

## Chemioterapia dootrzewnowa w leczeniu chorych na raka jajnika

Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer

Брюшинная химиотерапия в лечении больных с раком яичника

Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Kierownik Kliniki: dr n. med. Dariusz Wydra

Correspondence to: Tomasz Milczek, Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,  
ul. Kliniczna 1 A, 80-402 Gdańsk, e-mail: tomasz@milczek.com

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

W prezentowanej pracy szczegółowo omówiono najnowsze aspekty dotyczące leczenia chorych na raka jajnika przy użyciu chemioterapii dootrzewnowej. Przedstawiono podstawy teoretyczne leczenia dootrzewnowego jako przepływu substancji przez błonę półprzepuszczalną, gdzie prędkość przepuszczania substancji zależy od ich klirensu otrzewnowego, wielkości cząsteczki i jej ładunku oraz stosunku stężeń. Omówiono historię leczenia dootrzewnowego – od pierwszych prac Geena i Kottmeier z lat 50. do chwili obecnej – a także wyniki ośmiu randomizowanych badań poświęconych leczeniu pierwszej linii, przeprowadzonych w ciągu ostatnich 12 lat, w których przebadano 1819 pacjentów. Autorzy odnoszą się do powodów wydania zalecenia National Cancer Institute dotyczącego nadrzędnej roli chemioterapii dootrzewnowej w leczeniu chorych na raka jajnika. Przedstawiają znaczenie chemioterapii dootrzewnowej opartej na pochodnych platyny w leczeniu konsolidującym, analizując ważniejsze prace dotyczące tego tematu. W artykule zaprezentowano i przeanalizowano główne doniesienia na temat leczenia za pomocą chemioterapii dootrzewnowej w kolejnych liniach leczenia raka jajnika, jak również rezultaty badań nad wykorzystaniem cisplatyny i karboplatyny w terapii dootrzewnowej, co pozwoliło wykazać różnice w wynikach po zastosowaniu tych pochodnych platyny. Zwrócono także uwagę na ograniczenia metody. Oprócz tego autorzy opisali powikłania chirurgiczne występujące podczas operacji mających związek ze stosowaniem chemioterapii dootrzewnowej, omówili aspekty związane z powikłaniami będącymi przyczyną przedwczesnych ukończeń chemioterapii dootrzewnowej (50%, a w badaniu GOG 172 nawet 60% przypadków) oraz odnieśli się do krytyki tej metody płynącej głównie z ośrodków europejskich.

**Słowa kluczowe:** rak jajnika, chemioterapia, chemioterapia dootrzewnowa, IPC, IP

### Summary

The paper is a detailed review of recent advances in the treatment of ovarian cancer patients using intraperitoneal chemotherapy. Theoretical basis of intraperitoneal treatment is discussed, this being understood as passage of substances through semipermeable membrane, where rate of passage depends on peritoneal clearance, size and electric charge of particles and concentration gradient. History of intraperitoneal treatment is reviewed, starting with early works by Green and Kottmeier dating back to the '50s, and ending with recent studies, including a meta-analysis of 8 randomized trials of first-line treatment published within the past 12 years, which included a total of 1819 patients. The authors discuss reasons for issuing pertinent recommendations by the US National Cancer Institute, emphasizing the leading role of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer patients. Effectiveness of platinum derivatives-based chemotherapy in consolidation treatment is discussed, supported by a review of pivotal papers concerning this subject. The paper presents and discusses key reports on implementation of intraperitoneal chemotherapy in consecutive lines of treatment of ovarian cancer, as well as the role of cisplatin and carboplatin in intraperitoneal therapy, highlighting differences in outcome after application of both agents. Emphasized are also limitations of the method. Next, the authors review surgical complications arising during procedures associated with implementation of intraperitoneal chemotherapy, as well as several aspects of complications resulting in premature interruption of intraperitoneal chemotherapy (on the average: 50% of cases; up to 60% in the GOG 172 trial). Critique of the method, mainly on the part of European centers, is referred to.

