

진행성 상피성 난소암에서 CAP와 CP 복합항암화학요법의 비교

서울대학교 의과대학 산부인과학교실
강순범 · 유상영 · 김재원 · 고창원 · 박노현 · 송용상 · 이효표

= Abstract =

Cisplatin/cyclophosphamide(CP) Combination Chemotherapy with or without Adriamycin in Advanced Epithelial Ovarian Cancer

S.B. Kang, M. D., S.Y. Ryu, M. D., J.W. Kim, M. D., C.W. Koh, M. D.,
N.H. Park, M. D., Y.S. Song, M. D., H.P. Lee, M. D.

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

Cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin(CAP) combination chemotherapy improved the response rate in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer, and it has been the gold standard. However, adriamycin is a rather toxic drug, and there is still confusion concerning the choice of adriamycin to be included in optimal regimens.

The present study was designed to compare the activity and toxicity of CP with CAP combination regimens in advanced epithelial ovarian cancer.

From January 1988 to December 1992, 51 patients with FIGO stage III-IV epithelial ovarian cancer were treated with immediate or delayed cytoreductive surgery and chemotherapy using CAP(500/50/50mg/m²) or CP(500-1000/50mg/m²). Clinical characteristics, response rate, and toxic side-effect were compared between those CP and CAP treated patients.

There were no significant differences in patient characteristics such as age, stage, histologic type, between two groups. Clinical complete remission rate was 48%(13/27) on CAP and 45%(11/24) on CP, and pathologic complete remission rate was 22%(6/22) on CAP regimen, and 16%(4/24) on CP regimen. There was no significant difference between patients on CAP and CP regimen in terms of clinical and pathologic complete remission

* 본 연구는 1995년도 서울대학교병원 지정진료(02-95-095) 연구비 보조로 이루어진 것임.

rates. Hematologic toxicity was occurred in 66% of patients on CAP, 29% on CP, and cardiac toxicity was seen in 11%(3/27) only in the CAP treated patients.

In conclusion, CP combination chemotherapy has comparable response rates to CAP regimen, with lower incidence of acute serious toxicities and possible disabling delayed sequelae.

I. 서론

자궁경부암과는 대조적으로 난소암의 발생빈도는 계속 증가하여 1980년대 이후 서구에서는 부인암 중 가장 많은 비율을 차지하게 되었으며, 우리 나라에서도 난소암의 발생빈도가 점차 증가하고 있는 추세이다.¹⁻¹³⁾ 그러나 난소암에 대한 치료방법의 발전에도 불구하고 5년 생존율이 아직 15-35% 정도로 보고되고 있어 그 예후가 매우 불량한데, 이는 난소암이 발견될 때까지 증상이 없는 경우가 많아 FIGO 임상 병기 III, IV기의 진행성 암이 많기 때문이다.

최근 진행성 난소암의 치료에 많은 발전이 있으며 적극적인 수술적요법과 복합항암화학요법을 사용하여 높은 임상적 관해율과 생존율의 증가가 보고되고 있다.¹⁾ 복합항암화학요법은 1979년 Ehrlich 등²⁾이 이전에 단독요법으로 사용되어 오던 alkylating agent인 cyclophosphamide와 anthracycline antibiotic인 adriamycin 등을 복합 사용한 CAP 복합항암화학요법을 이용하여 69%의 높은 관해율을 보고한 이래 난소암에 대한 여러 복합항암화학요법 중 가장 많이 사용되어 왔다. 이러한 CAP 복합항암화학요법은 이전에 사용되었던 단독항암화학요법에 비하여 높은 임상적 관해율과 생존율의 증가를 가져오게 되었지만, 항암 제제의 복합 사용에 따른 혈액학적 부작용이나 여러 장기에 대한 독성은 그에 비례하여 증가하게 되었는데, CAP 복합항암화학요법 사용시 다수의 약제 사용에 의한 혈액학적 독성의 증가에 따른 치료 지연과 adriamycin에 의한 비가역적인 심근 기능 저하 등의 문제가 발생하였다.³⁾

이에 adriamycin을 사용하지 않고 cisplatin과 cyclophosphamide를 사용한 CP 복합항암화학요법에 대한 연구가 진행되었으며 난소암에 대한 CP

복합항암화학요법에서 좋은 임상적 관해율이 보고되었는데, 이후 CAP와 CP 복합항암화학요법 군간의 임상적 효과에 대한 비교연구가 활발히 진행되어 왔으나, 두 군간의 생존율의 차이나 임상적 혹은 병리학적 관해율, 그리고 약물 부작용에 관해서는 아직 일치된 결과를 보이고 있지 않다.

