

## 치료 저항성 · 재발성 난소암의 치료에서 Ifosfamide를 기본으로 한 복합항암요법의 임상 효과

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

이효표 · 박노현 · 김재원 · 박서영 · 송용상 · 강준범

= Abstract =

### Clinical Efficacy of Ifosfamide-Based Regimen in Refractory or Relapsed Ovarian Cancer

Hyo Pyo Lee, M. D., Noh Hyun Park, M. D., Jae Weon Kim, M. D., Seo Young Park, M.D.,  
Yong Sang Song, M. D., Soon Beom Kang, M. D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University, Seoul, Korea*

This phase II study aimed to assess the clinical activity and toxicity of ifosfamide based regimen in patients with epithelial ovarian cancer, relapsed or refractory to cisplatin-containing combination chemotherapy.

From July 1991 to June 1993, 18 patients with epithelial ovarian cancer, relapsed or refractory to cisplatin were treated as follows. Relapsed cases were treated with IP(ifosfamide 4.0g/m<sup>2</sup> intravenously and cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> intravenously on day 1) regimen every 3-4 weeks. The regimen used in refractory cases was Et-I(etoposide 100mg/m<sup>2</sup> intravenously on days 1 to 3 and ifosfamide 1.0g/m<sup>2</sup> intravenously on days 1 to 5) regimen every 3 or 4 weeks. The uroprotectant mesna was concomitantly used.

Responses and toxicities were evaluated according to the WHO Criteria. The overall response rate was 27.8%(5/18), including 2 complete response and 3 partial response. There were four episodes(22.2%) of grade 3, 4 myelosuppression, but no other grade 3, 4 non-hematologic toxicity.

Salvage therapy with ifosfamide based regimen is a useful and well tolerated treatment strategy in selected patients with relapsed ovarian cancer.

Key Words : ovarian cancer, refractory, relapse, cisplatin, ifosfamide

\* 본 연구는 1995년도 서울대학교병원 임상연구비(01-95-024) 보조로 이루어진 것임.

## I. 서 론

우리나라에서 상피성 난소암의 발생 건수는 연간 약 600여 명 이상으로 전체 부인암의 약 14%를 차지하며, 자궁경부암에 이어 제2위의 발생빈도를 보이고 있다.<sup>1)</sup> 비록 자궁경부암에 비하여 발생 건수는 적으나 조기진단이 어렵고 진행된 상태로 발견되는 경우가 많아 예후가 나쁜 것이 문제점으로 지적되고 있는데, 현재 상피성 난소암 환자의 5년 생존율은 약 30% 정도로 알려져 있다.<sup>2)</sup>

진행성 상피성난소암의 치료는 일차적으로 종양 감축술을 시행하고 이차적으로 cisplatin 또는 carboplatin을 기본으로 하는 복합항암화학요법을 사용하는 것이 원칙이다. 비교적 항암치료 후 임상적 관해율은 높으나, 2차 추시개복수술에 의한 병리학적 평가에서는 50-60%에서 병변이 발견되며, 병리조직학적으로 음성인 경우에도 결국은 35-45%에서 재발한다는 것이 제한점이다.<sup>3)</sup> 난소암 치료에서는 이러한 platinum-based 항암약제 치료 후 재발 및 치료 저항성이 가장 중요한 문제로 대두되어 있으며 이를 감소시키려는 노력들이 다방면으로 이루어지고 있다.

Ifosfamide<sup>4)</sup>는 1960년대 중반에 독일에서 처음 합성된 항암제로 심각한 비뇨기계 부작용(혈뇨, 방광염)으로 인하여 사용이 제한되었던 약제이나, 이러한 부작용을 감소시킬 수 있는 약제인 mesna(ur-protectant, 2-mercaptoethane sodium sulfonate, Asta, Frankfurt, Germany)가 개발됨으로써 다시 주목을 받게 되었는데, Mesna는 acrolein 및 다른 ifosfamide 대사물질과 반응하여 이를 중화시킴으로써 방광점막에 대한 손상을 예방한다고 알려져 있다. Ifosfamide는 oxazaphosphorines군에 속하는 항암제로 난소암에서 1차 항암제로 사용되고 있는 cisplatin, cyclophosphamide와는 교차 저항성이 없다고 알려져 있어 상피성 난소암에서 일차치료에 저항성을 보인 경우 2차 약제로서의 효용성이 제시되고 있다.<sup>5)</sup> 현재 ifosfamide는 고환암,<sup>6)</sup> 악성 임파종,<sup>7)</sup> 췌장암<sup>8)</sup>에 효과가 있다고 알려져 있으며, 상피성 난소암,<sup>4)</sup> 자궁의 혼합 Müller씨 육종 및 자궁평활근육종, 자궁경부암 등<sup>5)</sup> 여러 부인과 악성종양에서도 효과가 보고되고 있다.