**Key words:** ovarian cancer, chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy, IPC, IP

## Содержание

В представленной работе подробно рассмотрены новейшие аспекты связанные с лечением больных страдающих раком яичника при использовании брюшинной химиотерапии. Представлены теоретические основы брюшинной терапии как передвижение субстанции через полупроницаемую оболочку, когда скорость передвижения субстанции зависит от брюшинного клиренса, величины частички и ее заряда, а также от соотношения концентраций. В работе излагается история брюшинного лечения – от первых работ Геена и Коттмейер проводимых в 50-е годы прошлого столетия до настоящего времени, а также результаты восьми рандомизированных исследований посвященных лечению первой линии, которые проводились на протяжении последних 12 лет и в которых исследовались данные 1819 пациентов. Авторы вспоминают также причины появления предписаний Национального Ракового Института относительно вышестоящей роли брюшинной химиотерапии при лечении больных с раком яичника. Рассматривают значение брюшинной химиотерапии основанной на производных платины при консолидационном лечении. Анализируют при этом более существенные работы относящиеся к рассматриваемой теме. В статье представлены и проанализированы главные сообщения относящиеся к лечению при использовании брюшинной химиотерапии в очередных линиях терапии рака яичника, а также результаты исследований касающихся использования цисплатины и карбоплатины в брюшинной терапии, что создало возможность показать разницу в результатах применения упомянутых производных платины. Обращено также внимание на ограничения связанные с этим методом. Кроме того авторы описали хирургические осложнения появляющиеся во время операции, которые связаны с использованием брюшинной химиотерапии. Рассматриваются также различные аспекты связанные с осложнениями, которые появляются в связи с преждевременным окончанием брюшинной химиотерапии (50%, а при исследовании ГОГ 172 даже 60% случаев). Вспоминают также о критических замечаниях относительно рассматриваемого метода, которые формулируются главным образом в европейских центрах.

**Ключевые слова:** рак яичника, химиотерапия, брюшинная химиотерапия, ИПС, ИП

## WPROWADZENIE

Rak jajnika jest szóstym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet, jednocześnie powoduje największą śmiertelność spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych zarówno w Polsce, jak i na świecie<sup>(1-5)</sup>. Szacuje się, że rocznie diagnozowanych jest prawie 200 000 nowych zachorowań na raka jajnika. Każdego roku odnotowuje się 115 000 zgonów z jego powodu<sup>(4)</sup>. Podstawową przyczyną tak złych wyników leczenia jest późne rozpoznanie choroby. W 75% przypadków rak jajnika rozpoznawany jest dopiero w stadium rozsiewu po całej jamie brzusznej, czyli w III i IV stopniu zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO)<sup>(3,4)</sup>.

Podstawową metodą leczniczą u chorych na raka jajnika jest chirurgia, jednak u większości pacjentek leczenie chirurgiczne jest niewystarczające z uwagi na rozsiew nowotworu w obręb całej jamy brzusznej<sup>(4,6,7)</sup>.

Rak jajnika to nowotwór chemiowrażliwy. Od końca lat 60. XX wieku wykazano skuteczność licznych chemioterapeutyków ordynowanych po wykonaniu operacji cytoredukcyjnej. Obecnie stosowana chemioterapia wielolekowa prowadzi do całkowitej remisji klinicznej (CR) u 75% chorych z zaawansowanym nowotworem<sup>(6)</sup>. Niestety, przeżycie bezobjawowe u pacjentek z CR waha się od 16 do 21 miesięcy, w zależności (miedzy innymi) od wielkości choroby resztkowej pozostawionej po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej (PCS)<sup>(8)</sup>. Czas połowicznego przeżycia chorych na raka jajnika wynosi od 24 do 60 miesięcy i również uzależniony jest od wielkości zmian pozostawionych po operacji cytoredukcyjnej. Obecnie czas połowicznego przeżycia, liczony od nawrotu choroby, to mniej więcej 2 lata.

## INTRODUCTION

Ovarian cancer is the sixth most common malignant tumor in the females, while being the leading cause of gynecological malignancies-associated mortality, both in Poland and worldwide<sup>(1-5)</sup>. According to current estimates, there are about 200 000 new cases diagnosed each year and annual mortality associated therewith is about 115 000<sup>(4)</sup>. The principal cause of such a poor outcome is late diagnosis. In 75% of the cases, ovarian cancer is diagnosed at the stage of peritoneal dissemination, i.e. FIGO stages III and IV<sup>(3,4)</sup>.