Bertelsen 등⁴⁾은 진행성 난소암 환자를 대상으로 한 연구에서 CAP 및 CP 복합항암화학요법을 사용하여 병리학적 완전관해율이 각각 28%, 20%로서 두 군간에 유의한 차이가 없었다고 보고하였으며, GOG group⁵⁾에서도 병리학적 완전관해율이 각각 32.8%, 30.2%로서 두 군간에 유의한 차이가 없었고, 생존율의 차이도 없었다고 보고하였으나, 이에 반하여 Ovarian Cancer Meta-Analysis Project⁶⁾와 Fanning 등⁷⁾은 CAP군에서 CP군보다 유의한 관해율과 생존율의 증가가 있다고 보고하여, adriamycin의 추가에 따른 임상적 관해율 및 생존율의 증가 여부에 대하여서 아직 이견이 많은 실정이다.

이에 본 연구자들은 조직학적으로 진행성 난소암으로 진단받고 적절한 수술요법 후 CAP 또는 CP 복합항암화학요법을 시행받은 진행성 난소암 환자를 대상으로 두 복합항암화학요법 군간의 임상적 관해율과 부작용의 차이를 비교 연구하고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1988년 1월부터 1992년 12월까지 서울대학병원에 내원하여 난소암으로 진단받고 시험적 개복술에 의해 조직학적으로 난소암이 확인된 FIGO 병기 III, IV기 진행성 상피성 난소암 환자 51명을 대상으로 CAP 혹은 CP 복합항암화학요법을 시행하였다.

대상 환자들은 수술 전에 이학적검사, 암 표식자 검사, 골반초음파검사, 상부 및 하부 위장관조영검

사, 경정맥요로조영술(IVP), 컴퓨터단층촬영(CT) 혹은 자기공명촬영(MRI) 검사를 시행하였고, 간-비장 조영검사, 복부초음파검사, 골주사검사(Bone Scan), 흉부 혹은 두경부 컴퓨터단층촬영 등은 전이가 의심되는 경우에만 선택적으로 시행하였다. 흉수나 복수로 인하여 호흡곤란이나 동맥혈 저산소증을 일으킨 경우에는 보존적인 복부 혹은 흉부 천자 및 배액을 시도하였고 그 경우에 복수 혹은 흉수의 세포진검사를 병행하였다.

이후 시험적 개복술을 시행하여 복강내 전이 정도를 관찰하였고 간표면과 흉막하 축진을 시행하였으며 복강내 세척 세포진검사와 복수 세포진검사를 시행하였고, 이후 전자궁적출술, 양측 자궁부속기 절제술과 대장막하 대망제거술 및 골반임파선절제술, 그리고 의심되는 부위의 다수의 생검을 시행하였다. 환자들은 FIGO 병기 III, IV기로서 조직학적으로 경계성 난소암 및 투명 세포암 등을 제외한 원발성 상피성 난소암에 한하였다.

복합항암화학요법은 혈액검사, 간기능검사, 신기능검사, 단순흉부방사선촬영, 심전도검사, 암표식자 검사 등을 시행한 후 당일에 2L의 충분한 수액을 투여하였으며, CAP(500/50/50mg/m²) 혹은 CP(500-1000/50mg/m²) 복합항암화학요법은 3주 간격으로 시행하였다. 구토 방지 목적으로 dexamethasone 20 mg과 metoclopramide 1mg/kg를 사용하였으며 G-CSF 등은 사용하지 않았다.