이에 저자들은 현재 상피성 난소암에서 문제가 되고 있는 platinum-based 항암약제 치료 후 재발 및 치료 저항성 환자를 대상으로 ifosfamide를 기본

으로 한 항암요법의 치료 반응 및 독성을 평가함으로써 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

서울대학교병원에서 1991년 7월부터 1993년 6월까지 난소암으로 진단되어 항암화학요법을 시행받은 환자 중 항암제 치료 후 재발하거나 치료 저항성을 보인 환자 18명을 대상으로 하였다. 치료 저항성 상피성 난소암은 platinum을 기본으로 한 항암화학요법을 시행받은 후 병소가 지속되거나 6개월 이내에 병변이 나타난 경우이며, 6개월 이후에 발견된 경우는 재발로 정의하였으며, 각각 재발성 환자는 11명, 치료 저항성 환자는 7명이었다.

재발 및 치료 저항성의 증거는 (1) CA-125의 상승 또는 영상 진단상 재발의 증거가 있는 경우, (2) 이차추시개복술, 복강경이나 늑막 세포조직검사 등에서 악성세포나 조직병변이 확인된 경우, (3) 난소에서 기원하는 새로운 전이병소가 발견된 경우 중 최소 1개 이상의 사항이 해당되는 경우로 하였다. 방사선학적 검사에서 재발의 증거가 있지만 CA-125 증가가 없거나 조직학적으로 확인이 안된 경우에는 조직생검을 통해 재발 여부를 확인하였다. 만일 CA-125의 증가는 있으나 임상적 또는 방사선적 검사상 이상이 없는 경우에는 개복술이나 복강경을 통해 재발을 확인하였으나, 처음에 CA-125가 높았던 경우에 있어서는 CA-125의 증가가 있으면 병이 진행되는 것으로 평가하였다.

과거 3주간 항암제 투여를 받지 않았고 최근에 시행된 수술, 방사선 치료, 항암요법 등의 효과에서 회복된 경우만을 대상으로 하였으며, 선행 조건은 WHO 수행 능력이 2 이하, 혈액학적 검사, 신기능·간기능 검사상 적절한 경우(WBC $\geq$ 3000/ $\mu$ l; platlet $\geq$ 100,000/ $\mu$ l; serum bilirubin, GOT/GPT, Alkaline Phosphatase $\leq$ 정상치 X 2; creatinine $\leq$ 1.5mg/dl, Ccr $\geq$ 50ml/min)로 하였다. 다른 부위에 악성종양이 있거나 심각한 감염이 있는 경우, 과거 ifosfamide로 치료받은 경험이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

### 2. 연구 방법

용량은 체표 면적에 의거하여 결정하였으며 2가지 복합항암화학요법을 평균 5회(3-8회) 사용하였

다. 재발한 경우에는 I-P(ifosfamide 4.0g/m<sup>2</sup> intravenously on day 1, cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> intravenously on day 1 every 4 wks with mesna 1000mg/m<sup>2</sup> intravenously on day 1 every 4 hours 6 times per day), 치료 저항성인 경우에는 Et-I(etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> intravenously on day 1 through 3, ifosfamide 1g/m<sup>2</sup> intravenously on day 1 through 5 every 3 to 4 weeks with mesna 300mg/m<sup>2</sup> intravenously on day 1 through 5 every 4 hours 3 times per day) 복합화학항암요법을 적용하였다.

용량 제한성 독성이 나타난 경우, 2회 이상 투여해도 진행되는 경우, 4회 이상 투여해도 호전이 없는 경우, 급격히 병세가 악화되는 경우, 심각한 부작용, 기타 지속적인 치료가 어려운 상황에서는 치료를 중단하였다. 계획된 항암제 이외의 다른 약제 중 호르몬, 스테로이드 등은 동시에 투여하지 않도록 하였으며 방사선 치료도 동시에 시행하지 않았으나, G-CSF나 항구토제는 투여가 가능한 것으로 하였다. 치료 기간중 실시한 검사 항목으로는 병력 청취 및 이학적 검사, WHO 수행 능력 평가, 일반 혈액학적 검사, 간장 및 신장 기능검사, 혈청 CA-125, 전해질 검사, 흉부 X선, 복부·골반부 전산화 단층촬영, 심전도 검사, 소변검사로 시행시키는 Table 1과 같다.