The cornerstone of treatment of ovarian cancer patients is surgery, but in most cases surgical treatment alone is insufficient in view of pre-existing dissemination of tumor within the peritoneal cavity<sup>(4,6,7)</sup>.

Ovarian cancer is considered chemosensitive. Since the late '60s of the past century, effectiveness of several cytostatics administered as adjuvant treatment after cytoreductive surgery has been amply documented. Currently used combination chemotherapy provides total clinical response (complete response, CR) in 75% of patients with late-stage tumor<sup>(6)</sup>. Unfortunately, symptom-free survival of patients with initial CR is 16-21 months, depending on size of residual disease remaining after primary cytoreductive surgery (PCS)<sup>(8)</sup>. Fifty-percent survival time in ovarian cancer patients is estimated at 24-60 months. This depends also on the size of residual lesions remaining after PCS. At present, 50% survival time counted since disease recurrence is estimated at about 2 years. Since the late '50s, Kottmeier and Green were among the first to use intraperitoneal treatment in ovarian cancer patients<sup>(9,10)</sup>.

W końcu lat 50. ubiegłego stulecia Kottmeier i Green zastosowali jako jedni z pierwszych leczenie dootrzewnowe u pacjentów z tym nowotworem<sup>(9,10)</sup>. Stosowanie chemioterapii dootrzewnowej (IP) w leczeniu raka jajnika opiera się na spostrzeżeniu, że nowotwór ten szerzy się głównie w obrębie jamy otrzewnowej, a dootrzewnowe podanie cytostatyku zwiększa koncentrację leku wokół chorobowo zmienionych tkanek<sup>(11)</sup>. W ostatnich kilkunastu latach przeprowadzono wiele badań nad chemioterapią dootrzewnową w wybranych grupach pacjentów z rakiem jajnika. Stwierdzono wyraźny wpływ IP na przeżycia, w efekcie czego National Cancer Institute (NCI) wydał w roku 2006 rekomendację zalecającą leczenie dootrzewnowe u chorych na raka jajnika (12/29/95)<sup>(12)</sup>. Jednak w kolejnych latach, głównie w Europie, przeanalizowano w sposób krytyczny doniesienia dotyczące IP, wysuwając wniosek o konieczności dalszych badań nad tą metodą leczniczą<sup>(13)</sup>. W prezentowanej pracy przedstawiono aspekty dotyczące zastosowania chemioterapii dootrzewnowej w wieloetapowym leczeniu raka jajnika.

### ZAŁOŻENIA TEORETYCZNE

Dializa otrzewnowa leży u podstaw zrozumienia zasady działania chemioterapii przez otrzewną<sup>(14,15)</sup>. Otrzewna jest membraną, poprzez którą substancje mogą być transportowane w zależności od: ich wielkości, ładunku elektrostatycznego, ciężaru właściwego, rozpuszczalności substancji w tłuszczach. Kolejnym czynnikiem wpływającym na szybkość transportu jest powierzchnia otrzewnej. Współdziałanie powyższych czynników składa się na klirens otrzewnowy (ml/min), czyli klirens poszczególnych substancji determinuje prędkość przedostawania się ich przez otrzewną do krwiobiegu<sup>(14)</sup>. Klirens ten może być zwiększony w wyniku przezkomórkowego transportu substancji rozpuszczalnych w tłuszczach<sup>(14)</sup>. Stosunek stężenia substancji w jamie otrzewnowej do stężenia w osoczu krwi zależy również od stałej eliminacji z krwiobiegu. Klirens otrzewnowy jest około dziesięć razy mniejszy niż nerkowy, dzięki czemu uzyskuje się wysokie stężenie substancji wprowadzonej do jamy otrzewnowej przy niższym stężeniu substancji wolno absorbowanej do krwiobiegu. Zależność ta pozwala na osiągnięcie dużej ekspozycji zmiany zlokalizowanej wewnątrz jamy otrzewnowej na cytostatyki przy stosunkowo niskiej toksyczności związanej z obecnością cytostatyku w krwiobiegu. W obrębie jamy otrzewnowej (tabela 1) osiąga się stężenia leku wielokrotnie przewyższające stężenia osiągnięte w surowicy krwi<sup>(16)</sup>. Badania *in vitro* dowiodły, że odpowiedź komórek nowotworowych na leczenie cisplatyną zwiększa się proporcjonalnie do wzrostu stężenia leku wokół komórki oraz że nowotwory wcześniej poddawane działaniu cisplatyny są bardziej odporne na leczenie, lecz wciąż występuje zasada proporcjonalności odpowiedzi w zależności od stężenia, co udowodniono w licznych badaniach klinicznych<sup>(17)</sup>.

