

## Porównanie skuteczności chemioterapii dootrzewnowej i systemowej w leczeniu raka jajnika

### Intraperitoneal vs. systemic chemotherapy in ovarian cancer

Katedra i Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau  
Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Janina Markowska, Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

Division of Oncology, Department of Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland. Head: Professor Rodryg Ramlau, MD, PhD  
Correspondence: Professor Janina Markowska, MD, PhD, Division of Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań, Poland, e-mail: jmarkmed@poczta.onet.pl

**Streszczenie** Od ponad 20 lat chemioterapia dootrzewnowa (*intraperitoneal therapy*, IP) stosowana jest w przypadku raka jajnika. Główna strategia tej metody polega na uzyskaniu wyższego lokalnego stężenia cytostatyku w jamie otrzewnej i wydłużonej ekspozycji tkanek na działanie leku. Na podstawie wyników 3 badań klinicznych III fazy, przeprowadzonych od 1996 do 2006 roku, wskazujących na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w chemioterapii dootrzewnowej, Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych uznał za zasadne stosowanie tej terapii. Kryterium wyboru badanych stanowiło występowanie raka jajnika z optymalną cytoredukcją ( $\leq 1$  cm resztki raka). Retrospektywne analizy w 2015 roku potwierdziły wydłużenie mediany przeżycia o ponad 10 miesięcy w stosunku do terapii systemowej dożylniej. Obiecujące wyniki uzyskano, stosując hipertermiczną dootrzewnową chemioterapię (*heated intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC) u pacjentek z nawrotnym rakiem jajnika. Od kilku lat wprowadza się również inne terapie dootrzewnowe – podciśnieniową aeorozolem (*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*, PIPAC) oraz hipertermiczną terapię dootrzewnową z dostarczaniem do jamy otrzewnej leków nanometrowych w postaci aerozolu (*hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy*, HINAT). Są to jednak próby wysoce eksperymentalne, wymagające dalszych badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, IP, HIPEC, PIPAC, HINAT

**Abstract** Intraperitoneal therapy (IP) has been used in the treatment of ovarian cancer for over twenty years. The principal strategy of intraperitoneal therapy is based on increased local cytostatic drug concentration in the peritoneal cavity and extended tissue exposure to the drug. Based on the results obtained in three phase III clinical trials conducted between 1996 and 2006, indicating extended total survival in IP therapy, the National Cancer Institute in the USA considered the use of this therapy as justified. The inclusion criterion was ovarian cancer with optimum cytoreduction ( $\leq 1$  cm of residual disease). Retrospective analyses conducted in 2015 confirmed longer median survival by more than 10 months as compared to systemic intravenous therapy. Promising results were also reported for heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer. Other intraperitoneal therapies have recently been introduced: PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) and HINAT (hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy). These trials are, however, highly experimental, requiring further clinical studies.

**Keywords:** ovarian cancer, IP, HIPEC, PIPAC, HINAT

Terapia raka jajnika obejmuje postępowanie skoordynowane: leczenie chirurgiczne, chemiczne i często celowane. Standardowa chemiczna terapia systemowa stosowana u większości chorych, polegająca na dożylnym podawaniu cytostatyków – zwłaszcza w zaawansowanych stadiach raka – nie daje jednak zadowalających wyników, głównie dotyczących czasu przeżycia.

W latach 50. XX wieku zaczęto stosować chemioterapię dootrzewnową (*intraperitoneal therapy*, IP) jako postępowanie paliatywne w nawracającym wodobrzuszu, a od 1978 roku leczenie to wykorzystywane jest w celach terapeutycznych<sup>(1)</sup>.

Podstawowa strategia różniąca IP od terapii systemowej polega na:

- bezpośredniej penetracji leku do tkanki guza z jego powierzchni;
- wyższym lokalnym stężeniem leku i wydłużonej ekspozycji tkanek na lek;
- niższej toksyczności układowej leku;
- dyfuzji i możliwości dotarcia cytostatyku przez naczynia kapilarne do wnętrza tkanki guza po absorpcji do krążenia;
- możliwości działania odtruwającego przez płukanie otrzewnej<sup>(2-4)</sup>.

Według Markmana<sup>(5)</sup> oraz Fujiwary i wsp.<sup>(1)</sup> leki stosowane w IP powinny mieć następujące właściwości:

- nie wywoływać tworzenia się pęcherzy w bezpośrednim kontakcie z tkanką docelową;
- nie wymagać aktywacji w wątrobie;
- lek musi mieć sprawdzoną aktywność przeciw rakowi jajnika;
- lek powinien synergistycznie działać z terapią dożylną.

