

## 난소암 복강 내 항암화학요법의 새로운 패러다임

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 부인암 전문클리닉, 여성생명과학연구소  
김 상 윤 · 김 영 태 · 김 재 욱

### 서 론

난소암은 초기에는 증상이 없거나 비특이적(nonspecific)이어서 환자가 종괴가 촉진될 정도로 커지거나 복수가 심해지고 전이가 된 이후에 병원에 내원하는 경우가 많다. 난소암 환자의 2/3 이상이 3기 이상의 진행된 난소암(International Federation of Gynecology and Obstetrics; FIGO, stage III/IV) 상태로 발견이 된다. 난소암은 전 세계 여성의 사망원인 4위를 차지하고 있으며 부인암 중에서 가장 흔한 사망원인으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 그 동안 진행된 난소암 환자에서는 일차 종양축소술(primary cytoreductive surgery)과 수술 후 platinum/taxane을 이용한 정맥 내 복합항암화학요법(3주 간격으로 6차례)이 표준 치료로 시행되었으며 약 50%에서 임상적 완전 관해, 25-30%에서 병리학적 완전 관해(pathological complete response)를 얻을 수 있었다.<sup>2</sup> 그러나 대부분의 진행된 난소암 환자들은 일차 치료 후 재발을 겪게 되며 median progression-free survival은 15.5-22개월, median overall survival은 약 31-44개월 정도로 보고되었다.<sup>3-5</sup> 이처럼 저조한 난소암의 치료성적을 향상시키기 위해 방사선요법 (whole-abdominal radiation),<sup>6</sup> <sup>32</sup>P 복강 내 투여,<sup>7</sup> 복강 내 항암화학요법(intraperitoneal chemotherapy),<sup>8</sup> 정맥항암화학요법(intravenous chemotherapy)<sup>9</sup>을 비롯한 여러 가지 공고 유지 요법(consolidation/maintenance therapy) 등 새로운 치료 방법들이 연구되어 왔다.

진행된 난소암의 특징은 수술 후 잔류암과 재발된 난소암의 대부분이 복강 내에 국한된 경우가 많다는 것인데 따라서 일차적으로 복강 내에 존재하는 암을 치료하

기 위한 노력이 중요할 것으로 판단된다. 이러한 복강 내에 존재하는 잔류암을 효과적으로 치료하기 위한 방법 중 복강 내 항암화학요법은 1950년대부터 시도되었으나<sup>10</sup> 복강 내 항암화학요법의 약동·약력학적인 원리에 대해서 Dedrick 등<sup>11</sup>이 1978년 처음으로 보고하였다. 그 후 난소암에서 복강 내 항암화학요법이 여러 연구자들에 의해 발표되었으며 1992년 Markman 등<sup>12</sup>이 처음으로 난소암에서 복강 내 항암화학요법이 임상적으로 효과가 있을 가능성이 있다고 보고하였다. 1996년 Alberts 등<sup>13</sup>은 잔류암이 1 cm 미만인 난소암 3기 환자 654명을 대상으로 한 무작위 다기관 3상 임상시험(GOG-104/SWOG-8501)에서 cisplatin을 정맥 내 투여한 군보다 복강 내 투여한 군에서 생존율이 향상되었고 부작용은 감소했다고 보고하였다. 2001년 Markman 등<sup>14</sup>도 cisplatin을 복강 내 투여한 군에서 더 좋은 생존율을 보고하였다(GOG-114/SWOG- 9227). 2006년 1월 Armstrong 등<sup>15</sup>이 3기의 난소암 환자에서 성공적인 일차 종양축소술(optimal cytoreductive surgery) 후 cisplatin과 paclitaxel을 이용한 복강 내 항암화학요법을 시행한 환자에서 생존율이 향상되었다고 발표한 이후 미국의 NCI (National Cancer Institute)에서는 성공적인 일차 종양축소술을 시행한 난소암 환자에서 복강 내 항암화학요법을 시행할 것을 추천하게 되었다.

이에 저자들은 복강 내 항암화학요법의 약동학적 배경과 지금까지 연구 발표된 난소암에서 복강 내 항암화학요법의 역할에 대해 고찰해 보고 복강 내 항암화학요법의 문제점과 향후 해결되거나 개선되어야 할 사항들을 살펴봄으로써 난소암의 새로운 치료 패러다임에 대해 논하고자 한다.

논문접수일 : 2006년 2월 28일    채택일 : 2006년 3월 3일  
교신저자 : 김영태, 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교의료원 세브란스병원 산부인과  
전화 : 02) 2228-2230 · 전송 : 02) 313-8357  
E-mail : ytkchoi@yumc.yonsei.ac.kr

## 본 론

### 1. 복강 내 항암화학요법의 약동학적 배경

난소암은 주로 복강 내로 직접적인 전이와 림프절을 통한 전이가 주를 이루는데 3기의 난소암 환자에서 일차 종양축소술 후 잔류암은 주로 복강 내에 존재하게 된다. 따라서 난소암 치료의 일차적인 목적은 복강 내에 존재하는 종양을 효과적으로 치료하는 것이라고 할 수 있는데 복강 내 항암화학요법의 장점은 같은 용량의 항암제를 투여하더라도 정맥 내 투여보다 복강 내 투여 시 복강 내에 항암제의 농도가 더 높게 유지되어 복강 내에 존재하는 암세포의 약물 노출을 증가시켜 치료 효과가 높고 반면에 전신적인 독성은 감소시킬 수 있다는 것이다.

항암제를 복강 내에 투여하는 경우 복강과 혈장 내 항암제의 농도는 복강과 혈장으로부터 항암제의 제거율(rate of clearance)에 의해서 결정된다.<sup>16</sup> 복강 내 제거율이 낮고 혈장 내 전신적 제거율이 높은 약은 복강 내 투여가 유리하다. 복강 내 항암제 제거율은 항암제의 분자량(molecular weight), 전하(charge), lipid solubility, 함께 투여하는 수액의 양에 의하여 결정된다. 즉 분자량이 크고 ionized, water soluble한 항암제가 제거율이 낮아서 복강 내 투여 시 유리하다. 또한 함께 투여되는 수액량(fluid volume)에 반비례하여 항암제를 2,000 ml보다 500 ml의 수액에 투여한 경우 약 4배 정도 제거율이 빠르다. 즉 함께 투여하는 수액량이 많을수록 제거율이 낮다. 일부 항암제는 간에서 주로 대사가 되어 nontoxic metabolite로 전환되는데 이러한 항암제의 경우 정맥 내 투여보다는 복강 내 투여가 더 유리하다.