매회 이학적검사, CA-125, 초음파검사에서 임상적 관해가 있는 경우, 6회의 복합항암화학요법을 시행하였고, 6회의 복합항암화학요법 후 이학적검사, 초음파검사, CA-125, 골반 CT, 혹은 MRI 촬영 등의 임상검사서 잔존병소가 확인되지 않은 경우에 임상적 완전관해로 판정하였으며, 이차추시개복술을 시행하여 병리학적 관해 여부를 확인하였다. 이차추시개복술 시 다수의 생검 표본과 골반강내 세척 세포진검사 상 암세포가 발견되지 않았던 경우에 병리학적 완전관해로 정의하였으며, 임상적 완전관해를 보이지 않거나, 복수의 천자에서 세포진검사 양성 혹은 기타 전이가 확인된 경우에는 이차추시개복술을 시행하지 않고 Taxol, Etoposide-Ifosfamide 등을 이용한 이차화학요법을 시행하였다.

대상 환자군은 각 화학요법 주기 전후로 약물 부작용을 평가하기 위하여 이학적검사, 일반 혈액검

사, 간기능검사, 신기능검사, 심전도검사, 흉부단순촬영 등을 시행하였으며, 심전도검사서 이상 소견을 보이거나 임상적으로 심독성이 의심된 경우에 심에코와 심장혈액풀스캔(Gated Blood Pool Scan)을 시행하였다. 혈액학적 독성, 심독성, 간독성, 신독성, 신경학적 독성 등의 평가는 ECOG 기준에 의하여 판정하였다.

III. 결 과

전체 대상 환자 51명 중 CAP군은 27명, CP군은 24명이었으며, 병기별 분포를 보면 CAP군에서 병기 III기 23명, 병기 IV기 4명이었고 CP군에서는 병기 III기 22명, 병기 IV기 2명으로 두 군간의 병기별 분포에서의 차이는 없었으며, 난소암 진단 시 평균 연령은 CAP군이 54세(27-64세)이었고 CP군에서는 55세(32-69세)로 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다. 조직학적 분포를 보면, CAP군에서 장액성 선암이 14명, 점액성 선암이 5명, 자궁내막양 선암이 5명이었고, CP군에서는 각각 18명, 5명, 4명으로 두 군간의 조직학적 분류에 따른 유의한 차이는 없었다. 두 군간의 평균 cyclophosphamide 용량은 CAP군에서 $417 \pm 105 \text{ mg/m}^2$, CP군에서 $679 \pm 133 \text{ mg/m}^2$ 로 CP군에서 높았으나 통계학적인 유의성은 없었다(Table 1).

임상적 완전관해율은 CAP군에서 48% 이었으며 CP군에서는 45%로서 두 군간의 임상적 관해율의 유의한 통계학적 차이는 없었다. CAP군에서 임상적 완전관해를 보인 13명 중 이차추시개복술을 시행받은 환자는 11명 이었으며 이 중 6명(22%)에서 병리학적 완전관해를 보였으며, CP군에서는 임상적 완전관해를 보인 11명 중 이차추시개복술을 시행받은 환자는 10명으로 이 중 4명(16%)에서 병리학적 완전관해를 보여, 병리학적 완전관해율에 있어서 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

혈액학적 독성을 살펴보면, CAP군에서 GOG 기준 I, II도의 백혈구 감소증이 37%, III, IV도의 백혈구 감소증은 33%에서 나타났으며, CP군에서는 I, II도 백혈구 감소증이 25%, III, IV도 백혈구 감소증이 3.7%로서 CAP군에서 I, II도 및 III, IV도 백혈구 감소증이 유의하게 높게 나타났다($p < 0.05$). 간기

Table 1. Patient Characteristics

	CP*	CAP**	p
No. of patients	24	27	
Stage III	22	23	
IV	2	4	NS***
Histologic type			
Serous	14	18	
Mucinous	5	5	
Endometrioid	5	4	NS
Age(yr)			
Median	55	54	NS
Range	32-69	27-64	
Dosage of cytoxan (mg/m ²)	679±133	417±105	NS