Przydatność IP została oceniona w wielu próbach klinicznych III fazy, ale 3 z nich stały się w roku 2006 podstawą do wydania decyzji amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute, NCI) o wprowadzeniu IP do terapii raka jajnika. Były to próby przeprowadzone przez Grupę Ginekologów Onkologicznych (Gynecologic Oncology Group, GOG):

- GOG 172, w której mediana przeżycia wynosiła 65,6 miesiąca dla terapii IP i 49,7 miesiąca dla terapii dożylnych (*intravenous*, IV). Mediana przeżycia była dłuższa o 15,9 miesiąca;
- GOG 114, w której mediana przeżycia na korzyść IP wynosiła 11 miesięcy (63,2 miesiąca dla IP i 52,2 miesiąca dla IV);
- SWOG (Southwestern Oncology Group)/GOG 104, w której całkowite przeżycie (*overall survival*, OS) było również znamienne statystycznie dłuższe (49 vs 41 miesięcy) bez wydłużenia czasu do progresji (*progression free survival*, PFS). Resztki pozostawionej tkanki nowotworowej były wielkości  $\leq 2$  cm<sup>(6-8)</sup>.

Ponieważ zarówno PFS, jak i OS w próbach GOG 172 i GOG 114 były znamienne wydłużone – jeśli resztki raka po operacji były wielkości  $\leq 1$  cm, stało się to standardem do wdrożenia IP<sup>(6,7)</sup>.

The treatment of ovarian cancer involves combination therapy: surgical treatment, chemotherapy and often targeted therapy. Standard systemic chemotherapy used in most patients, which involves intravenous administration of cytostatic agents (especially in advanced cancer), brings no satisfactory results, mainly in relation to survival.

Intraperitoneal therapy (IP) was first used as palliative treatment for recurrent ascites in the 1950s, and it has been used for therapeutic purposes since 1978<sup>(1)</sup>.

The basic strategy that differentiates IP from systematic therapy involves:

- direct penetration of the drug into the tumor tissue from its surface;
- higher local drug levels and longer tissue exposure to the drug;
- lower systemic toxicity of the drug;
- diffusion and the ability of cytostatics to penetrate through capillaries into the tumor tissue following adsorption into circulation;
- possible detoxification by intraperitoneal washing<sup>(2-4)</sup>.

According to Markman<sup>(5)</sup> and Fujiwara et al.<sup>(1)</sup>, drugs used in IP should have the following properties:

- do not induce blister formation upon direct contact with the target tissue;
- require no hepatic activation;
- show proven activity against ovarian cancer;
- show synergistic activity with intravenous therapy.

Although the usefulness of IP was assessed in many phase III clinical trials, three of these became the basis for the decision of the National Cancer Institute (NCI) to incorporate IP in ovarian cancer treatment in 2006. These were clinical trials conducted by the Gynecologic Oncology Group (GOG):

- GOG 172, with median survival of 65.6 months for IP therapy and 49.7 months for intravenous (IV) therapy. The median survival was longer by 15.9 months;
- GOG 114, with median survival longer by 11 months for IP (63.2 months for IP and 52.2 months for IV);
- SWOG (Southwestern Oncology Group)/GOG 104, also with statistically significantly longer overall survival (OS) (49 vs. 41 months), but with no increase in progression free survival (PFS). The size of residual disease was  $\leq 2$  cm<sup>(6-8)</sup>.

Since both PFS and OS were significantly increased in GOG 172 and GOG 114 for residual disease  $\leq 1$  cm, this became the basis for implementing IP<sup>(6,7)</sup>.

In 2015, Wright et al. conducted a prospective analysis in patients with FIGO stage III cancer with optimal cytoreduction ( $\leq 1$  cm of macroscopic residual disease after surgery), monitored between 2005 and 2012. Patients were classified into two groups: 823 patients receiving IP/IV therapy and a group of 498 patients in which IP/IV vs. IV were compared. The 3-year survival rate was 81% for IP/IV and 71% for IV therapy<sup>(9)</sup>.

It was found, however that the risk of distant metastasis at first relapse was higher for IP vs. IV therapy.

W roku 2015 Wright i wsp. dokonali analizy prospektywnej pacjentek w III stopniu wg skali Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) z optymalną cytoredukcją ( $\leq 1$  cm resztek makroskopowych po operacji), monitorowanych w latach 2005–2012. Pacjentki przydzielono do 2 grup: 823 pacjentek z terapią IP/IV i 498 chorych, wśród których porównywano terapię IP/IV z terapią IV. Odsetek 3-letnich przeżyć dla terapii IP/IV wynosił 81%, a dla terapii IV – 71%<sup>(9)</sup>.

Stwierdzono jednak, że ryzyko odległych przerzutów w 1. nawrocie w terapii obejmującej IP było wyższe od terapii IV.

