

# 난소암의 항암요법

임 명 철 · 박 상 윤 | 국립암센터 부인암연구과 자궁암센터

## Chemotherapy for ovarian cancer

Myong Cheol Lim, MD · Sang-Yoon Park, MD

Center for Uterine Cancer and Gynecologic Cancer Branch, National Cancer Center, Goyang, Korea

The standard treatment for epithelial ovarian cancer is maximal cytoreductive surgery and adjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy can be considered as an alternative treatment strategy when unacceptable primary surgery, in terms of gross residual tumor remaining at the end of cytoreduction, is expected or in cases where poor general condition renders extensive cytoreductive surgery unsuitable. Intraperitoneal chemotherapy is ideal for epithelial ovarian cancer because its spread is mainly limited to the peritoneal cavity. Several randomized controlled trials have reported a survival gain with intraperitoneal chemotherapy. However, disadvantages such as port-related complications, abdominal pain, and neurotoxicity hinder its wide use. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery has been suggested as an alternative treatment strategy for intraperitoneal chemotherapy. Ongoing clinical trials of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy will quantify clinical outcomes in the future, such as the survival benefit in epithelial ovarian cancer.

**Key Words:** Ovarian neoplasms; Drug therapy; Intraperitoneal chemotherapy; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

### 서론

난소암의 기본 치료의 원칙은 수술 및 항암치료이다. 수술은 조기 난소암에서는 수술적 병기 설정술의 의미가 있고, 진행성 난소암에서는 최대한 종양을 감축하는 수술을 시행하여 잔류 종양의 크기가 최소화되게 하는데 있다. 이때 수술 후 항암치료가 방해 받지 않도록 수술을 진행하는 것이 중요하겠다. 진행성 난소암에서 수술 전 투여하는 선행항암

화학요법을 임상적 상황에 맞추어 선택적으로 시행할 수 있다. 복강 내 항암화학요법 또한 생존율을 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 매주 단위로 투여하는 항암화학요법이 생존율을 증가시키는 가능성이 제시되고 있다.

### 일차성 난소암의 항암치료

진행성 난소암에서는 일반적으로 최대한 종양감축술을 시행하고, 이후 platinum+taxane 항암치료를 시행한다. 조기 난소암에서는 병기설정술이 충실하게 시행된 경우, 조기 난소암인 경우 통상 stage I이면서 grade 1과 2인 경우 항암치료를 생략할 수 있다. 투명세포암인 경우 병기와 관계없이 항암치료를 고려해야 한다[1]. 통상 조기 난소암에서는 수술 후 3-6회의 항암화학요법을 시행한다. 진행성 난소암에서

Received: January 12, 2016 Accepted: January 25, 2016

Corresponding author: Sang-Yoon Park  
E-mail: parksang@ncc.re.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

최근 활발하게 논의되는 여러 주제가 있고, 이들 주제들을 고찰해보고자 한다.

### 1. 선행항암화학요법

선행항암화학요법 관련하여 두 개의 무작위배정연구가 있었으나, 일차 수술로 종양의 완전 절제가 가능한 경우에는 일차적인 치료로 선행항암화학요법보다는 일차적인 종양감축술이 우선되어야 한다. 첫 번째 이유로, 선행항암화학요법으로 종양의 크기를 줄여서 선행항암화학요법 후 수술 시 종양의 크기가 줄어들고, 수술 후 잔류 종양이 줄어든다고 하더라도 생존율은 증가하지 않았다[2,3]. 이는 선행항암화학요법 후 잔류 종양에는 항암제 내성 암세포가 더 많기 때문에, 잔류 종양의 크기가 더 작더라도 항암제 내성 암세포가 더 높은 농도로 잔류 종양에 존재하는 것으로 이해하는 것이 타당하겠다[4]. 또한 선행항암화학요법 후에는 잔류 종양을 정확히 파악하기 힘든 경우도 있다. 섬유화된 흔적으로 종양이 사라지면, 항암제 내성 암세포를 정확히 구별하기 어렵다. 두 번째 이유는, 두 개의 무작위배정연구의 중대한 문제점인데, 충분히 수술적 종양감축수술을 하지 않은 환자가 많이 포함되었기 않았다는 점이다[5]. 상복부 수술을 포함한 적절한 종양감축은 난소암 치료의 핵심인데, 이러한 수술을 시행한 환자가 많지 않기 때문에 적절한 수술을 받은 환자를 대상으로 하지 않았다는 점이 문제로 지적된다. 상복부 수술을 시행하지 않아서 잔류 종양이 상복부에 남는 경우 골반강 내 종양절제술을 시행하여도 생존율 향상에 도움이 되지 않는다.