### FARMAKOKINETYKA

Osiągnięcie wysokiego stężenia cytostatyku w krótkim czasie jest stosunkowo łatwe przy dootrzewnowym podawaniu leku.

Use of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer is based on the observation that this tumor spreads mainly within the peritoneal cavity, while intraperitoneal administration of cytostatics may increase drug concentration precisely at the site of the lesion<sup>(11)</sup>. During the past dozen or so years, several studies have been performed, assessing the effectiveness of intraperitoneal chemotherapy in selected groups of ovarian cancer patients. These studies revealed a clearly beneficial effect of intraperitoneal chemotherapy on patients' survival. Therefore, in 2006 the US National Cancer Institute recommended intraperitoneal treatment in ovarian cancer patients (12/29/95)<sup>(12)</sup>. However, during subsequent years, reports concerning intraperitoneal chemotherapy have been critically reviewed mostly by European authors, leading to the conclusion that further studies are necessary<sup>(13)</sup>. The present paper discusses several aspects of use of intraperitoneal chemotherapy in multistage treatment of ovarian cancer.

### THEORETICAL PREMISES

Understanding of mechanism of action of "transperitoneal" chemotherapy requires basic knowledge of principles of peritoneal dialysis<sup>(14,15)</sup>. Peritoneum is basically a semipermeable membrane, enabling transmembrane transport of substances depending on their molecular mass, size, electrostatic charge and solubility in fats. Another factor influencing speed of transport is peritoneal surface available. Combined effect of the above-mentioned factors results in the so-called "peritoneal clearance" (ml/min), i.e. clearance of particular substances determined the speed of their transperitoneal transport to the bloodstream<sup>(14)</sup>. Peritoneal clearance may be enhanced by transcellular transport of fat-soluble substances<sup>(14)</sup>. The ratio of intraperitoneal concentration of substances to their serum level depends also on the value of their constant of elimination from bloodstream. Peritoneal clearance is about 10-fold inferior to renal clearance, thus intraperitoneal administration of drugs results in a high concentration, while slow absorption to the bloodstream results in its much lower serum level. In view of this correlation, intraperitoneal lesions may be exposed to very high concentrations of drugs, while their serum levels and systemic toxicity remain low. Intraperitoneal concentrations of drugs achieved are many-fold higher than their serum levels (table 1)<sup>(16)</sup>.

*In vitro* studies proved that tumor cell response to cisplatin increases proportionally to increasing concentration of the drug in pericellular space and that tumors exposed to cisplatin early in the course of therapy are more therapy-resistant. Nevertheless, the rule of proportionality of response depending on drug concentration is still valid, as evidenced by several clinical studies<sup>(17)</sup>.

### PHARMACOKINETICS

Reaching of high levels of a cytostatic shortly after intraperitoneal administration of the drug is relatively easy. Directly after infusion, intraperitoneal concentration of the drug is very high. Next, the drug is slowly transported through the peritoneal

Metotreksat <i>Methotrexate</i>	92/1
5-FU <i>5-FU</i>	400-2500/1
Dokсорubicyna <i>Doxorubicin</i>	975/1
Cisplatyna <i>Cisplatin</i>	10-30/1
Karboplatyna <i>Carboplatin</i>	6-10/1
Mitomycyna <i>Mitomycin</i>	32/1
Paklitaksel <i>Paclitaxel</i>	1000/1
6-tioguanina <i>6-thioguanine</i>	1800/1
Arabinozyd cytozyny <i>Cytosine arabinoside</i>	300-1000/1
Bleomycyna <i>Bleomycin</i>	400/1
Gemcytabina <i>Gemcitabine</i>	12-26/1