W roku 2015 Tewari i wsp. dokonali retrospektywnej analizy pacjentek obserwowanych przez ponad 10 lat, objętych próbami GOG 114 i GOG 172. Okazało się, że mediana przeżycia w terapii IP była znamienne dłuższa niż w terapii IV o 10,4 miesiąca (61,8 vs 51,4 miesiąca)<sup>(10)</sup>.

Według analizy Fujiwary i wsp.<sup>(1)</sup>, Gadducciego i Contego<sup>(2)</sup> oraz Armstrong i wsp.<sup>(11)</sup> objawy toksyczne terapii IP bardzo się różnią od stwierdzanych w terapii IV. W terapii IP znamienne częściej występują: trombocytopenia, zmęczenie, gorączka, dolegliwości z przewodu pokarmowego, infekcje, objawy neurologiczne i ból brzucha. W terapii IV częściej pojawiają się: łysienie, szумы w uszach, granulocytopenia i leukopenia. Poza tym w terapii IP Fujiwara i wsp.<sup>(1)</sup> odnotowali częściej (u 27% pacjentek) objawy niekorzystne związane z portem do chemioterapii – zakażenie, blokadę, przeciekanie, drenaż przez pochwę. Katsumata i wsp. uważają, że gęste dawki (*dose-dense*) paklitakselu podawane drogą IV oferują podobne przeżycia jak stosowana terapia IP<sup>(12)</sup>.

W ostatniej dekadzie w przypadku nawrotowych raków jajnika z maksymalną cytoredukcją wdrożono terapię dootrzewnową z podwyższoną temperaturą (*heated intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC). Najczęściej podawanym lekiem w tej terapii jest cisplatyna. Istotne korzyści osiąga się, jeśli obliczony wskaźnik PCI (*peritoneal cancer index*) w skali Sugarbakera, która ocenia ilość i rozmiar wszczepów dootrzewnowych, wynosi 20 punktów (z możliwych 1–39)<sup>(13,14)</sup>. Hotouras i wsp. przedstawili wyniki próby III fazy HIPEC na podstawie analizy elektronicznej bazy danych u 1168 pacjentek leczonych tą metodą. Całkowite przeżycie u chorych z terapią HIPEC wynosiło 26,7–35 miesięcy, a bez tej terapii – 13,4 miesiąca. Dane te były statystycznie wysoce znamienne ( $p = 0,006$ )<sup>(15)</sup>. Fagotti i wsp. obliczyli 5-letnie przeżycie w przypadku wdrożenia tej terapii u 30 pacjentek przez nich monitorowanych, które w porównaniu z chorymi bez HIPEC wynosiło odpowiednio 68,4% vs 42,7% ( $p = 0,007$ )<sup>(16)</sup>.

Aktualnie w toku są 2 randomizowane badania: CHIPOR (HIPEC in Relapse Ovarian Cancer Treatment) i HORSE (HIPEC in Ovarian Cancer Recurrence)<sup>(15)</sup>. Trwają również badania I i II fazy innej dootrzewnowej terapii – podciśnieniowej aerozolem (*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*, PIPAC). Wypełniona CO<sub>2</sub> jama otrzewnej

In 2015, Tewari et al. conducted a retrospective analysis of GOG 114 and GOG 172 patients monitored for more than 10 years. It was found that median survival was significantly longer for IP vs. IV, i.e. by 10.4 months (61.8 vs. 51.4 months)<sup>(10)</sup>.

According to Fujiwara et al.<sup>(1)</sup>, Gadducci and Conte<sup>(2)</sup> and Armstrong et al.<sup>(11)</sup>, the clinical symptoms of IP toxicity differ significantly from those observed in IV therapy. The following symptoms are significantly more common in IP: thrombocytopenia, fatigue, fever, gastrointestinal symptoms, infections, neurological symptoms and abdominal pain. Common symptoms in IV therapy include alopecia, tinnitus, granulocytopenia and leukopenia. Furthermore, Fujiwara et al.<sup>(1)</sup> found that adverse effects associated with a catheter port for chemotherapy, such as infection, blockade, leakage and transvaginal drainage, are more common in IP (27% of patients). According to Katsumata et al., dose-dense IV paclitaxel offers similar survival to IP<sup>(12)</sup>.