따라서, 충분한 수술적 노력으로 잔류 종양을 최소화할 수 있는 경우에는 일차적 수술로 충분히 복강 내 종양을 절제하는 것이 타당하겠다. 환자의 전신적 상태나 내과적 질환으로 수술이 어려운 경우나 충분한 종양절제술이 어렵다고 판단되는 경우에는 선행항암화학요법을 고려할 수 있으며, 수술을 시행하는 산부인과 전문의와 영상의학과 의료진 등 의사 결정체계가 매우 중요하다고 할 수 있다. 적절한 종양감축술이 시행되는 조건에서의 선행항암화학요법의 의미를 확인하기 위한 연구가 필요하고, 이 연구를 수행 시 복강 내 종양평가 및 수술의 표준화가 무엇보다 중요하겠다[6]. 또한, 현재

의 복강 내 가장 큰 종양 한 개 만의 크기로 잔류 종양을 평가하는 것은 복강 내 종양 평가로써 불충분하기 때문에, 복강 내 공간을 어디까지 확인하여 평가하는 지를 객관적으로 기록하는 것도 중요하다[7,8].

### 2. 분할 항암화학요법

일본에서 시행된 무작위배정연구(Japanese Gynecologic Oncology Group 3016)에서는 paclitaxel을 매주 분할하여 투여하였고, 무병생존율과 생존율이 유의하게 증가하였다[9]. 일본에서의 유의한 생존율 증가가 서구에서도 지속가능한지 확인하기 위해서 두 개의 무작위연구인 International Collaborative Ovarian Neoplasm 8과 Gynecologic Oncology Group (GOG) 262가 시행되고 있다. 매주 분할하여 항암치료를 하는 것은 환자와 의료진에게 치료와 관련된 비용 증가 문제가 있고, 원거리에서 치료를 받는 경우 이러한 치료를 적용하는데 어려움이 있을 수 있다.

### 3. 복강 내 항암화학요법

Paclitaxel+carboplatin 정맥투여군과 비교하여 paclitaxel+cisplatin을 정맥 및 복강 내 혼합투여 한 군에서 생존율이 유의하게 증가함을 확인하였다(GOG 172) [10]. 기존의 임상시험 결과를 살펴볼 때, 복강 내 항암화학요법으로 생존율이 50개월에서 66개월로 16개월 증가한 것은 막대한 생존율 증가로 볼 수 있다[10]. 그러나, 복강 내 항암화학요법은 복통, 신경 독성 등의 부작용으로 인해서 임상에서 충분히 사용되지 않고 있다[11]. 복강 내 항암화학요법의 시행에 있어서 중요한 고려점은 복강 내 항암화학요법을 시행하다가 중도에 합병증 내지 독성으로 복강 내 항암화학요법을 중단하고, 정맥화학요법으로 전환하는 비율이 적지 않다는 점이다. 하지만, 이렇게 복강 내 항암화학요법으로 독성이 발생하여 정맥 항암화학요법을 시행하더라도 생존율 향상이 있는 것으로 알려져 있다.

미국 통계를 보면 2006년도에는 복강 내 항암화학요법의 난소암 환자의 적용률이 33%, 2008년도에는 50%까지 증가했지만, 2006-2012년도에는 더 증가하지 않은 상태였다 [12]. 기관별로 4-67%로 복강 내 항암화학요법의 적용률이

다양하였다. 43%의 환자에서 첫 항암 투여 시점부터 원 임상시험 용량과 투여 방법을 변경하여 복강 내 항암화학요법을 시행하였다. 항암치료 도중 치료법의 변경은 정맥항암화학요법보다 2.83배(20.4% vs. 10.0%) 많았지만, 3년 생존율은 81% vs. 71%로 사망률을 32% 감소시켰다[12].

GOG172 투여법을 변경(1일, paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>, 3시간 동안 정맥투여; 2일, cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, 복강 내 투여; 8일, paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> 복강 내 투여)하여 GOG172 연구와 유사한 생존율을 유지하면서 투여의 편의성을 증가시키고, 독성을 감소시키는 전략이 사용되기도 한다[13].