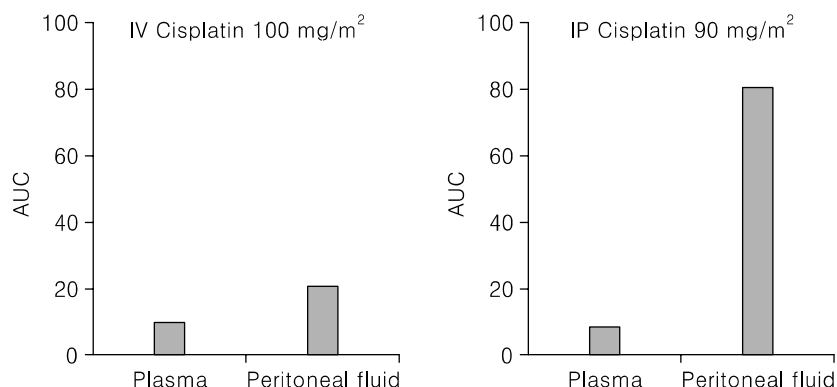
복강 내 항암화학요법으로 복강 내에 존재하는 종양을 효과적으로 치료하기 위해서는 항암제의 종양 내 침투

율(tumor penetration)이 중요한 역할을 하는데 종양 내 침투율은 항암제의 분자량에 반비례하여 종양 내 platinum의 농도를 비교해 볼 때 같은 농도를 유지하기 위해서는 carboplatin의 경우 cisplatin보다 약 10배의 용량이 필요하다. 또한 복강 내 항암제 투여 시 복강 내에 존재하는 종양만 치료되는 것이 아니고 항암제가 전신적으로 흡수되어 전신 순환(systemic circulation)을 통하여 복강 외 종양(extraperitoneal tumor)도 치료가 되며 약물의 전신적인 노출 기간도 길어지는 것으로 나타났다. 항암제를 정맥 내로 투여할 경우에는 항암제가 도달하지 못할 가능성이 있는 복강 내부가 있을 수 있는데 항암제를 약 2,000 ml의 수액과 함께 복강 내 투여 시에는 정맥 내 투여 시에는 도달하지 못하던 부위까지 항암제가 도달할 수 있다는 장점이 있다. 또한 항암제를 복강 내로 고농도로 투여할 경우에는 유착(sclerosis)이 유발될 수

**Table 1. Pharmacokinetic advantage of intraperitoneal delivery of selected antineoplastic drugs**

Agent	Ratio of peritoneal cavity to systemic compartment	
	Peak concentration	Total concentration*
Cisplatin	21	12
Carboplatin		17
Paclitaxel	1,000	1,000
Doxorubicin	470	
Mitoxantrone		1,400
Melphalan	93	65
Methotrexate	92	
5-fluorouracil	300	360

\*Area under the curve for a concentration versus time plot (Markman Lancet Oncol 2003; 4: 227-83)



**Fig. 1. Intravenous versus intraperitoneal administration of cisplatin; pharmacokinetics (Adapted from Howell SB et al. Ann Intern Med 1982; 97: 845-51).**

있는데 이렇게 되면 투여하는 항암제가 종양에 효과적으로 도달할 수 없게 되지만 많은 양의 수액과 함께 투여할 경우 이러한 유착을 방지할 수도 있다.

Cisplatin과 paclitaxel을 비롯한 일부 항암제는 정맥 내 투여보다 복강 내 투여 시 복강 내 항암제의 농도가 훨씬 높고 복강 내 항암제의 반감기도 길어지는 약동학적

장점을 갖고 있다. Cisplatin의 경우 정맥 내 투여보다 복강 내 투여 시 항암제의 복강 내 노출량이 약 10-20배 정도 더 많고 carboplatin의 경우는 17배, paclitaxel의 경우는 약 1,000배 정도 증가한다(Table 1, Fig. 1).<sup>17-25</sup>

Cisplatin을 복강 내로 투여할 경우 복강 내 종양의 표면으로부터 약 4 mm까지 침투할 수 있다고 하며 6차례

**Table 2. Randomized trials comparing IV versus IP or IP/IV first-line treatment of ovarian cancer**

Study identifier/ authors/year published	Control regimen	Experimental regimen	Eligible patients	Number of patients	Median duration of survival (months)	
					Control regimen	Experimental regimen
Kirmani et al., 1994 <sup>26</sup>	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> IV; Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> Q 3 weeks ×6	Cisplatin 200 mg/m <sup>2</sup> IP; etoposide 350 mg/m <sup>2</sup> IP Q 4 weeks ×6	Stage IIC-IV	62		
SWOG 8501/ GOG 104 Alberts et al., 1996 <sup>13</sup>	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> IV; Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> IV Q 3 weeks ×6	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> IP; Cyclophosphamide IV 600 mg/m <sup>2</sup> Q 3 weeks ×6	Stage III, <2 cm residual	546	41	49
Polyzos et al., 1999 <sup>37</sup>	Carboplatin 350 mg/m <sup>2</sup> IV; Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> IV Q 3 weeks ×6	Carboplatin 350 mg/m <sup>2</sup> IP; Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> IV Q 3 weeks ×6	Stage III	90	52	63
Gadducci et al., 2000 <sup>51</sup>	Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> IV; Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> IV; Epidoxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> IV Q 4 weeks ×6	Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> IP; Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> IV; Epidoxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> IV Q 4 weeks ×6	Stage II-IV, <2 cm residual	113	25	26
GOG 114/ SWOG 9227 Markman et al., 2001 <sup>14</sup>	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> IV Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> (24 hr) IV Q 3 weeks ×6	Carboplatin (AUC9) IV q 28 days ×2; Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> IP; Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> (24 hr) IV q 3 weeks ×6	Stage III, <1 cm residual	462	51	67
Yen et al., 2001 <sup>38</sup>	Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> IV; Cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> IV; Epidoxorubicin/ Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> IV Q 3 weeks ×6	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> IP Cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> IV; Epidoxorubicin/ Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> IV Q 3 weeks ×6	Stage III, <1 cm residual	118	48	43
GOG 172 Armstrong et al., 2006 <sup>15</sup>	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> IV; paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> (24 hr) IV Q 3 weeks ×6	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> (24 hr) IV; Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> IP; Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP on day 8 Q 3 weeks ×6	Stage III, <1 cm residual	415	50	66

항암제를 투여할 경우에 종양이 한 겹 한 겹 벗겨져 나가는 효과(onion skinning effect)를 볼 수 있다. 그러나 종양 내로 항암제의 침투(tumor penetration)가 나쁘거나 복강 내 표면이 항암제에 의해서 충분히 적셔지지 않을 경우에는 항암제의 효과가 제대로 나타나지 못할 수 있다. 즉 종양 내로의 항암제의 침투 효율과 항암제의 복강 내 균일한 분포 가능 여부가 복강 내 항암화학요법의 효율을 결정하는 중요한 두 가지 인자라고 할 수 있다.

## 2. 난소암의 일차치료로서 복강 내 항암화학요법

난소암의 수술 후 일차적인 치료로서 복강 내 항암화학요법에 대한 무작위 임상연구가 지금까지 7개가 발표되었는데 여기서는 전통적인 정맥 내 투여법을 정맥과 복강 내 혼합 투여법과 비교하였다(Table 2, Fig. 2).<sup>26</sup>

1996년 Alberts 등<sup>13</sup>은 잔류암이 1 cm 미만인 난소암 3기 환자 654명을 대상으로 한 무작위 다기관 3상 임상시험(GOG-104/SWOG-8501)에서 cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>을 복강 내 투여한 군에서 49개월 정맥 내 투여한 군에서는 41개월의 중앙 생존 기간(median survival duration)을 보여 복강 내 투여한 군에서 더 생존기간이 증가되었으며(p-value=0.02; IP : IV death hazard ration=0.76) 부작용으로는 grade 2 이상의 복통이 정맥 내 투여군(2%)보다 복강 내 투여군(18%)에서 더 많았으나 grade 3 이상의 백혈구 감소증은 정맥 내 투여군(50%)보다 복강 내 투여군(40%)에서 더 적은 것으로 보고하였다. 또한 이명(tinnitus; moderate to severe)과 청력소실(hearing loss; moderate to severe)도 복강 내 투여군에서 더 적었고 빈혈이나 혈소판 감소증은 비슷하다고 보고하였다.

2001년 Markman 등<sup>14</sup>은 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>을 정맥 내 투여한 군보다 carboplatin을 2차례 고용량(AUC 9)으로 정맥 투여한 후 cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>을 복강 내 투여한 군에서 더 좋은 생존율(overall survival 63 months versus 52 months; p 0.05)을 보고하였으나 고용량의 carboplatin으로 인하여 심한 혈소판 감소증을 보였다(GOG-114/SWOG-9227).