Table 1. Schedule of study parameter

parameter	prior to study	prior to each course
Physical examination	x	x
CBC and Platelet	x	x
Bilirubin, OT/PT, and Alkaline phosphatase	x	x
BUN/Cr, Electrolyte	x	x
Tumor markers	x	x
Chest X-ray	x	every 3 cycles
Computerized tomography	x	every 3-6 cycles

Note, 'x' denotes that the parameter was checked.

치료에 대한 반응은 다음과 같이 판정하였는데,<sup>9)</sup> 4주 이상 병변이 완전히 소실된 경우는 완전 관해(CR : complete response) ; 측정된 병변이 4주 이상 50% 이상 감소한 경우나 CA-125가 정상화된 경우는 부분 관해(PR : partial response) ; 2달 내에 병변이 50% 이상 증가하거나 새로운 병변이 나타난 경우는 진행성 병변(PD : progressive dise-

ase) ; 위 어느 경우에도 해당되지 않는 경우는 변화 없음(NC : no change)으로 하였다. 부작용에 대한 평가 평가는 WHO 기준을 사용하였다.<sup>9)</sup>

### III. 결 과

연구에 포함된 환자는 모두 cisplatin이 포함된 복합항암요법으로 치료받은 기왕력이 있었으며 사용된 약제는 CAP(cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin)이 11예로 가장 많았다. 방사선 치료를 시행받은 환자는 없었으며, 1명은 자의로 치료를 중단하여 분석 대상에서 제외되었다(Table 2). 과거 cisplatin이 포함된 복합항암요법은 4회 내지 12회, 평균 7회 시행받았으며 최초 수술 당시 잔류 병소가 2cm 이하로 최적의 종괴 감소 수술이 시행된 경우는 9예(50%)였다. 분석 대상인 18명 중 9명은 장액성 종양, 4명은 자궁내막양 종양, 3명은 점액성 종양, 2명은 투명세포 종양이었다. 환자의 나이는 32세에서 70세 사이로 평균 52세였다.

Table 2. Characteristics of patients treated

Average age*	52 (32-70)
Initial surgical staging	
I/II	3
III/IV	13
Unstaged	2
Previous chemotherapy†	
CAP	11
CP	6
EP	1
Residual disease at first surgery	
≤ 2 cm	9
> 2 cm	9
Total	18

\* mean (range)

† CAP ; cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin,  
CP ; cyclophosphamide, cisplatin,  
EP ; epirubicin, cisplatin.

#### 1. 치료 반응

2명이 완전관해, 3명이 부분관해를 보여 전체 반응률은 27.8%(5/18)이었으며, 6명은 변화가 없었고(33.3%) 7명은 병변이 진행하였다(Table 3). 재발성 환자 11명 중에는 4명(36.4%)에서 반응이 있었으나,

치료 저항성 환자 7명 중에는 1명(14.3%)에서만 반응이 있었다. 치료에 반응을 보인 기간은 2개월에서 24개월 사이로 평균(median duration) 5.2개월이었다.

Table 3. Response Rate by WHO criteria

Complete response(CR)	Pathologic CR	1
	Clinical CR	1
Partial response(PR)	Pathologic PR	2
	Clinical PR	1
No change or Progressive disease		13

## 2. 독성

Grade 3, 4의 백혈구 감소증이 4명(22.2%)에서 나타났으며, 기타 소화기계, 간장, 신경계, 비뇨기계 등 다른 기관에서는 Grade 3, 4 독성은 발생하지 않았다. 전체 환자에서 백혈구 최저치의 중간값은 1540/㎕였고(범위는 900-2910) 주로 항암요법 2회째에 나타났다. 육안적 혈뇨가 나타난 경우는 없었다(Table 4).

Table 4. Toxicity by WHO criteria

Toxicity(WHO)	Grade					Total
	0	1	2	3	4	
Hematologic	6	4	4	3	1	18
Gastro-intestinal	1	9	6	-	-	18
Hepatic	15	2	1	-	-	18
Urinary	13	3	2	-	-	18
Alopecia	13	4	1	-	-	18
Neurologic	15	3	-	-	-	18

Note, '-' denotes that there were no relevant cases.