* Cyclophosphamide/cisplatin

** Cyclophosphamide/adriamycin/cisplatin

*** Not Significant

Table 2. Response Rates

	CP*	CAP**	p
No. of patients	24	27	
No. of 2nd look	10	11	
Clinical complete remission rate (11/24)	45%	48%	NS***
Pathologic complete remission rate (4/24)	16%	22%	NS

* Cyclophosphamide/cisplatin

** Cyclophosphamide/adriamycin/cisplatin

*** Not Significant

능검사 이상을 보인 경우는, GOG 기준 I, II도 간기능 저하가 CP군에서 2명이었고 CAP군에서는 III, IV도 간기능 저하가 2명에서 나타났으며, 신기능 이상을 보인 경우는 없었다(Table 3).

심전도검사에서 이상을 보인 경우는 CAP군에서 3명이 있었으며 각각 동성 서맥(Sinus bradycardia), 심실상성 빈맥(Supraventricular tachycardia), 심실상성 조기박동(Supraventricular premature beat) 등의 소견을 보여 추후 시행한 심장혈액풀스캔에서 심 박출 계수가 각각 44%, 55%, 37%로 감소된 것으로 나타났다(Table 4).

Table 3. Toxic-side Effects

Toxicity	Grade* I, II		Grade III, IV	
	CP**	CAP***	CP	CAP
Leukocytopenia	6	10	1	8
Thrombocytopenia	3	5	1	1
Hepatotoxicity	2	0	0	2
Nephrotoxicity	0	0	0	0

* ECOG criteria

** Cyclophosphamide/cisplatin

*** Cyclophosphamide/adriamycin/cisplatin

Table 4. Patients with Cardiac Toxicity

Patients	Cycle	EKG	EF*
1	9	Sinus bradycardia	44%
2	4	SVT**	55%
3	7	SVPB***	37%

* Ejection Fraction

** Supraventricular Tachycardia

*** Supraventricular Premature Beats

난소암은 대부분 진행된 상태로 진단되어 완치가 어려운 종양으로, 수술요법과 항암화학요법의 발전에도 불구하고 5년 생존율이 15-35% 정도로 예후가 불량하다. 이에 난소암의 조기 발견 및 적극적인 종괴 감소술 등의 수술요법, 그리고 복합항암화학요법을 사용하여 생존율을 향상시키려는 노력에도 불구하고 아직도 표준 치료방법, 특히 복합항암화학요법의 제제에 관하여 일치된 견해를 보이고 있지 않다.⁴⁻¹³⁾

Ehrlich 등²⁾이 진행성 상피성 난소암에 대하여 cyclophosphamide, cisplatin, 그리고 adriamycin 등을 사용한 CAP 복합항암화학요법이 단독항암화학요법보다 좋은 반응을 나타냄을 보고한 이래로 CAP 복합항암화학요법이 진행성 난소암의 표준 치료제로서 널리 사용되어 왔으나, CAP 복합항암화학요법 제제를 사용하는 경우, 항암화학요법 제제의 수가 많아짐에 따라 발생하는 혈액학적 약물 부작용의 증가와 adriamycin에 의한 비가역적 심독성³⁾에 대한 우려 때문에 adriamycin을 사용하지 않고 cyclophosphamide와 cisplatin 등을 복합 투여한 CP 복합항암화학요법에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 일반적으로 CP 복합항암화학요법은 CAP 복

합합항암화학요법보다 화학요법 제제의 수가 적어 약물 부작용이 적고, 이와 반대로 임상적 관해율 및 생존율은 저하될 것으로 여겨지지만, 그동안 이루어진 CAP 및 CP 복합합항암화학요법 군간의 임상적 반응률 및 생존율의 차이에 관한 여러 연구결과가 일치된 견해를 보이고 있지 않다.⁴⁻¹³⁾