2006년 1월 Armstrong 등<sup>15</sup>은 (GOG-172) 3기의 난소암 환자에서 성공적인 일차 종양축소술(optimal cytoreductive surgery) 후 항암제를 정맥 내 투여군(paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>/24h IV/cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV q 21 days ×6)보다 복강 내 투여군(paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>/24h IV/cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> IP D2/paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IP D8 q 21 days ×6)에서 생존기간이 15.9개월 향상되었다고 보고하였다(Fig. 3). 복강 내 항암제 투여군 205명 중 총 6회의 복강 내 항암화학요법을 끝까지 다 시행할 수 있었던 환자는 86명 (42%) 뿐이었지만 생존기간(65.6 vs. 49.7 months, p=0.03)이 의미 있게 증가하였으며 복강 내 항암화학요법을 6회까지 다 할 수 있는 환자의 비율을 높인다면 생존율도 더 증가할 수 있을 것으로 보고하였다. 복강 내 항암제 투여군에서 부작용은 더 많았으며 삶의 질은 치료 중에는 더 나빴으나 치료 종료 1년 후에는 같아졌다고 하였다.

한편 1993년 Segna 등<sup>27</sup>은 23명의 상피성 난소암 환자와 2명의 진행된 자궁내막암 환자에서 수술도중에 복강 내 항암화학요법(IP carboplatin)을 시행하여 수술 중에 시행하는 복강 내 항암화학요법의 부작용은 견딜만하다고 보고하였다. 그 후 Ryu 등<sup>28</sup>은 117명의 난소암 환자를 대상으로 수술 중에 복강 내 고온의 항암화학요법

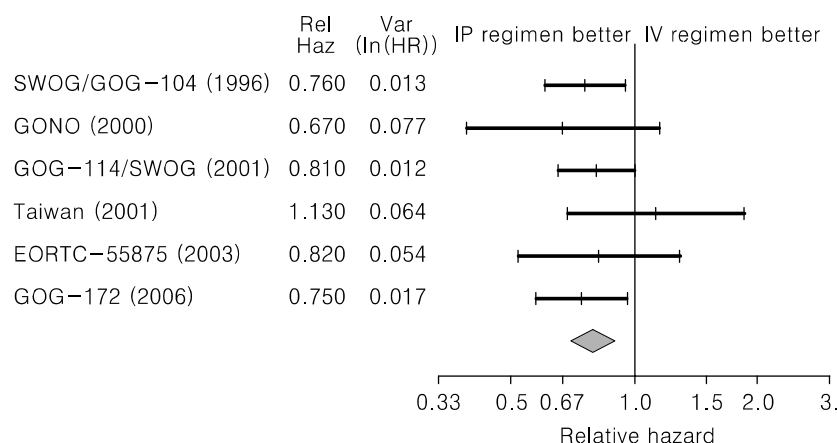
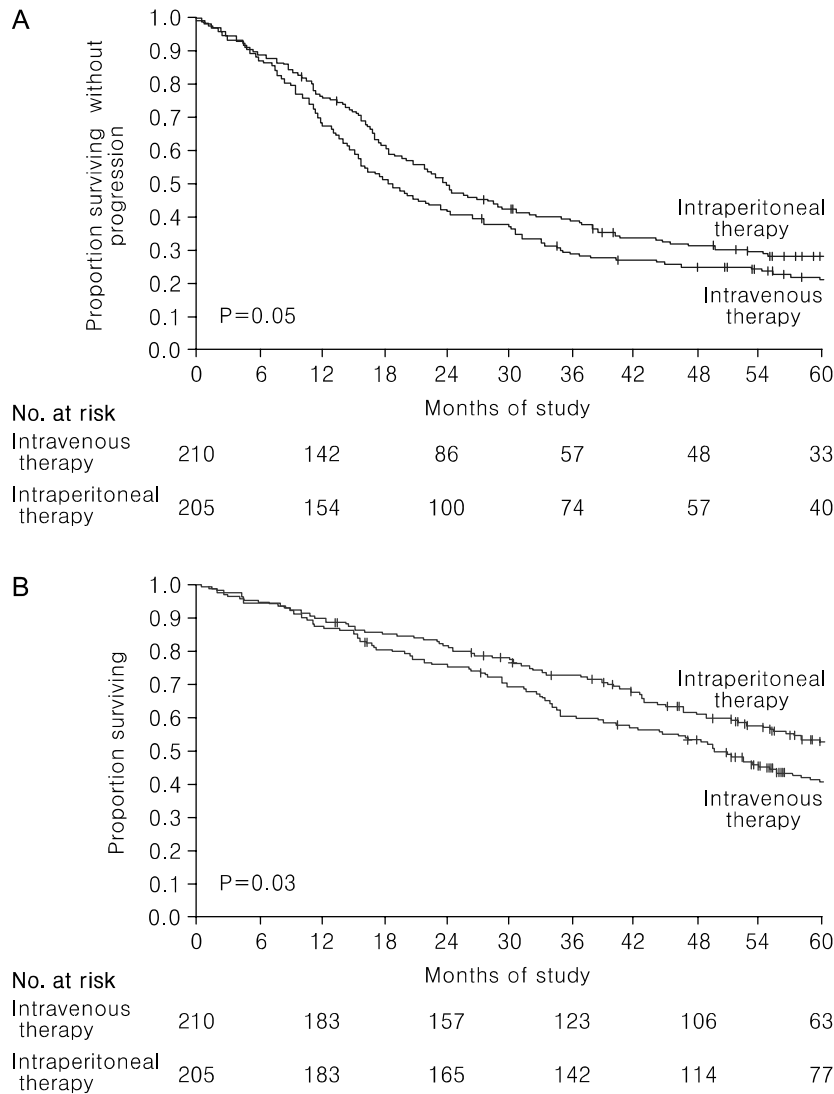


Fig. 2. Treatment hazard ratios for overall survival; Intraperitoneal vs. Intravenous therapy.  $\chi^2$  heterogeneity (5 d.f.)=2.70, p=0.75. The diamond shows the pooled estimate of the treatment hazard ratio for survival: 0.79, 95% confidence interval (0.70, 0.89). Hazard ratio was not reported for the study of Gadducci et al. but it is calculated from the available data reported.



**Fig. 3. Progression-free and Overall Survival (Armstrong et al. N Engl J Med 2006; 354: 34-43).**

(intraperitoneal hyperthermic chemotherapy; IPHC)을 시행한 57명의 5년 생존율이 63.4%로 IPHC를 시행하지 않은 군 (60명, 52.8%)보다 증가하였다고 하였다. 그리고 Gori 등<sup>29</sup>은 난소암의 일차 종양축소술 후 복강 내 항암화학요법으로 완전 관해를 보인 29명의 환자를 대상으로 이차 추시 개복술(second-look laparotomy) 시행 시 IPHC를 시행한 결과 5년 생존율이 증가하고 재발이 감소하였으나 통계적인 의미는 없었다고 하였다. 그러나 부작용은 심하지 않아서 난소암의 공고요법으로 유용하게 사용될 가능성이 있다고 하였다.