#### 4. 복강내온열항암화학요법

난소암은 복강 내에서 발생하고, 일차적으로 복강 전이되고, 일차 치료에 비교적 좋은 반응률을 보이지만, 곧 복강 내로 재발되는 특징을 가지고 있다. 이러한 점을 감안하면, 복강 내 항암화학요법은 정맥 항암화학요법에 비해서 고농도로 복강 내 종양을 치료하면서 전신 합병증을 줄일 수 있는 매우 이상적인 치료법이라 할 수 있다. 실제로 GOG104, GOG114, GOG172 연구에서 생존율 향상을 입증했지만 복강 내 port 관련 합병증, 부작용 및 투약의 불편함으로 통상적인 임상치료로의 적용은 제한적이며[11], 특히 국내에서의 복강 내 항암화학요법의 사용은 극히 드물다고 할 수 있다. 이러한 단점을 극복하고자 port를 사용하지 않고, 종양감축술 직후 복강 내 항암화학요법을 시행하면서 온열을 가하는 방법이 복강내온열항암화학요법(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)이라 할 수 있다. HIPEC은 종양감축술 직후 미세 잔류 종양에 대해서 복강 내 유착 발생하기 전에 시행하는 것이기 때문에 이론적인 장점이 있지만, 1회만 시행할 수 있는 것이 단점으로 지적되기도 한다.

Phase II 연구에서 일차성 난소암 수술 후 HIPEC 시행(cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, 41.5°C degrees, 90 min)의 안전성이 확인되었고, 종양감축술 및 HIPEC 시행 후 paclitaxel, carboplatin 정맥 투여 후 93%환자에서 완전 관해를 확인할 수 있었다[14]. 현재 이에 대한 무작위임상연구(NCT01091636)가 진행되고 있으며, 2016년 1월 등재가 완

료되어 향후 수 년 내로 일차성 난소암 수술 후 HIPEC 시행의 임상적 의미를 확인할 수 있을 것으로 생각한다[15].

## 재발 난소암의 항암치료

### 1. 재발 소견을 보일 때 항암치료의 시기

임상증상이나 영상학적 검사에서 재발이 진단되기 통상 3-4개월 전 CA-125가 상승되는데, 이러한 생화학적인 재발의 소견, 즉 CA-125 상승만으로 증상이 없을 때 항암화학요법을 시행하는 것이 생존율 향상에 도움이 되는지 임상에서 자주 마주치는 질문 중 하나였다. 이에 대한 무작위배정 임상시험이 있었고, 증상이 없을 때, CA-125 상승 단독의 소견으로 항암화학요법을 시행하는 것은 생존율을 증가시키지 못하고, 조기에 항암화학요법을 시행함으로써 삶의 질을 저하시킬 수 있기 때문에 생화학적인 재발의 소견만으로 항암치료를 시행하는 것은 타당성이 없는 것으로 결론 내렸다[16].

본 임상연구와 달리 국내에서는 재발 의심 시 PET/CT(positron emission tomography/computed tomography)의 적극적인 활용이 가능하고, 국소질환 상태로 발견되는 경우에는 항암화학요법보다는 적극적인 수술을 시행하여 좋은 치료성적을 보이는 것을 임상에서 종종 경험한다. 향후 이에 대한 임상경험의 축적 및 연구가 필요할 것으로 생각한다.

### 2. 난소암 재발 시 항암치료와 수술의 선택

난소암 재발 시 어떠한 경우 항암치료를 시행하고 어떠한 경우 수술을 시행해야 하는가에 대해서는 아직 확실한 근거는 없고, 수술과 관련된 사항에 대해서는 무작위 배정 연구를 해서도 좋은 결론을 낼 수 없기 때문에 앞으로도 임상시험에 기반한 근거는 없을 것으로 생각한다. 다만, 일차 치료 종결 후 재발까지의 기간이 짧은 경우, 특히 첫 번째 종양감축술이 적절하게 상복부까지 포함하는 수술을 한 경우에는 두 번째 종양감축술의 이득이 크지 않을 수 있다. 다만, 재발 기간이 긴 경우에는 항암화학요법에 반응할 가능성이 높고, 이 경우 적극적인 종양감축술을 고려할 수 있다.

### 3. 재발시기에 따른 항암치료의 선택

Platinum 항암치료의 마지막 차수로부터의 재발시점이 6개월 이내인 경우를 platinum-resistant disease, 6-12개월인 경우를 partially platinum-sensitive disease, 12개월 이상인 경우를 platinum-sensitive disease라 명명한다. 통상 6개월 이내 재발하는 경우에는 platinum을 포함하는 항암화학요법으로 치료의 반응률이 좋지 않기 때문에, platinum을 포함하지 않는 약제로서 pegylated liposomal doxorubicin, docetaxel, topotecan, belotecan 등을 고려할 수 있다. 6개월 이후 재발한 경우 platinum 제제와 paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, gemcitabine 을 병합하여 투여하는 것을 고려할 수 있다[17].