먼저 임상적 반응률과 생존율의 차이에 관한 연구결과를 보면, Edmonson 등⁸⁾이 난소암의 치료에 있어서 CAP에 hexamethylmelamine을 추가한 HCAP 제제와 CP 제제의 비교에서 두 군간의 유의한 생존율의 차이가 없었다고 보고하였고, Neijt 등⁹⁾도 CAP와 CP군의 비교연구에서 임상적 관해율과 생존율의 차이가 없음을 보고하였다. Bertelsen 등⁴⁾의 연구에서도 임상적 관해율이 CAP군에서 47%, CP군에서 39%, 병리학적 완전관해율은 각각 28%, 20%로 두 군간에 유의한 임상적 반응률의 차이가 없었으며, 평균 생존율도 21개월, 25.6개월로 두 군간에 유의한 차이가 없었고, Hernadi 등¹⁰⁾도 두 군간의 임상적 관해율 및 병리학적 완전관해율에 유의한 차이가 없음을 보고하였다.

이에 반하여 Conte 등¹¹⁾은 병리학적 완전관해율이 CAP군에서 62.2%, CP군에서 39.5%로 CAP군에서 유의하게 높았으며 생존율에 있어서도 CP군보다 CAP군에서 더 높았다고 보고하였는데, 이후 Gynecologic Oncology Group Study⁵⁾에서 CAP(500/50/50mg/m²)과 CP(1000/50mg/m²)을 사용한 무작위 임상 실험에서 병리학적 완전관해율이 각각 32.8%, 30.2%, 평균 생존율은 38.9개월, 31.2개월로 두 군간에 병리학적 완전관해율 및 생존율에 있어서 별다른 차이가 없음을 보고하여 진행성 난소암에 대한 복합합항암화학요법의 효과에 관해 아직도 이견이 많은 실정이다.

이처럼 무작위 전향적 연구 결과들이 일치된 결과를 보이지 못하면서 여러 연구 결과를 대상으로 한 meta-analysis 방법이 1990년대부터 연구되기 시작하였으며 Ovarian Cancer Meta-Analysis Project⁶⁾에서 시행한 CAP 제제와 CP 제제의 meta-analysis에서 평균 생존율이 CAP군에서 높았으며 ($p < 0.05$), 병리학적 완전관해율도 CAP군에서 30%, CP군에서 23%로 CAP군에서 유의하게 높다고 ($p < 0.01$) 보고하였으나 이러한 평균 생존율의 증가와 관해율의 증가가 adriamycin을 사용한 것 때문인지

아니면 CAP군에서의 dose intensity의 증가에 기인한 것인지, 혹은 다종의 약제를 사용하여 약물 내성을 방지하기 때문인지는 불분명하다고 하였다. 최근에 Fanning 등¹²⁾이 CAP군과 CP군의 생존율 및 임상적 반응률을 비교한 meta-analysis에서 CAP군에서 CP군보다 유의한 생존율의 증가를 보고한 바 있으나, 이에 반하여 Locatelli 등¹³⁾이 CP군의 평균 생존율, 병리학적 완전관해율을 기왕의 여러 연구결과와 비교한 연구에서 두 군간에 차이가 없음을 보고하여 CAP군이 CP군과 유사한 생존율을 보인다고 보고하였다.

이처럼 난소암에 대한 합합항암화학요법의 연구는 cisplatin을 기본적으로 포함하는 복합합항암화학요법의 임상적, 병리학적 관해율과 5년 생존율의 비교 분석을 중심으로 이루어져왔으며, 살펴본 바와 같이 최근까지도 CAP군과 CP군의 임상적, 병리학적 완전관해율과 5년 생존율에 관하여 일치된 견해를 보이지 않고 있다. 본 연구에서는 CAP군과 CP군의 임상적 반응률을 비교하고자 하였는데, 병리학적 완전관해율이 CAP군과 CP군 각각 22%, 16%로 기존의 연구와 비슷한 결과를 보였으며, 두 복합합항암화학요법군 간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

일반적으로 항암제의 수가 증가함에 따라서 그 부작용 또한 증가하는 것으로 보고되고 있는데, CAP 및 CP 복합합항암화학요법의 사용에 있어서 임상적으로 중요한 측면 중의 하나인 약물 부작용은, CAP군에서 CP군보다 더 증가하는 것으로 보고되어왔다. CAP과 CP의 약물 부작용의 빈도를 비교함에 있어서 두 군의 총 약물 용량(dose intensity)이 다름으로 인하여 오류가 발생할 수 있는 바, 여러 연구자들은 CP 복합합항암화학요법에서 cyclophosphamide의 용량을 늘려 두 군간의 총 약물 용량을 동등하게 하여 두 군을 비교하는 방법을 사용하여 왔다.