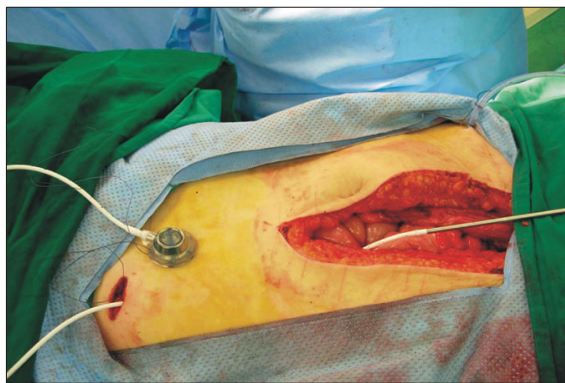
3기의 난소암 환자에서 성공적인 일차 종양축소술 후 복강 내 항암화학요법에 대한 여러 임상시험 결과들을 종합해보면 복강 내 항암화학요법을 시행한 환자에서

부작용은 더 많지만 생존율이 의미 있게 증가하므로 복강 내 항암화학요법의 대상이 되는 환자에서는 가능한 환자에게 이러한 치료를 받을 기회를 제공하는 것이 타당하다고 할 수 있다. 그러나 이러한 생존율의 증가가 투여된 항암제의 증가에 의한 것인지 아니면 단지 항암제를 복강 내로 투여함으로써 발생한 것인지는 확실하지 않으며 용량을 줄이거나 다른 항암제로 바꾸어 투여하는 경우에도 동일한 효과가 있을지는 향후 항암제 종류나 용량과 투여 방법에 대한 추가적인 연구를 통하여 밝혀져야 할 것으로 판단된다.

한편 본 교실에서는 2006년 1월부터 현재까지 총 6명의 환자에서 복강 내 항암화학요법을 시행하였다. 진행된 병기의 난소암 환자 5명에서 일차 종양축소술 시행

**Table 3. Intraperitoneal chemotherapy experience in YUMC since January 2006**

Patient no	Stage	Residual tumor size	IP catheter	Regimen	Cycle No	Toxicity	ECOG performance status
1	IIIB	<0.5 cm	Tenckhoff catheter	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> (24 hr) IV; Carboplatin (AUC 6) IP; Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP on day 8 Q 3 weeks ×6	2	Anemia (grade 2) Thrombocytopenia (grade 3)	1
2	IIIC	<2.0 cm	Tenckhoff catheter	Carboplatin (AUC 5) IP; Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (3 hr) IV; Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP on day 8 Q 3 weeks ×6	2	Abdominal pain (grade 2)	1
3	IIIC	<0.5 cm	Tenckhoff catheter	Carboplatin (AUC 5) IP; Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (3 hr) IV; Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP on day 8 Q 3 weeks ×6	2	None	1
4	IIIC	<1.0 cm	BardPort <sup>®</sup>	Carboplatin (AUC 5) IP; Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (3 hr) IV; Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP on day 8 Q 3 weeks ×6	1	None	1
5	IIIC	<1.0 cm	BardPort <sup>®</sup>	Carboplatin (AUC 5) IP; Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (3 hr) IV; Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IP on day 8 Q 3 weeks ×6	1	None	1
6	Recurrent peritoneal cancer		IV catheter 18 G	Carboplatin (AUC 5) IP; Taxotere 75 mg/m <sup>2</sup> (3 hr) IV Q 3 weeks ×6	2	None	2

**Fig. 4. BardPort<sup>®</sup> (9.6 Fr open-ended catheter attached Titanium port) insertion.**

후 복강 내 항암화학요법을 시행하였으며 catheter는 모두 수술 중에 삽입하였다(Table 3). 이 중 3명의 환자에서는 Tenckhoff catheter를 사용하였고 2명의 환자에서는 9.6 Fr open-ended catheter attached Titanium port (BardPort<sup>®</sup>)를 사용하였다(Fig. 4). 항암제는 carboplatin (AUC 5-6) IP (day 1), paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV (day 2), paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IP (day 8)를 3주마다 투여하였다. 3명의 환자는 Tenckhoff catheter를 이용하여 현재 2회까지 복강 내 항암화학요법을 시행하였으나 경미한 복통 이외에 catheter와 관련한 특별한 부작용은 없었다. 그리고 2명의 환자에서는 BardPort<sup>®</sup>를 사용하여 현재 1회 복강 내 항암

**Table 4. Randomized trials comparing surveillance to IP consolidation treatment**

Study identifier/ authors/ year published	Control regimen	Experimental regimen	Eligible patients	Number of patients	Clinical outcomes (months)	
					Control regimen	Experimental regimen
Barakat et al., 1998 <sup>36</sup>	Surveillance	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> + VP-16 200 mg/m <sup>2</sup> IP Q 4 weeks ×3	Stage IIC-IV in pathologic complete response following platinum-based primary treatment	82	Median DFS 28.5	Median DFS Not reached
EORTC-55875, Piccart et al. 2003 <sup>17</sup>	Surveillance	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> IP Q 3 weeks ×4	Stage IIB-III in pathologic complete response following platinum-based primary treatment	153	Median duration of survival 78	Median duration of survival 91

DFS: disease-free survival

화학요법을 시행하였으며 특별한 부작용은 없었다. 또한 3차 항암제까지 투여하였으나 복수가 점점 증가하는 재발성 복막암(recurrent peritoneal cancer) 환자 1명에서 18-gauge IV catheter로 복수천자를 시행하여 복수를 모두 제거한 후 IV catheter를 통해서 복강 내 항암화학요법(carboplatin AUC 5 IP/docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV q 3 weeks)을 2회까지 시행하였으나 부작용은 심하지 않았고 복수는 감소하였으며 performance status도 호전되는 양상을 보였다. 2회째 투여 시에는 복통이 약간 있었으나 다른 부작용은 없었다.

3. 난소암의 공고요법으로서 복강 내 항암화학요법  
난소암 환자에서 복강 내 항암화학요법이 공고요법(consolidation therapy)으로도 사용될 수 있는 가능성이 여러 논문<sup>8,30-36</sup>에서 보고되었는데 Topuz 등<sup>8</sup>은 이차 추시 개복술(second-look laparotomy)에서 병리학적 완전 관해(pathological complete remission)를 보인 환자 30명을 대상으로 3차례 복강 내 항암화학요법(IP cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>)을 시행한 결과 50개월의 median disease-free survival을 보였다고 보고하였으며 Menczer 등<sup>34</sup>은 31명의 stage II-IV 난소암 환자를 대상으로 3차례 복강 내 항암화학요법을 시행한 결과 60.4%의 5년 생존율과 35개월의 median progression-free interval을 보고하였다. Tournigand 등<sup>35</sup>은 병리학적 완전 관해를 보인 68명의 난소암 환자를 대상으로 3차례 복강 내 항암화학요법

(mitoxantrone, cisplatin, etoposide)을 시행한 결과 58%의 5년 생존율과 73개월의 평균생존(median overall survival)을 보고하였다. 이러한 연구와 더불어 공고요법으로서 역할에 대한 무작위 비교 임상시험을 1998년 Barakat 등<sup>36</sup>과 2003년 Piccart 등<sup>30</sup>이 보고하였는데 Piccart 등에 의하면 일차 종양축소술과 정맥 내 항암화학요법으로 병리학적 완전 관해를 보인 환자 153명을 무작위로 나누어 4차례 복강 내 항암화학요법(IP cisplatin 90 mg/m<sup>2</sup>)을 시행한 환자와 시행하지 않은 환자로 나누어 비교한 결과 평균생존기간(median duration of survival)이 시행한 군에서는 91개월, 시행하지 않은 군에서는 78개월이었고(Table 4), progression-free survival과 overall survival의 위험도(hazard ratio)가 0.89 (95% CI 0.59-1.33)와 0.82 (95% CI=0.52-1.29)로 복강 내 항암화학요법을 시행한 군에서 더 낮은 경향을 보여 공고요법으로도 의미 있게 사용될 수 있을 것으로 판단되나 추가적인 대규모, 무작위, 전향적 임상연구를 통하여 복강 내 항암화학요법의 공고-유지요법으로서의 역할을 좀 더 확실히 규명할 필요가 있을 것이다.