## 결론

난소암의 치료의 핵심인 종양감축수술과 항암치료는 서로 맞물려 있는 상태로, 환자의 임상 상태, 조직형, 질환의 범위, 전신질환, 수술자의 경험 등을 고려하여 맞춤형 치료전략이 필요하다고 할 수 있다. 난소암은 복강 내에서 발생하여 복강 내에서 주로 전이되고, 복강 내 질환이 사망의 원인이기 때문에 이의 치료를 극대화하기 위한 복강 내 항암화학요법이나 HIPEC과 전략이 제시되고 있고, 환자 등재가 마무리 되어 곧 임상시험 결과를 확인할 수 있을 것으로 생각한다.

**찾아보기말:** 난소암; 항암화학요법; 복강내항암화학요법; 복강내온열항암화학요법

## ORCID

Myong Cheol Lim, <http://orcid.org/0000-0001-8964-7158>

Sang-Yoon Park, <http://orcid.org/0000-0001-8325-6009>

## REFERENCES

1. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J*

*Natl Cancer Inst* 2010;102:982-987.

2. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-257.

3. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953.

4. Lim MC, Song YJ, Seo SS, Yoo CW, Kang S, Park SY. Residual cancer stem cells after interval cytoreductive surgery following neoadjuvant chemotherapy could result in poor treatment outcomes for ovarian cancer. *Onkologie* 2010;33:324-330.

5. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10-14.

6. Lim MC, Park SY. Standardization of cytoreductive surgery is a precondition for clinical trials of ovarian cancer including cytoreductive surgery and/or neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012;125:510.

7. Choi HJ, Lim MC, Bae J, Cho KS, Jung DC, Kang S, Yoo CW, Seo SS, Park SY. Region-based diagnostic performance of multidetector CT for detecting peritoneal seeding in ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:353-360.

8. Lim MC, Seo SS, Kang S, Kim SK, Kim SH, Yoo CW, Park SY. Intraoperative image-guided surgery for ovarian cancer. *Quant Imaging Med Surg* 2012;2:114-117.

9. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, Aoki D, Jobo T, Kodama S, Terauchi F, Sugiyama T, Ochiai K; Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1020-1026.

10. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.

11. Gradyaug D. Effective ovarian cancer treatment is underused, study finds. *The New York Times*. 2015 Aug 3.

12. Wright AA, Cronin A, Milne DE, Bookman MA, Burger RA, Cohn DE, Cristea MC, Griggs JJ, Keating NL, Levenback CF, Mantia-Smaldone G, Matulonis UA, Meyer LA, Niland

- JC, Weeks JC, O'Malley DM. Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2841-2847.
13. Barlin JN, Dao F, Bou Zgheib N, Ferguson SE, Sabbatini PJ, Hensley ML, Bell-McGuinn KM, Konner J, Tew WP, Aghajanian C, Chi DS. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:621-624.
14. Lim MC, Kang S, Choi J, Song YJ, Park S, Seo SS, Park SY. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:993-1000.
15. Park SY. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with ovarian cancer [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov; 2014 [cited 2016 Feb 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01091636?term=Intraoperative+Hyperthermic+Intraperitoneal+Chemotherapy+With+Ovarian+Cancer.&rank=1>.
16. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MK, Swart AM; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1155-1163.
17. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Lewis JL Jr. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-393.

### Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 난소암의 항암치료에 대한 전반적인 내용에 대한 기본 설명을 바탕으로 현재 진행되고 있는 임상 연구와 향후 진행되어야 할 치료 방향에 대해 제안을 기술한 논문이다. 국내외의 다양한 연구와 자료들을 근거로 하여 선행화학요법, 분할 항암화학요법 및 복강 내 항암화학요법에 대하여 이해하기 쉽게 기술하였다. 난소암에 대한 치료에 최신 지견을 바탕으로 일차성 난소암 뿐 만아니라 재발암까지 다양한 측면의 치료를 기존에 보고된 연구와 자료를 근거로 체계적으로 기술하였으며 현재 진행되고 있는 난소암의 치료에 표준을 제시하고 향후 나아가야 할 방향을 제안했다는 점에서 의의가 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]