그동안 연구되어온 두 군간의 약물 부작용의 차이를 살펴보면, Hernadi 등¹⁰⁾이 CP, CAP군에서 혈액학적 독성 III, IV 등도가 각각 12.5%, 12.5%로서 두 군간의 차이가 없었고, CAP군에서 가역적 심실동장예(transient supraventricular tachycardia)가 12.5%로 나타나 CAP군에서 심독성의 위험도가 증가한다고 보고한 바 있다. Bertelsen 등⁴⁾의 연구에

서는, CAP군에서 혈액학적 부작용 및 신경학적 독성이 유의하게 높았으며, Omura 등⁵⁾은 CAP군 57%, CP군 54%의 III, IV도 백혈구 감소증을 보여 두 군간의 차이가 없었고, CAP군에서 5예의 심독성이 나타났음을 보고하였다. Locatelli 등¹³⁾은 CP군에서 I, II도 백혈구 감소증이 70%, III, IV도의 백혈구 감소증이 24%, III, IV도 신경독성은 4%이었으며, III, IV도 이독성과 신독성은 없었음을 보고하였다.

일반적으로 다수의 복합 제제를 사용할수록 약물 부작용의 빈도도 그와 비례하여 증가하는 것으로 알려져 있으나 여러 임상 실험에서는 다양한 결과를 보이고 있다. Hernadi,¹⁰⁾ Omura⁵⁾ 등은 CAP, CP 군간에 혈액학적 독성 차이가 없다고 보고한 바 있고, Italian 다기관¹⁴⁾ 연구에서 CAP군에서 혈액학적 부작용이 유의하게 증가되었음을 보고하였다. 이처럼 여러 연구에서 두 군간의 약물 부작용에 관하여 일치된 견해를 보이고 있지 않는 바, 본 연구에서는 혈액학적 부작용이 CP군에서 백혈구 감소증 I, II도가 25%(6/24), III, IV도가 4%(1/24)로 나타났으며, CAP군에서는 각각 37%(10/27), 29% (8/27)로 정도 및 중등도 혈액학적 부작용이 CAP군에서 유의하게 높게 나타났다($p<0.05$).

Adriamycin에 의한 심독성의 양상은 비가역적 심근염에 의한 심부전증의 소견을 보이며 심 박출계수의 측정과 심근 생검을 시행하여 확인할 수 있는 것으로 알려져 있으나, 본 연구에서 심독성이 의심된 3예에서 심장혈액풀스캔을 사용하여 저하된 심박출 계수를 확인할 수 있었지만 모두 adriamycin의 심독성 역치로 알려진 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 이하의 용량에서 발생하였으며 그 증상 또한 심전도검사서 심율동 장애 등 비특이적인 소견을 보인 점이 주목할 만하다. 이는 CAP 제제의 사용시에 adriamycin에 의한 심독성을 보다 객관적인 방법으로 통하여 평가하여야 할 것으로 생각되며 이의 진단과 예방에 많은 관심과 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구에서는 진행성 상피성 난소암 환자의 복합항암화학요법의 사용에 있어서 기존에 광범위하게 사용되어온 CAP 복합항암화학요법 제제와 CP

복합항암화학요법 제제간의 임상적 관해율과 약물 독성을 비교하고자 하였는 바, 두 군간의 병리학적 완전관해율의 유의한 차이는 없었으며, CAP군에서 CP군보다 백혈구 감소증이 더 많이 나타나 혈액학적 약물 독성이 CAP군에서 유의하게 높았다. 따라서, 진행성 난소암의 화학요법에 있어서, CAP 복합항암화학요법보다 임상적 관해율의 뚜렷한 차이가 없으며, 약물 독성이 적은 CP 복합항암화학요법이 CAP 복합항암화학요법만큼 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

한편, 통계학적으로 유의하지는 않았지만 CAP 복합항암화학요법 사용군 3예에서 심독성이 의심되었으며, 모두 adriamycin 심독성 역치 이하에서 비특이적인 심전도 소견으로 발견되어 CAP 복합항암화학요법시 심기능 저하의 조기 진단과 예방이 필요하다고 사료된다.