Tabela 1. Stosunek stężeń cytotatyków w jamie otrzewnowej i osoczu stosowanych w chemioterapii dootrzewnowej  
Table 1. Peritoneal vs. plasma level of cytostatics in intraperitoneal chemotherapy

Po wlewie w jamie otrzewnowej występuje wysokie stężenie cytotatyku. Następnie lek jest wolno transportowany przez błonę otrzewną do krwiobiegu, co powoduje powolny wzrost stężenia w surowicy krwi; stężenie w jamie otrzewnowej stopniowo spada. Penetracja leku do wnętrza guzka nowotworowego zależy od budowy, masy i wielkości cząsteczki zastosowanego leku i jest różna dla różnych cytotatyków. Wykazano *in vitro*, że cisplatyna przedostaje się do 35 zewnętrznych warstw komórek, a jej stężenie jest wysokie w obrębie całego guzka. Inaczej karboplatyna, której nie stwierdzano powyżej 0,5 mm w głąb guzka<sup>(18-20)</sup>. Dowiedzono również, iż optymalną długością ekspozycji na lek są 4 godziny.

Uwzględniając powyższe dane, można stwierdzić, iż nie istnieje idealny lek do chemioterapii dootrzewnowej, ponieważ jeśli preparat nie będzie wchłaniany przez powierzchnię jamy otrzewnowej, pozostając w jej obrębie, to nie będzie również wchłaniany do wnętrza guzka ani do krwiobiegu, w efekcie nie będzie działał cytotoxycznie. Z kolei substancja wchłaniana zbyt szybko utraci walor zwiększonej koncentracji dawki wokół wewnątrzotrzewnowej zmiany nowotworowej<sup>(19,21)</sup>.

#### SPOSOBY DOSTARCZANIA CYTOSTATYKU DO JAMY OTRZEWNOWEJ

Cewnik do jamy otrzewnowej najczęściej zakładany jest podczas zabiegu pierwotnego u pacjentek, u których udało się wykonać optymalną cytoredukcję<sup>(1,22)</sup>. Opisano także wiele sposobów dostarczania cytotatyku do jamy brzusznej u chorych, u których nie założono cewnika podczas PCS. W niektórych ośrodkach używano igieł Veressa lub cewników Tenckhoffa „na ślepo”, czyli bez laparotomii, wykonując kolejne wkłucia

membrane to the bloodstream, resulting in a slow increase of its plasma level, while intraperitoneal concentration gradually decreases. Penetration of the drug into the tumor depends on structure, mass and size of the molecule of the drug used, and is different for particular cytostatics. Studies *in vitro* revealed that cisplatin penetrated external 35 layers of cells and its concentration is high throughout the entire tumor. On the other hand, carboplatin is practically absent at depths over 0.5 mm<sup>(18-20)</sup>. Also, 4 hours proved to be the optimal exposure time.

In view of the above mentioned data we may state that there is no ideal drug for intraperitoneal chemotherapy, because if it is to stay within the peritoneal cavity and out of the bloodstream, it will not be absorbed through the peritoneal membrane and will not penetrate into the tumor, and thus will not have any cytotoxic effect. On the other hand, a overly quickly absorbed substance will lose all the benefit of high concentration around an intraperitoneal tumor<sup>(19,21)</sup>.

#### TECHNIQUES OF INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION OF CYTOSTATICS

Intraperitoneal catheter is usually placed during primary surgery in patients where optimal cytoreduction proved feasible<sup>(1,22)</sup>. Several techniques of intra-abdominal administration of cytostatics in patients where no catheter has been placed at PCS. Some centers use the Veres needles or Tenckhoff catheters placed percutaneously i.e. without laparotomy, making a new puncture at each administration of cytostatic. This is associated with a sizeable risk of bowel perforation or introduction of infection during multiple punctures<sup>(22)</sup>.