## IV. 고 찰

상피성 난소암은 수술 후 platinum을 기본으로 한 복합항암약제로 치료하면 일차적 치료 반응률이 80%에 달하지만, III기 및 IV기 환자에서의 5년 생존율은 20-30%, 10년 생존율은 10-20%에 불과한 것으로 보고되고 있다.<sup>10,11)</sup> 이는 일차적 반응을 보이는 환자의 많은 수에서 재발이 일어나며 이 경우 효과적인 치료법이 없기 때문이다. 현재 이차적인 구제요법에 사용할 수 있는 약제로는 ifosfamide, hexamethylmelamine,<sup>12)</sup> paclitaxel,<sup>13)</sup> tamoxifen,<sup>14)</sup>

5-FU·leucovorin,<sup>15)</sup> etoposide 등<sup>16)</sup>이 알려져 있다.

이들 중 Ifosfamide는 cyclophosphamide 유사체로 1960년대 중반에 소개되어 1970년대에 독일에서 시행된 광범위한 제1상 연구에서 항암 효과가 입증되었으나 비뇨기 점막에 대한 심각한 독성으로 인하여 난소암에서의 제2상 연구가 시행되지 못하다가 1985년 비뇨기 점막 보호작용을 하는 mesna가 소개되면서 임상 적용이 가능하게 되었다.<sup>17)</sup> Mesna는 ifosfamide에 의한 신독성 예방에 매우 효과적이거나 이 효과가 세뇨관에 대한 독성을 예방한 데 따른 것인지 등의 작용 기전에 대하여는 아직 논란이 있다.

지금까지 난소암 치료에서 Ifosfamide의 역할은 주로 platinum을 기본으로 한 일차치료에 실패한 경우에 사용하는 이차 약제로서 임상에 적용되고 있는데 Fanning 등<sup>18)</sup>은 일차치료에 실패한 난소암 환자 25명을 carboplatin, etoposide, ifosfamide로 치료하여 7명에서 완전 관해, 6명에서 부분 관해를 보여 52%에서 반응이 있었다고 보고하였는데, 치료에 대한 반응은 platinum을 기본으로 한 항암제를 사용한 일차 치료에 반응했던 경우에 높았다고 하였으며 중간 생존 기간은 18개월이었다. Baker 등<sup>19)</sup>에 의하면 일차치료로 cisplatin을 기본으로 한 항암 화학요법을 받은 진행성·재발성 난소암 환자 20예를 대상으로 cisplatin, etoposide, ifosfamide를 투여한 결과 20%에서 반응을 보였다고 하였으며, 반응을 보인 경우는 모두 일차 치료에 반응을 보이고 재발한 경우이었고, 일차 치료에 저항성인 경우에는 전혀 반응이 없었다고 하였다.

Sorenson 등<sup>20)</sup>은 일차로 cisplatin을 기본으로 한 항암화학요법을 받은 진행성·재발성 난소암 환자 19예를 대상으로 ifosfamide, mesna를 24시간 정맥 주입하였는데 완전관해는 없었고 2예에서 부분관해를 보였다고 하였다. 중간 생존 기간은 6개월이었고 병변의 진행까지의 기간은 평균 4개월로 보고하였다. Lorusso 등<sup>21)</sup>은 35명을 대상으로 구제요법으로 ifosfamide, carboplatin을 사용한 결과를 보고하였는데 완전관해 6%, 부분관해 37%를 보였고 일차치료시 platinum-resistant한 경우에는 반응을 보이지 않았으며 platinum-sensitive한 경우에만 이차치료에 반응이 있었다고 하였다.

Beddoe 등<sup>22)</sup>은 16명을 대상으로 ifosfamide, etoposide, carboplatin을 구제요법으로 적용하여 37.5%에서 반응을 보였으며 병변의 진행까지의 기간은 평균 8.6개월로 보고하였다. 일차 치료에 대한 반응

군을 platinum-sensitive(I), platinum-resistant(II)로 구분하였으며 구제요법에 대한 반응률이 각각 44.5%, 28.6%로 차이가 있었으나 통계학적으로 의미는 없었다고 하였다. 그러나 platinum에 대한 민감도 기준을 엄격히 적용할 경우 I군의 반응률은 54.5%인 반면, II군에서는 반응례가 없었으며 두 군간 반응률은 통계학적으로 의미있는 차이를 보인다고 하여 platinum에 대한 민감도는 ifosfamide를 포함한 구제요법에 대한 반응을 결정하는 중요한 요소로 보았다.