본 연구 결과만으로 진행성 난소암 치료에 있어서 CAP 복합항암화학요법 제제보다 CP 복합항암화학요법 제제가 더 효과적이라고 할 수는 없으며, 보다 많은 수를 대상으로 한 생존율의 분석과 다기관 전향적 연구들이 필요할 것으로 사료되며, 진행성 상피성 난소암의 치료에 있어 생존율, 임상적 관해율, 혈액학적 독성에 의한 약물 중단, 심독성의 위험 등을 감안하여 적절한 치료 제제를 선택하는데 도움을 줄 것으로 기대된다.

- References -

1. Wharton JT, Edwards CL, Rutledge FN : Long term survival after chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma, Am J Obstet Gynecol. 1984;148:997.
2. Ehrlich CE, Einhorn L, Williams SD, Morgan J : Chemotherapy for stage III-IV epithelial ovarian cancer with cis-dichlorodiammine-platinum(II), Adriamycin, and cyclophosphamide : A preliminary report, Cancer Treat Rep. 1979;63:281.
3. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR : Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity, Cancer Treat Rep. 1978;62:873.
4. Bertelsen K, Jakobsen A, Andersen JE : A randomized study of cyclophosphamide and cis-

- platinum with or without doxorubicin in advanced ovarian carcinoma, *Gynecol Oncol.* 1987;28:161.
5. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R : Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma, A Gynecologic Oncology Group study, *J Clin Oncol.* 1989;7:457.
 6. Omura GA, Buyse M, Marsoni S, Bertelsen K, Conte PF, Jakobsen A, Vermorken J : Cyclophosphamide, plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma : A meta-analysis, *J Clin Oncol.* 1991;9:1668.
 7. 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.
 8. Edmonson JH, Cormack GW, Flemming TR : Comparison of cyclophosphamide+cisplatin(CP) v.s. combination of hexamethylmelamine, cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin(HCAP) as primary chemotherapy for stage III and IV ovarian carcinoma, in *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, Part C.* 1984:660.
 9. Neijt JP, Bokkel T, Huinink WW, Burg ME : Combination chemotherapy with CHAP-5 and CP in advanced ovarian carcinoma, in *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, Part C.* 1985:442.
 10. Hernadi Z, Juhasz B, Poka R : Randomized trial comparing combinations of cyclophosphamide and cisplatin without or with doxorubicin or 4-epidoxorubicin in the treatment of advanced ovarian cancer, *Int J Gynecol Obstet.* 1988;27:199.
 11. Conte PF, Bruzzzone M, Chiara S : A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer, *J Clin Oncol.* 1986;4:965.
 12. Fanning J, Bennett TZ, Higers RD : Meta-analysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992;80:954.
 13. Locatelli MC, Antona AD, Carcione R, Cesana B, Dallavalle G, Vinci M, Clerici M, Labianca R, Pasquucci C, Luporini G : A cisplatin-cyclophosphamide regimen in advanced ovarian cancer : Reporting 5-year results, *Oncology.* 1993;50:92.
 14. Gruppo Interegionale Cooperativo Oncologico Ginecologia : Randomized comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer, *Lancet* 1987;2:353.
 15. Omura G, Blessing JE, Ehrlich CE : A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma, *Cancer.* 1986;57:1725.
 16. Barker GH, Wiltshaw E : Randomized trial comparing low dose cisplatin and chlorambucil with low dose cisplatin, chlorambucil and Adriamycin in advanced ovarian carcinoma, *Lancet.* 1981;1:747.
 17. Bruckner HW, Cohen CJ, Goldberg JD : Improved chemotherapy for ovarian cancer with cis-diamminedichloroplatinum and Adriamycin, *Cancer.* 1981;47:2288.