4. 복강 내 항암화학요법의 문제점과 향후 연구 방향  
복강 내 항암화학요법의 문제점 중 부작용은 크게 세 가지 종류가 있는데, 첫째는 항암제를 투여하기 위한 카테터(IP catheter: BardPort<sup>®</sup>, Tenckhoff catheter 등)를 삽입함으로써 발생하는 부작용, 둘째는 항암제를 직접 복강

**Table 5. Reported toxicities of intraperitoneal chemotherapy**

Category	Symptom	Study	IV (%)	IP/IV (%)	p-value
Auditory	Hearing loss (>Grade 2)	Alberts et al. <sup>13</sup>	15	5	p<0.001
	Tinnitus (>Grade 2)	Alberts et al.	14	7	p=0.01
Blood/bone marrow	Anemia (>Grade 3)	Alberts et al.	25	26	ns
		Gadducci et al. <sup>51</sup>	8	6	nr
		Kirmani et al. <sup>26</sup>	3	7	nr
		Yen et al. <sup>38</sup>	12	7	ns
		Alberts et al.	69	56	p=0.002
		Alberts et al.	50	40	p=0.04
		Armstrong et al. <sup>15</sup>	64	76	p<0.001
	Granulocytopenia (>Grade 3) Leukopenia (>Grade 3)	Gadducci et al.	19	24	nr
		Kirmani et al.	21	19	nr
		Markman et al. <sup>14</sup>	62	77	nr
		Polyzos et al. <sup>37</sup>	18	5	p<0.01
		Yen et al.	21	10	p=0.033
		Alberts et al.	9	8	ns
		Armstrong et al.	4	12	p<0.001
		Gadducci et al.	2	0	nr
		Kirmani et al.	0	5	nr
		Markman et al.	3	49	
		Polyzos et al.	10	3	p<0.09
		Yen et al.	10	7	ns
Constitutional symptoms	Fatigue (>Grade 3)	Armstrong et al.	4	18	p<0.001
		Markman et al.	1	3	
	Fever (>Grade 2)	Alberts et al.	5	6	ns
		Gadducci et al.	9	4	
Gastrointestinal	Fever (>Grade 3)	Armstrong et al.	4	9	p=0.02
		Armstrong et al.	24	46	p<0.001
	>Grade 3	Markman et al.	17	37	
		Gadducci et al.	26	37	
		Piccart et al. <sup>30</sup>	NA	82	
Infection	Nausea/ vomiting (Grade 2)	Piccart et al.	NA	26	
	Grade 1	Piccart et al.	NA	26	
	>Grade 3	Armstrong et al.	6	16	p=0.001
Metabolic	>Grade 3	Markman et al.	1	4	
		Markman et al.	1	10	
	Hepatic	Armstrong et al.	<1	3	p=0.05
	Renal	Armstrong et al.	2	7	p=0.03
	Creatinine clearance (>Grade 3)	Markman et al.	1	5	
Neurology	Creatinine clearance (Grade 2)	Piccart et al.	NA	45	
	Neuromuscular effects at end of treatment (>Grade 2)	Alberts et al.	25	15	p=0.02
	Neurotoxicity (Grade 2 or 3)	piccart et al.	NA	15	
	Neurotoxicity (>Grades 3)	Armstrong et al.	9	19	p<0.001
		Markman et al.	9	12	
Pain	Abdominal pain (Grade 1 or 2)	piccart et al.	NA	38	
	Abdominal pain (<Grade 2)	Alberts et al.	2	18	p<0.001
	Abdominal pain (>Grade 3)	Armstrong et al.	1	11	p<0.001

ns; not significant, nr; not reported, NA; not applicable



내로 투여함으로써 발생하는 부작용, 셋째는 항암제 자체로 인한 독작용으로 나누어 볼 수 있다. 복강 내 항암 화학요법 시 항암제 자체의 독작용뿐만 아니고 항암제를 복강 내에 직접 주입함으로써 항암제가 복막이나 장과 직접 접하게 되어 복통, 장천공, 감염, 장폐쇄 등의 부작용이 나타날 수 있고 약을 복강 내로 주입하기 위한 IP catheter를 삽입하기 위한 시간과 비용 문제, catheter 자체로 인한 부작용, 환자의 불편함 등이 추가로 있을 수 있다.

지금까지 발표된 연구에서 복강 내 항암화학요법의 부작용을 살펴보면 IP catheter로 인한 감염과 발열이 증가하고 복통과 오심, 구토도 증가하는 것으로 나타났다 (Table 5). Alberts 등<sup>13</sup>이 보고한 바에 의하면 cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>을 정맥 내 투여한 것 보다 복강 내로 투여한 경우가 피로와 복통은 증가하였으나 이명, 청각소실, 신경학적 독성, 백혈구감소증 등은 오히려 적었다고 보고하였으며 그 이외의 전신 독성(빈혈, 혈소판 감소증 등)은 비슷하다고 하였다. Polyzos 등<sup>37</sup>과 Yen 등<sup>38</sup>도 복강 내 항암화학요법군에서 백혈구 감소증과 혈소판 감소증은 더 적은 것으로 보고하였다. 한편 Armstrong 등<sup>15</sup>은 복강 내 항암화학요법군에서 백혈구 감소증과 혈소판 감소증 등

의 혈액학적 독성과 피로, 발열, 구토, 복통, 신독성 (nephrotoxicity), 간독성 (hepatotoxicity), 신경독성 (neurotoxicity) 등 대부분 모든 독성이 더 증가하는 것으로 보고하였다. 그러나 이것은 투여된 cisplatin의 용량이 더 많았고 (100 mg/m<sup>2</sup> vs. 75 mg/m<sup>2</sup>) 또한 paclitaxel을 8일째 60 mg/m<sup>2</sup>을 추가로 투여함으로써 독성이 증가하였을 가능성이 높은 것으로 판단된다. 이러한 결과들을 종합해보면 동일 용량의 항암제를 복강 내로 투여할 경우 복통이나 오심, 구토 등은 증가하지만 항암제 자체로 인한 혈액학적 독성 등 전신 독성은 더 증가하지는 않는 것으로 보인다. 그러나 고용량의 cisplatin 투여로 인한 독성을 개선하기 위한 노력이 필요한데 수분공급 (hydration)을 충분히 해주고 새로운 향상된 항구토제 (antiemetics)를 투여하거나, cisplatin 용량을 바꾸거나 투여 시기를 조절하고 carboplatin과 같은 독성이 적은 항암제로 전환을 고려해 볼 수 있다. Fujiwara 등<sup>39</sup>이 carboplatin을 기초로 한 복강 내 항암화학요법을 시행 받은 난소암 환자 174명을 대상으로 한 연구에서 carboplatin을 400 mg/m<sup>2</sup> 이상 투여한 경우 난소암 3-4기 환자에서 51개월의 평균 생존율을 보고하였으며 carboplatin을 400 mg/m<sup>2</sup> 이상 투여하는 것이 중요한 예후 인자로 보고하였다. 그리고 Miyagi 등<sup>21</sup>