본 연구에서도 반응을 보인 5예 중 부분관해를 보였던 1예를 제외하고는 모두 일차 치료시 반응을 보인 경우이었다. 따라서 ifosfamide를 기본으로 한 항암화학요법은 cisplatin을 기본으로 한 항암요법 후 재발한 상피성 난소암의 일부에서 2차적 항암치료법으로 사용될 수 있으나, cisplatin 저항성 환자의 2차적 치료법으로는 제한이 있다고 사료되며 이들에 대한 새로운 치료법의 적용이 필요하다고 생각된다.

Ifosfamide의 독성에 대해서는 Fanning의<sup>18)</sup> 경우 1,200mg/m<sup>2</sup> 용량을 정맥주사로 3일간 사용한 연구에서 grade 4의 백혈구 감소증 및 혈소판 감소증이 4%에서 나타났다. Sorensen 등<sup>20)</sup>은 5g/m<sup>2</sup>을 24시간 정맥주입 용법으로 사용하였는데 grade 3-4의 독성은 백혈구 감소증이 15.8%(3/19)에서 오심/구토가 42%에서 나타났고 혈소판 감소증 및 신기능 저하는 없었으며 한 환자에서는 가벼운 신경증상을 보였으나 곧 소실되어 독성은 심하지 않았다고 보고하였다. Ifosfamide, etoposide, carboplatin을 구제요법으로 적용한 Beddoe 등<sup>22)</sup>도 용량 제한성 독성은 골수독성이었고 그 외에 생명을 위협할 만한 독성은 없었다고 보고하였다.

본 연구에서도 주된 독성은 골수독성이었으며 Grade 3, 4의 백혈구 감소증이 4예에서 보였으나 혈소판 감소증은 보이지 않았다. 백혈구의 최저치는 평균 1540/㎖이었으며 백혈구 감소증에 따른 발열이나 혈소판 감소성 출혈은 나타나지 않았다. 위장관 독성은 grade 2의 SGOT/PT의 상승이 일부(17%)에서 관찰되었고 일시적인 오심·구토 및 설사가 1/3 환자에서 나타났다. 심각한 신독성을 보이는 환자는 없었으며 두 환자에서만 I-P 항암화학요법 3, 4회 실시 후에 BUN/Cr의 상승이 관찰되었다. 이 환자들은 cisplatin 포함 제제를 이용한 일차 치료에서 신기능 저하를 보였던 과거력이 있었는데, 과거에 신독성이 있었던 경우에는 이차적 치료시에도 신기능에

대한 주의 깊은 관찰을 해야 할 것으로 사료된다.

Elias 등<sup>23)</sup>은 기왕에 cisplatin을 사용한 환자에서는 신독성이 발생할 확률이 높으며 항암화학요법에 혈청 크레아티닌이 급격히 상승할 경우 ifosfamide를 즉시 중단하여야 한다고 하였다. Ifosfamide에 의한 신독성은 대체로 가역적인 것으로 알려져 있다.<sup>17)</sup>

이외에 보고된 ifosfamide의 독성으로는 중추신경계 이상으로 무기력감, 졸음, 망위 감각상실 등이 알려져 있으며 간, 신기능에 이상이 있거나 수신증, 저알부민혈증이 있는 경우 독성이 나타날 위험성이 증가하는 것으로 되어 있다.

Ifosfamide를 기본으로 한 항암화학요법은 재발성 상피성 난소암의 36.4% 반응을 보이고 심각한 독성도 나타나지 않아 일부에서 2차적 항암치료법으로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료되나, 일차치료시 cisplatin에 저항성을 보인 환자의 2차적 치료로는 효용성이 없으며 이들을 대상으로 한 탁솔, 토포아이스머라제 I 억제제 등의 적용, 항암제 용량의 증강, 유전자 요법과 같은 보다 효과적인 치료법에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

Platinum을 기본으로 한 항암제 치료에 재발 및 치료 저항성을 보인 상피성 난소암 환자를 대상으로, ifosfamide을 기본으로 한 항암제에 대한 치료반응 및 독성을 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 평가 가능한 환자는 18명이었고 대상 환자 중 재발성 환자 11명에는 I-P(ifosfamide, cisplatin), 치료 저항성 환자 7명에는 Et-I(etoposide, ifosfamide) 복합항암요법을 시행하였다.

2. 2명(11.1%)이 완전관해, 3명(16.7%)이 부분관해를 보여 전체 반응률은 27.8%(5/18) 이었다. 재발성 환자 11명 중에는 4명(36.4%)에서 반응이 있었으나, 치료 저항성 환자 7명 중에는 1명(14.3%)에서만 반응이 있었다.

