 경우가 많았고 전체적인 대상 환자군이 적었다. 향후 본 연구 결과를 토대로 좀 더 많은 환자군을 대상으로 무작위 연구를 시행한다면 재발성 난소암의 항암제 선택에 실질적인 도움을 줄 수 있을 것으로 기대한다.

- 참고문헌 -

1. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Is cisplatin-paclitaxel (R-T) the standard in first-line treatment of advanced ovarian cancer (OvCa)? The EORTC-GCCG, NOCOVA, OCI-C and Scottish Intergroup experience. Proc Am Soc Clin Oncol 1997(abstr 1258);16;352a
2. Conte PF, Ciani CA. Gadducci. Up date in the management of advanced ovarian carcinoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology 1999;32 :49-58
3. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, et al. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian

- cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:2066-70
4. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl Med* 1996;334:1-6
5. du Bois A, Hans JL, Werner M, Volker M, Serban C, Barbara R, et al. Carboplatin/Paclitaxel Versus Cisplatin/Paclitaxel as First-Line Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: An Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 11):28-33
6. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg Patricia, Godbloom EP, Burroughs JN, et. Relationships Between Carboplatin Exposure and Tumor Response and Toxicity in Patients With Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:520-28
7. Neijt JP, Engelom SA, Tuxen P G, Soresen M K, Mogens Hansen, Cristiana Sessa, et.al Exploratory Phase III Study of Paclitaxel and Cisplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:3084-92
8. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *J Epidemiol Biostat*. 1998;23:1
9. David SA. Treatment of Refractory and Recurrent Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(suppl 1): 8-14
10. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin Dosage: Prospective Evaluation of a Simple Formula Based on Renal Function. *J Clin Oncol* 1989; 7:1748-56
11. Vincent E. Herrin MD, and Tate Thigpen, MD. Chemotherapy for Ovarian Cancer: Current Concepts. *Semin. Surg. Oncol*. 1999; 17: 181-8
12. Schink JC. Current Initial Therapy of Stage III and Ovarian Cancer: Challenges for Managed Care. *Semin Oncol* 1999; 26(suppl 1): 2-7
13. Neijt JP, and Andreas du Bois. Paclitaxel/Carboplatin for the Initial Treatment of Advanced Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1999;26(suppl 2): 78-83
14. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:2654-66
15. Neijt JP, Engelbolm SA, Malgorazata KT, Sørensen PG, Mogens Hansen, Cristiana Sessa, et al. Paclitaxel and Cisplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3084-92
16. Christian J, Thomas H. Ovarian cancer chemotherapy. *Cancer treatment reviews* 2001; 27:99-109
17. Dimostenis VS, Gerassimos A, Paris K, Athanassios A, Stathopoulos GP, Nicolas P, et al. Paclitaxel With Carboplatin Versus Paclitaxel With Carboplatin Alternating With Cisplatin as First-Line Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Preliminary Results of a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 15): 57-61
18. Eric PL, Jean PG, Beatrice W, Herve C, Hubert O, Mireille M, et al. Efficacy and Safety of the combination Paclitaxel/Carboplatin in Patients With Previously Treated Advanced Ovarian Carcinoma: A multicenter French Groupe des Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens Phased II Study. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 15): 30-5
19. Evelyn HL. Management of Side Effects in Patients With Recurrent Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(suppl 1):15-31
20. Hans GM, Andreas du Bois, Hans JL, Henning K, Volker M, Rolf K, et al. Paclitaxel Combined With Carboplatin in the First-Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer. A Phase I Trial. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 2): 17-22
21. Muggia FM, Braly P S, Brady M F, Gregory S, Niemann TH, Lentz S L, et al. Phase III Randomized Study of Cisplatin Versus Paclitaxel in Patients With Suboptimal Stage III or IV Ovarian Cancer: A Gynecology Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18 :106-15
22. Hensley ML, Sabbatini P, and David S. Implementation of Disease Management Guidelines in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1999; 26(suppl 1): 46-51
23. Thomas C. Randall MD, and Stephen C. Rubin, MD. Surgical Management of Ovarian Cancer. *Semin. Surg. Oncol*. 1999; 17: 173-80.

=국문초록=

목적 : 본연구는 paclitaxel을 포함한 항암치료를 시행한지 않았던 재발한 상피성 난소암에서 paclitaxel-cisplatin 과 paclitaxel-carboplatin의 항암치료의 효과 및 부작용을 평가하고 비교하고자 한다.

연구대상 및 방법 : 1994년 1월부터 1999년 10월까지 울산의대 서울중앙병원을 방문한 42명의 난소암 재발 환자들로 1차치료시 paclitaxel을 쓰지않고 platinum 기초로 항암치료를 받은 환자를 대상으로 하였다. 항암치료와 재발사이의 기간은 6개월이상이며 평균 추적관찰 기간은 33.5개월이었다. 14명은 paclitaxel-cisplatin, 28명은 paclitaxel-carboplatin을 사용했고 paclitaxel-cisplatin환자들의 평균나이는 51.5(34-69), FIGO 분류에 따른 암기는 II기가 2명, III기가 11명, IV기가 1명 이었고 병리학적 분포는 장액성 9명, 점액성 3명, 기타 2명 이었으며 전 항암요법은 평균 7.1(6-9)회 이었고 paclitaxel-carboplatin환자들의 평균나이는 51.3(28-70), FIGO 분류에 따른 암기는 II기가 6명, III기가 18명, IV기가 4명 이었고 병리학적 분포는 장액성이 23명 점액성이 4명 기타가 1명이었으며 전 항암요법은 평균 6.6(6-9)회 였다. 각각의 항암제는 3주간격으로 시행하였고 용량은 paclitaxel 은 체표면적당 135mg, cisplatin은 75mg, carboplatin은 300mg을 사용하였고 24시간 정주하였다 반응에 대한 평가는 각 항암치료 전에 CA125, 흉부X선촬영과 3번의 항암치료 후 복부골반단층촬영으로 하였다. 반응의 기준은 CR: 적어도 4주간 병의 증거가 없는 경우, PR: 측정된 병소의 50%이상의 감소 또는 CA125의 감소, PD: 병소의 25%이상 증가, 또는CA125의 증가 또는 새로운 병소발생, SD: PR 과 PD사이로 규정하였다.

결과 : Paclitaxel-cisplatin 군의 추적관찰기간은 34.5(9-60)개월이었고 반응은 CR이 1명, PR이 6명, SD 이 3명, PD이 4명이었고 반응정도는 50%, 평균 생존기간은 40개월이었다. Paclitaxe-carboplatin 군의 추적관찰기간은 21.5(7-36)개월이었고 반응은 CR이 4명, PR이 11명, SD이 6명, PD가 7명이었고 반응정도는 53.4%,평균생존기간은 24개월이었다. 부작용은 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증,구역 및 구토, 열,신경학적 이상 및 신장의 이상정도를 평가하였다. 3내지 4정도의 중증의 백혈구감소증의 경우는 paclitaxel-cisplatin 군에서 11% 그리고 paclitaxel-carboplatin 군에서 17% 였고 기타의 중증의 이상은 5%이내였다.

결론 : Paclitaxel과 cisplatin 또는 carboplatin조합의 항암치료는, 전치료에 있어 paclitaxel을 기초로한 항암치료를 받지않은 경우에 재발한 난소암에 효과적이고 안전한 치료 방법이다.

중심단어: 재발한 난소암,Paclitaxel/carboplatin, Paclitaxel/cisplatin, 항암요법