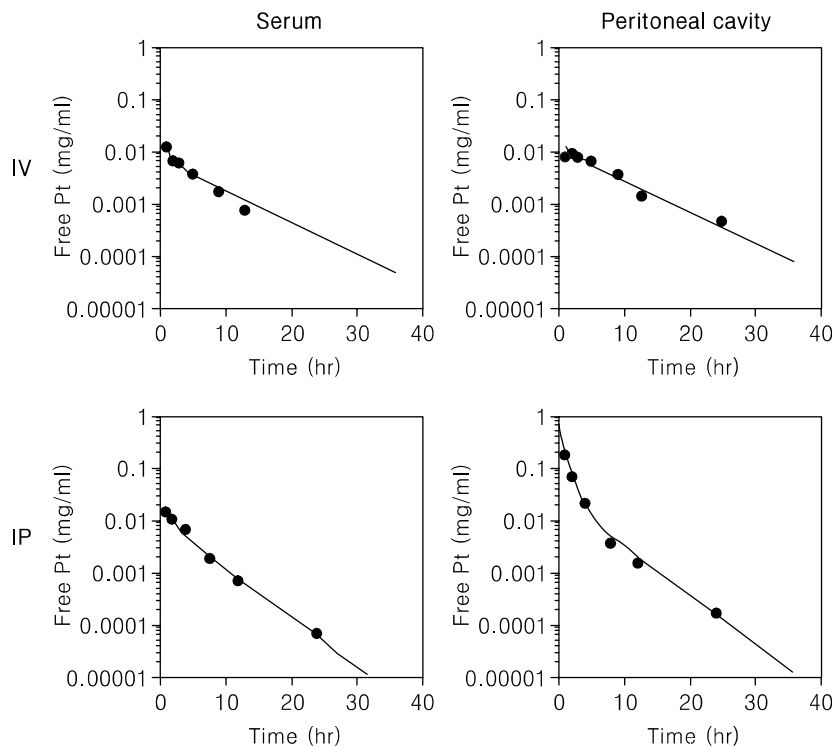
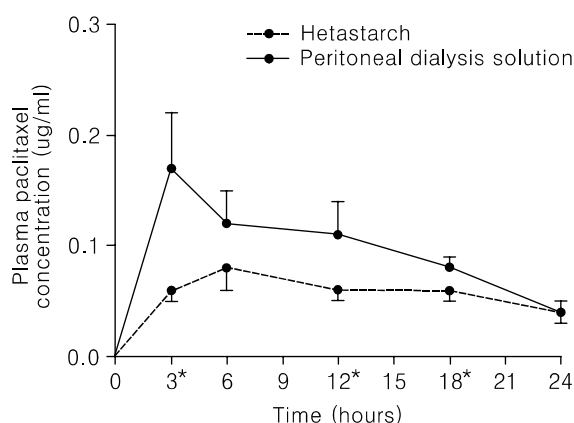
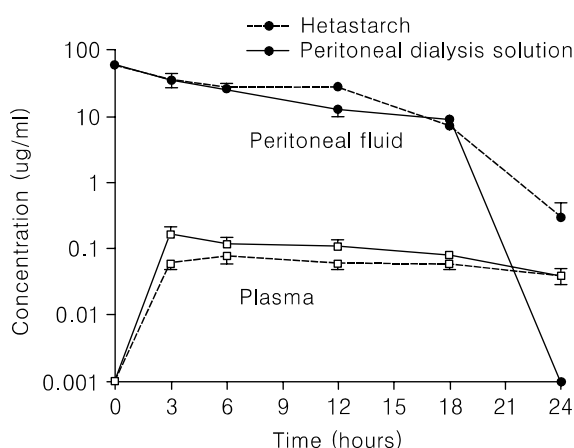


Fig. 5. Cases of intravenous administration (upper panel) and of intraperitoneal administration (lower panel) of carboplatin. The concentration of the filtrated platinum in the serum (left panel) and in the peritoneal cavity (right panel) is shown. The sampling data shown in closed circles are fit well by a combination of rate constants of the differential equations (Miyagi et al. Gyneco Oncol 2005; 99: 591-6).

은 carboplatin을 정맥 내로 투여하는 것과 복강 내로 투여하는 것을 약동학적으로 비교 분석하였는데 이 연구에 의하면 carboplatin을 복강 내로 투여하는 것이 복강 내 24시간 platinum AUC (area under the curve)가 17배 가량 더 크다고 하였으며 carboplatin을 정맥 내 보다는 복강 내로 투여하는 것이 더 타당하다고 하였다(Fig. 5). Mohamed 등<sup>40</sup>은 paclitaxel을 복강 내 투여할 때 사용하는 수액의 종류에 따라 항암제의 흡수율이 달라서



**Fig. 6.** Mean plasma concentration of paclitaxel with different carrier solutions. Plasma paclitaxel concentrations were significantly lower when the drug was administered with hetastarch at 3, 12 and 18 h ( $p=0.0079$ ,  $p=0.0079$  and  $p=0.0317$ )(Mohamed et al. Cancer Chemother Pharmacol 2003; 52: 405-10).



**Fig. 7.** Mean concentrations of paclitaxel in peritoneal fluid and plasma with different carrier solutions. The peritoneal fluid to plasma AUC ratio with hetastarch was 391, and with peritoneal dialysis solution was 191 (Mohamed et al. Cancer Chemother Pharmacol 2003; 52: 405-10).

hetastarch를 사용한 경우가 복막투석액(peritoneal dialysis solution)을 사용한 경우보다 혈장 내 항암제 농도는 더 낮고(Fig. 6) 복강 내 농도는 더 증가하였다고 하였다(Fig. 7). 이에 의하면 수액의 종류를 바꾸어 paclitaxel의 복강 내 농도를 높여 복강 내 종양을 좀 더 효율적으로 치료하고 반면에 혈장 내 농도는 감소하므로 전신적인 독성은 감소시킬 수 있을 것으로 판단되나 임상적인 효과를 증명할 만한 추가적인 연구가 필요하다고 본다.

또한 복강 내 항암화학요법 환자에서 피할 수 없는 것이 바로 catheter로 인한 부작용이다. 복강 내 항암화학요법을 시행한 군에서 항암제 자체의 독작용, IP catheter삽입 실패와 catheter관련 부작용, 복강 내 투여하는 수액으로 인한 복부 팽만감 등 여러 부작용에 의해 복강 내 항암제 투여가 불가능하게 되는데, Walker 등<sup>41</sup>이 보고한 바에 의하면 중간에 복강 내 항암화학요법을 중단하게 된 119명의 환자 중 40명(34%)이 IP catheter와 관련한 부작용으로 중단하였는데 그 중에 감염이 21명으로 가장 많았고 blocked catheter 10명, leaking catheter 3명, leaking from vagina 1명, port access problem이 5명이었다(Table 6). 또한 IP catheter와 관련이 있을 가능성이 있는 장 부작용(bowel complications) 4명, catheter와 관련이 없는 감염 7명, 복통 4명, 환자의 거절 19명 등이었다. 그리고 16명의 환자가 한번도 복강 내 항암제 투여를 받지 못하

**Table 6.** Discontinuation of IP chemotherapy (n=119)

Reason	Primary	Contributing
Catheter-related	40	10
IP catheter infection	21	4
IP catheter blocked	10	0
IP catheter leak	3	2
Access problems	5	3
Fluid leak out vagina	1	1
Not IP catheter-related	34	28
Nausea/vomiting/dehydration	16	16
Renal/metabolic	15	12
Disease progression	3	0
Possibly IP treatment-related	45	42
Other infection (not catheter)	7	5
Abdominal pain	4	16
Patient refusal	19	8
Bowel complication	4	4
Other	11	9