3. Grade 3, 4의 혈액학적 독성이 4명(22.2%)에서 나타났으나 기타 다른 Grade 3, 4 독성은 발생하지 않았다.

Ifosfamide를 기본으로 한 항암화학요법은 재발성 상피성 난소암의 일부에서 2차적 항암치료법으로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료되나, cispla-

tin 저항성 환자의 2차적 치료로는 효용성이 없으며 이들을 대상으로 한 보다 효과적인 치료법에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

- References -

1. 이효표 : 한국 여성의 부인암 등록사업 조사보고서, 산부학회지 1996;39(7):1215-1251.
2. Pettersson F : Annual reports on the results of treatment in gynecologic cancer. FIGO Vol. 21. Int J Gynecol Obstet 1991;36:1-315.
3. Hoskins WJ, Rubin SC : Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer, Semin Oncol 1991;18:255-269.
4. Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD, et al. : Phase II trial of ifosfamide and mesna in advanced ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study, J Clin Oncol 1989;7(11):1672-1676.
5. Thigpen T, Lambuth BW, Vance RB : The role of ifosfamide in gynecologic cancer, Semin Oncol 1992;19(1 Suppl 1):30-34.
6. Wheeler BM, Loehrer PJ, Williams SD, et al. : Ifosfamide in refractory male germ cell tumors, J Clin Oncol 1986;4:28-34.
7. Cabanillas F, Hagemester FB, Bodey GP, et al. : IMVP-16: An effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy, Blood 1982;60:693-697.
8. Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH, et al. : Ifosfamide: An active drug in the treatment of adenocarcinoma of the pancreas, J Clin Oncol 1985;3:367-372.
9. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. : reporting results of cancer treatment, Cancer 1981; 47:207-214.
10. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg MEL, et al. : Long term survival in ovarian cancer, Eur J Cancer 1991;27:1367-1372.
11. Hoskins PJ, O'Reilly SE, Swenerton KD, et al. : Ten year outcome of patients with advanced epithelial ovarian carcinoma treated with cisplatin-based multimodality therapy, J Clin Oncol 1992;10: 1561-1568.
12. Vergote I, Himmelmann A, Frankendal B, et al. : Hexamethylmelamine as second-line therapy in platin-resistant ovarian cancer, Gynecol Oncol 1992; 47(3):282-286.
13. Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, et al. : Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy : a Gynecologic Oncology Group study, J Clin Oncol 1994;12(9):1748-1753.
14. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, et al. : Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen: a Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. Cancer 1991;68(2):269-271.
15. Look KY, Muss HM, Blessing JA, et al. : A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in recurrent epithelial ovarian carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. A J Clin Oncol 1995; 18(1):19-22.
16. Seymour MT, Mansi JL, Gallagher CJ, et al. : Protracted oral etoposide in epithelial ovarian cancer : a phase II study in patients with relapsed or platinum-resistant disease. Br J Cancer 1994;69 (1):191-195.
17. Sutton G : Ifosfamide and mesna in epithelial ovarian carcinoma, Gynecol Oncol 1993;51(1):104-108.
18. Fanning J, Hilgers RD, Hutson E : Carboplatin, etoposide, and ifosfamide as second-line treatment for ovarian cancer, A J Clin Oncol. 1994;17(4):335-337.
19. Baker TR, Piver MS, Hempling RE : The addition of etoposide and ifosfamide to cisplatin as second line therapy in ovarian carcinoma, Eur J Gynaecol Oncol. 1993;14(1):18-22.
20. Sorensen P, Pfeiffer P, Bertelsen K : A phase 2 trial of ifosfamide/mesna as salvage therapy in patients with ovarian cancer refractory to or relapsing after prior platinum-containing chemotherapy, Gynecol Oncol. 1995;56(1):75-78.
21. Lorusso V, Catino A, Leone B, et al. : Carboplatin plus ifosfamide as salvage treatment of epithelial ovarian cancer : a pilot study, J Clin Oncol. 1993; 11(10): 1952-1956.
22. Beddoe AM, Dottino PR, Cohen CJ : Phase II trial of etoposide, carboplatin, and ifosfamide as salvage

therapy in advanced ovarian carcinoma, Mt Sinai J Med. 1993;60(4):311-316.

23. Elias AD, Ayash LJ, Wheeler CH, et al. : High-dose ifosfamide/carboplatin/etoposide with autolo-

gous hematopoietic stem cell support: safety and future directions. Semin-Oncol. 1994;21(5 Suppl 12): 83-85.

---