Hyperthermic (heated) intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has been introduced over the last decade for the treatment of recurrent ovarian cancer with maximal cytoreduction. Cisplatin is the most common agent used in this therapy. Significant benefits are achieved if the peritoneal cancer index (PCI) calculated using the Sugarbaker score, which evaluates the number and size of intraperitoneal implants, is 20 (with the possible score between 1 and 39)<sup>(13,14)</sup>. Hotouras et al. reported the results of phase III HIPEC trial based on the analysis of electronic database of 1,168 patients receiving this therapy. Total survival was 26.7–35 months in HIPEC patients and 13.4 months in non-HIPEC patients. The data were highly statistically significant ( $p = 0.006$ )<sup>(15)</sup>. Fagotti et al. calculated that the 5-year survival for HIPEC ( $n = 30$ ) vs. non-HIPEC patients was 68.4% and 42.7%, respectively ( $p = 0.007$ )<sup>(16)</sup>.

Currently, there are two ongoing randomized trials: CHIPOR (HIPEC in Relapse Ovarian Cancer Treatment) and HORSE (HIPEC in Ovarian Cancer Recurrence)<sup>(15)</sup>. There are also ongoing phase I phase II trials for another intraperitoneal therapy, i.e. pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC. The abdominal cavity filled with CO<sub>2</sub> ( $p_C = 1.6$  kPa) is expected to ensure a uniform drug distribution and deeper tissue penetration. Promising results were reported in 184 patients with peritoneal carcinomatosis<sup>(17)</sup>.

In 2017, Göhler et al. described the hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy (HINAT), which is an extended PIPAC. HINAT delivers a nanometer-sized (63 nm) unipolar-charged hyperthermic (41°C) drug aerosol into the peritoneum for uniform drug deposition with significantly deeper drug penetration into the tumor tissue<sup>(18)</sup>.

However, both these methods, i.e. PIPAC and HINAT, are highly experimental and require phase III clinical trials. Local therapies are developed independently of targeted systemic therapies, such as the blockade of immune checkpoints or PARP enzymes.

( $p_C = 1,6$  kPa) ma zapewnić jednolity rozkład leku i głębszą penetrację tkankową. Oceniono, że wyniki u 184 pacjentek ze zrakowaceniem otrzewnej są obiecujące<sup>(17)</sup>.

W roku 2017 Göhler i wsp. opisali terapię HINAT (*hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy*) – rozwiniętą metodę PIPAC. Polega ona na dostarczeniu nanometrowych (63 nm) jednobiegunowo naładowanych hipertermicznych leków (41°C) w postaci aerosolu do otrzewnej, co ma zapewnić głębszą penetrację do tkanek raka i ich jednolite pokrycie<sup>(18)</sup>.

Jednak obie te terapie – PIPAC i HINAT – są wysoce eksperymentalnymi metodami wymagającymi prób klinicznych III fazy.

Rozwój terapii lokalnych postępuje niezależnie od celowanych terapii systemowych, takich jak blokada punktów immunologicznych czy enzymów PARP.

### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo / References

1. Fujiwara K, Armstrong D, Morgan M et al.: Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1–20.
2. Gadducci A, Conte PF: Intraperitoneal chemotherapy in the management of patients with advanced epithelial ovarian cancer: a critical review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 943–953.
3. Howell SB: Pharmacologic principles of intraperitoneal chemotherapy for the treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1: 20–25.
4. Fujiwara K: Can carboplatin replace cisplatin for intraperitoneal use? *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1: 29–32.
5. Markman M: What is the optimal approach to the administration of intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1: 36–39.
6. Trimble EL, Christian MC: National Cancer Institute–United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1: 26–28.
7. National Cancer Institute: NCI Clinical Announcement on Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer (January 5, 2006). Available from: <https://ctep.cancer.gov/highlights>.

### Conflict of interest

*Author does not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

8. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ: Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: 143–151.
9. Wright AA, Cronin A, Milne DE et al.: Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2841–2847.
10. Tewari D, Java JJ, Salani R et al.: Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1460–1466.
11. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al.: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
12. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F et al.: Japanese Gynecologic Oncology Group: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–1338.
13. Bhatt A, Glehen O: The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: a review. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7: 188–197.
14. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA et al.: Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 81: 17–38.
15. Hotouras A, Desai D, Bhan C et al.: Heated IntraPEritoneal Chemotherapy (HIPEC) for patients with recurrent ovarian cancer: a systematic literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 661–670.
16. Fagotti A, Petrillo M, Costantini B et al.: Minimally invasive secondary cytoreduction plus HIPEC for recurrent ovarian cancer: a case series. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 303–306.
17. Dueckelmann AM, Fink D, Harter P et al.: The use of PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) in gynecological oncology: a statement by the German “Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR)”, the Swiss and Austrian AGO, and the North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297: 837–846.
18. Göhler D, Große S, Bellendorf A et al.: Hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy (HINAT) as an improved approach for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): technical description, experimental validation and first proof of concept. *Beilstein J Nanotechnol* 2017; 8: 2729–2740.