Walker et al. Gynecol Oncol 2006; 100: 27-32

였다고 하였는데 그 원인은 enterocutaneous fistula 1명, adhesions preventing catheter placement 1명, catheter malfunction 4명, brain metastases 1명, patient refusal 1명 등이 었다. 일차 종양축소술에서 시행한 수술의 범위가 catheter 부작용에 영향을 미치는지를 조사한 바에 의하면 자궁절제술, 충수돌기 절제술, 소장 절제술, right colon resection 등은 영향이 없었으나 left colon/rectosigmoid resection을 시행한 경우에는 복강 내 항암화학요법을 시행하지 못할 확률이 증가(16% vs. 5%,  $p=0.012$ )하는 것으로 보고하였다(Table 7). 그러나 catheter 삽입 시기와는 관련이 없다고 하였는데 6차례의 복강 내 항암화학요법을 끝까지 할 수 있었던 환자의 비율이 일차 종양축소술 당시에 삽입한 환자는 37% (18/49명), 나중에 삽입한 환자는 41% (55/133명)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

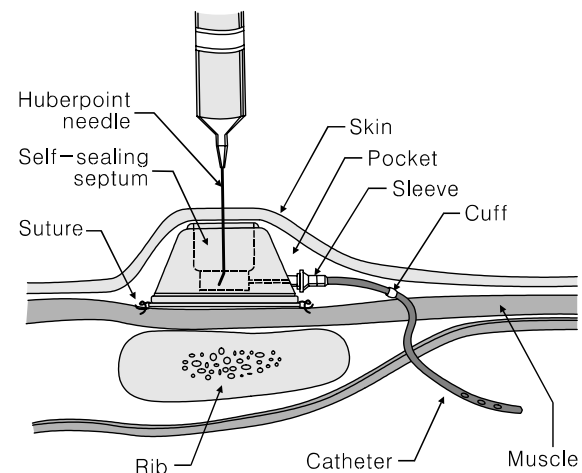
IP catheter와 관련된 bowel complication은 3-5%에서 발생하며, fistulas, catheter migration into the bowel lumen, bowel obstructions, perforations 등이 발생하는 것으로 보

고되었다.<sup>15,42-48</sup> Piccart 등<sup>44</sup>의 보고에 의하면 fenestrated catheter를 사용한 143명의 환자 중 2명(1.4%)에게서 장손상이 발생하였고, Davidson 등<sup>47</sup>은 Port-A catheter를 사용한 227명의 환자 중 8명(3.5%)에서 장손상이 있었다고 보고하였다(Table 8). Tenckhoff peritoneal dialysis catheter는 크게 두 가지 문제점이 있는데 첫째는 catheter에 있는 작은 구멍들(catheter fenestrations)이 섬유화(fibrous sheath formation)를 일으켜 유착을 야기하고, 둘째는 catheter가 움직이고 새는 것을 방지하기 위한 Dacron cuff가 복강 내로 들어가서 장 유착이나 장 폐쇄를 유발하는 것이다. 이러한 부작용을 줄이기 위하여 Makhija 등<sup>48</sup>은 9.6 Fr silicon venous access catheter가 달린 implantable subcutaneous port를 사용하였으며 301명의 환자 중에 장손상이 발생한 환자는 한 명도 없다고 보고하였다(Fig. 8). 그리고 이러한 implanted port는 관리하기가 편하며 감염의

**Table 7. Extent of surgical resection prior to study treatment**

Extent of surgical resection	Failed to complete IP therapy			
	(n = 119)		(n = 86)	
	Yes	(%)	No	(%)
Hysterectomy	94	79	71	83
Appendectomy	40	34	32	37
Rt colon/cecum	9	8	7	8
Lt colon/rectosigmoid	33	28	17	20
Small bowel resection	11	9	6	7
Colostomy	7	6	2	2

Walker et al. Gynecol Oncol 2006; 100: 27-32



**Fig. 8. Implanted peritoneal access catheter (Clinical Gynecologic Oncology 6th edition).**

**Table 8. Complications of IP access devices**

	Piccart <sup>44</sup> fenestrated (n=143)		Davidson <sup>47</sup> Port-A-Cath (n=227)		Makhija <sup>48</sup> venous device (n=301)		GOG 172 <sup>15</sup> (n=205)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Port complications	6	11.1	40	17.6	30	10	40	19.5
Inflow obstruction	3	2	20	8.8	19	6.3	18	8.8
Infection	12	8	12	5.3	11	3.7	21	10.2
Bowel injury	2	1.4	8	3.5	0	0	4	2

Walker et al. Gynecol Oncol 2006; 100: 27-32

가능성도 많이 줄여 줄 수 있다고 하였다. 따라서 Tenckhoff catheter나 peritoneal "Port a Cath"보다는 venous access devices (single lumen silicone BardPort<sup>®</sup> or Deltec)를 사용하는 것이 좋을 것으로 판단된다. 한편 Zylberberg 등<sup>49</sup>은 IP catheter와 관련된 부작용을 피하기 위하여 123명의 난소암 환자에서 lumbar puncture needle을 사용하여 항암제를 복강 내로 투여하였는데 implanted material을 사용하는 것보다 부작용이 훨씬 감소하였다고 보고하였다. 그리고 Menczer 등<sup>50</sup>은 일차 종양축소술과 정맥 내 복합항암화학요법 시행 후 임상적으로 완전 관해(complete remission)를 보인 32명의 환자에서 Veress needle을 사용하여 87회의 복강 내 항암제 투여 결과 2회의 경미한 부작용 외에는 다른 부작용은 없었다고 하였으며 이 방법은 단기간 복강 내 항암제 투여에 안전하면서도 간편하고 저렴하게 사용할 수 있는 방법이라고 하였으나 향후 전향적 무작위 대규모 연구를 통하여 가장 부작용이 적은 복강 내 항암제 투여방법을 결정하고 IP catheter를 삽입할 경우 catheter의 종류, 삽입 방법, 삽입 시기도 결정되어야 할 것으로 판단된다.

## 결 론

현재까지 발표된 3개의 대규모 무작위 연구에 의하면 성공적인 일차 종양축소술 후에 정맥과 복강 내 항암화학요법을 병행할 경우 정맥 내 항암화학요법만 시행한 경우보다 생존율이 증가하는 것으로 보인다.<sup>13-15</sup> 복강 내 항암화학요법은 항암제를 복강 내에 직접 투여함으로써 복강 내에 존재하는 종양을 효과적으로 치료할 수 있는 장점이 있으나 복강 내 항암화학요법과 관련된 독성과 부작용으로 인해서 쉽게 시행되지 못하고 있다. 그러나 복강 내 항암화학요법이 성공적으로 일차 종양축소술을 시행한 진행된 난소암 환자의 생존율을 증가시킬 수 있기 때문에 여러 독성과 부작용에도 불구하고 복강 내 항암화학요법이 도움이 될 것으로 판단되는 환자에게는 복강 내 항암화학요법을 받을 기회를 제공해야 할 것이다. 또한 이러한 독성과 부작용을 해결하기 위한 연구가 필요하며 부작용은 적으면서 효과적인 복강 내 항암화학요법이 개발된다면 난소암 환자의 삶과 생존율을 더 향상시킬 수 있을 것으로 판단된다.

## 참고문헌

1. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 73-9.
2. Ozols RF. Update of the NCCN ovarian cancer practice guidelines. *Oncology (Williston Park)* 1997; 11: 95-105.
3. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-200.
4. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-92.
5. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320-9.
6. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 278-86.
7. Pattillo RA, Collier BD, Abdel-Dayem H, Ozker K, Wilson C, Ruckert AC, et al. Phosphorus-32-chromic phosphate for ovarian cancer: I. Fractionated low-dose intraperitoneal treatments in conjunction with platinum analog chemotherapy. *J Nucl Med* 1995; 36: 29-36.
8. Topuz E, Eralp Y, Saglam S, Saip P, Aydinler A, Berkman S, et al. Efficacy of intraperitoneal cisplatin as consolidation therapy in patients with pathologic complete remission following front-line therapy for epithelial ovarian cancer. Consolidative intraperitoneal cisplatin in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 147-51.
9. Skinner EN, Boruta DM, Gehrig PA, Boggess JF, Fowler WC, Jr., Van Le L. Consolidation therapy with weekly paclitaxel infusion in advanced epithelial ovarian cancer and primary peritoneal cancer: An extended follow-up. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 59-62.
10. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1704-7.
11. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT, Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1-11.
12. Markman M, Reichman B, Hakes T, Lewis JL Jr, Jones W, Rubin S, et al. Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:

- 1479-84.
13. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-5.
14. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001-7.
15. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
16. DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 6th ed. St. Louis: Mosby;2002.
17. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thi-  
osulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97: 845-51.
18. Markman M. Intraperitoneal therapy for treatment of malignant disease principally confined to the peritoneal cavity. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 14: 15-28.
19. Casper ES, Kelsen DP, Alcock NW, Lewis JL Jr. Ip cisplatin in patients with malignant ascites: Pharmacokinetic evaluation and comparison with the iv route. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 235-8.
20. DeGregorio MW, Lum BL, Holleran WM, Wilbur BJ, Sikic BI. Preliminary observations of intraperitoneal carboplatin pharmacokinetics during a phase I study of the Northern California Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18: 235-8.
21. Miyagi Y, Fujiwara K, Kigawa J, Itamochi H, Nagao S, Aotani E, et al. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin--a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 591-6.
22. Elferink F, van der Vijgh WJ, Klein I, ten Bokkel Huinink WW, Dubbelman R, McVie JG. Pharmacokinetics of carboplatin after intraperitoneal administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21: 57-60.
23. Francis P, Rowinsky E, Schneider J, Hakes T, Hoskins W, Markman M. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group pilot Study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2961-7.
24. Ozols RF, Young RC, Speyer JL, Sugarbaker PH, Greene R, Jenkins J, et al. Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 4265-9.
25. Alberts DS, Surwit EA, Peng YM, McCloskey T, Rivest R, Graham V, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of mitoxantrone given to patients by intraperitoneal administration. *Cancer Res* 1988; 48: 5874-7.
26. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, Saltzstein SL, Plaxe SC, Kim S, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 338-44.
27. Segna RA, Dottino PR, Jennings TS, Cohen CJ. Feasibility of intraoperative administration of chemotherapy for gynecologic malignancies: Assessment of acute postoperative morbidity. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 227-31.
28. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 325-32.
29. Gori J, Castano R, Toziano M, Habich D, Staringer J, De Quiros DG, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 233-9.
30. Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G, Willemse PH, Emerich J, Vergote I, et al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(Suppl 2):196-203.
31. de Gramont A, Demuynck B, Louvet C, Gonzalez-Canali G, Varette C, Pigne A, et al. Survival with intraperitoneal cisplatin in advanced ovarian cancer after second-look laparotomy. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 7-11.
32. Tarraza HM, Jr., Boyce CR, Smith WG, Jones MA. Consolidation intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer patients following negative second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 287-90.
33. Dufour P, Bergerat JP, Barats JC, Giron C, Duclos B, Dellenbach P, et al. Intraperitoneal mitoxantrone as consolidation treatment for patients with ovarian carcinoma in pathologic complete remission. *Cancer* 1994; 73: 1865-9.
34. Menczer J, Ben-Baruch G, Rizel S, Brenner H. Intraperitoneal chemotherapy versus no treatment in patients with ovarian carcinoma who are in complete clinical remission. *Cancer* 1992; 70: 1956-9.
35. Tournigand C, Louvet C, Molitor JL, Fritel X, Dehni N, Sezeur A, et al. Long-term survival with consolidation intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer with pathological complete remission. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 341-5.
36. Barakat RR, Almadrones L, Venkatraman ES, Aghajanian C, Brown C, Shapiro F, et al. A phase II trial of intraperitoneal cisplatin and etoposide as consolidation therapy in patients with Stage II-IV epithelial ovarian cancer following negative surgical assessment. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 17-22.
37. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Giannikos L, Katsikas M, Kalahanis N, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for

- stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999; 56: 291-6.
38. Yen MS, Juang CM, Lai CR, Chao GC, Ng HT, Yuan CC. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72: 55-60.
  39. Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S, Yoshida N, Maehata K, Nishiya M, et al. First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: Results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 637-43.
  40. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal paclitaxel with different carrier solutions. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52: 405-10.
  41. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 27-32.
  42. Runowicz CD, Dottino PR, Shafir MK, Mark MA, Cohen CJ. Catheter complications associated with intraperitoneal chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1986; 24: 41-50.
  43. Jenkins J, Sugarbaker PH, Gianola FJ, Myers CE. Technical considerations in the use of intraperitoneal chemotherapy administered by Tenckhoff catheter. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 858-62.
  44. Piccart MJ, Speyer JL, Markman M, ten Bokkel Huinink WW, Alberts D, Jenkins J, et al. Intraperitoneal chemotherapy: Technical experience at five institutions. *Semin Oncol* 1985; 12: 90-6.
  45. Ghosh K, Geller MA, Twigg LB. Erosion of an intraperitoneal chemotherapy catheter resulting in an enterovaginal fistula. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 327-9.
  46. Bilsel Y, Balik E, Bugra D, Yamaner S, Akyuz A. A case of protrusion of an intraperitoneal chemotherapy catheter through rectum. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 171-4.
  47. Davidson SA, Rubin SC, Markman M, Jones WB, Hakes TB, Reichman B, et al. Intraperitoneal chemotherapy: Analysis of complications with an implanted subcutaneous port and catheter system. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 101-6.
  48. Makhija S, Leita M, Sabbatini P, Bellin N, Almadrones L, Leon L, et al. Complications associated with intraperitoneal chemotherapy catheters. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 77-81.
  49. Zylberberg B, Dormont D, Ravina JH, Madelenat P, Salat-Baroux J, Pennehouat G, et al. Complications of intraperitoneal chemotherapy by the needle technique. Evaluation after ten years. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992; 21: 199-206.
  50. Menczer J. Use of the Veress needle for instillation of intraperitoneal chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 249-50.
  51. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, Brunetti I, Tanganelli L, Romanini A, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 157-62.

## New paradigm of intraperitoneal chemotherapy in ovarian carcinoma

Sang Wun Kim, Young Tae Kim, Jae Wook Kim

*Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Cancer Clinic, Institute of Women's Life Science,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Three large randomized trials (GOG-104, GOG-114, GOG-172) have shown the advantage of a combination of intravenous (IV) and intraperitoneal (IP) administration of chemotherapy over IV administration alone in optimally-debulked ovarian cancer. A significant advantage of IP chemotherapy is that high concentrations of drugs can be maintained within the peritoneal cavity with less systemic toxicity than IV chemotherapy of similar doses. Two pharmacokinetic problems appear to limit the effectiveness of IP chemotherapy: poor tumor penetration by the drug and incomplete irrigation of serosal surfaces by the drug-containing solution. Combined IP/IV administration of chemotherapy may be associated with a significantly increased short-term risk of toxicity compared with IV chemotherapy. However, the toxicity is usually short-term and manageable. Substitution of carboplatin for cisplatin may reduce the toxicity of IP platinum, but the optimal IP regimen for women with optimally-debulked ovarian cancer should be determined. In conclusion, patients with optimally-debulked FIGO stage III ovarian cancer should be counseled about the clinical benefit associated with combined IV and IP administration of chemotherapy.

**Key Words :** Ovarian cancer, Intraperitoneal infusions, Chemotherapy