Another described technique consists in placement of a catheter during laparoscopy. This provides an opportunity to inspect the abdominal cavity. However, due to the nature of the disease, existence of severe intraperitoneal adhesions and high complication rate, as well as the potential risk of eliciting the so-called “chimney effect” and dissemination of cancer cells by trocars used, this is not easy<sup>(23)</sup>. Another way is to place a catheter during a relaparotomy. This creates an opportunity for a more precise staging or even secondary cytoreduction and is considered the safest<sup>(12)</sup>. In most centers practicing intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer, the solution of choice is the subcutaneous intravenous port connected with a single-outlet 9.6 F intravenous catheter<sup>(8,24)</sup>. This access gradually replaces hitherto used Tenckhoff catheters and subcutaneous inlet systems of the Port-A-Cath type, which in some authors' opinion, may increase the incidence of intraperitoneal adhesions<sup>(8,24)</sup>. Use of open-ended Tenckhoff catheters in a definite proportion of cases may be associated with such complications as abdominal wall abscess, Douglas cavity abscess, bowel and vaginal perforation in the course of intraperitoneal abscesses<sup>(25)</sup>. Use of subcutaneous access catheters, of the Port-A-Cath or Standard Epoxy type, where the entire system is hidden under the skin, provides an improved comfort throughout the entire, several-months-long treatment. Other clinicians noticed in a comparative trial that differences in complication rates between subcutaneous inlet and Tenckhoff were not

przy każdym podaniu cytostatyku. Takie postępowania nie się ze sobą ryzyko przebiccia jelita czy innych narządów oraz wprowadzenia infekcji podczas wielokrotnych wkłuć<sup>(22)</sup>.

Inną opisywaną metodą jest umieszczenie cewnika podczas laparoskopii. Postępowanie takie daje możliwość wglądu w obręb jamy brzusznej. Jednakże z uwagi na charakter choroby – występowanie licznych zrostów wewnątrzotrzewnowych oraz licznych powikłań, jak również możliwość wywołania „efektu kominowego” czy też przeniesienia zmian nowotworowych w miejsca trokarów – nie jest ono łatwe<sup>(23)</sup>. Kolejnym sposobem jest założenie cewnika podczas relaparotomii, co umożliwia przeprowadzenie dokładniejszego stajingu, a nawet cyto-redukcji wtórnej i wydaje się najbezpieczniejsze<sup>(12)</sup>. Większość zespołów stosujących IP w raku jajnika skłania się ku poglądowi, że najlepszym cewnikiem jest podskórny port dożylny połączony z jednootworowym cewnikiem dożylnym o wymiarze F 9,6<sup>(8,24)</sup>. Dostęp ten powoli wypiera stosowane do tej pory cewniki Tenckhoffa i systemy z podskórnym wlotem Port-A-Cath, które, zdaniem niektórych, powodują zwiększoną częstość zrostów międzyjelitowych<sup>(8,24)</sup>. Stosowanie cewników Tenckhoffa z pozostawieniem otwartego końca w pewnym procencie przypadków wiąże się z wystąpieniem takich powikłań, jak: ropnie w powłokach brzusznych, ropnie w zatoce Douglasa, perforacje jelit i pochwy w przebiegu ropni międzypętlowych<sup>(25)</sup>. Zastosowanie cewnika z podskórnym wlotem Port-A-Cath albo Standard Epoxy, w których cały system jest ukryty pod skórą pacjentki, daje lepszy komfort wielomiesięcznego leczenia. Inni klinicyści stwierdzili w badaniu porównawczym, że różnice w częstości występowania powikłań pomiędzy cewnikiem z podskórnym wlotem i cewnikiem Tenckhoffa nie były istotne<sup>(26)</sup>. Niestety, doniesienie to nie obejmowało badań nad dystrybucją leku, gdzie użycie cewnika Tenckhoffa wydaje się mieć pozytywny wpływ na ten parametr.

### WEWNĄTRZOTRZEWNOWE KRAŻENIE CYTOSTATYKU

Ważnym aspektem leczenia jest krążenie płynu zawierającego cytostatyki wewnątrz jamy otrzewnowej. Przebyte operacje w obrębie jamy brzusznej oraz zrosty międzypętlowe mogą utrudniać, a czasem wręcz uniemożliwiać jednakowe docieranie leku do chorobowo zmienionych miejsc. To samo dzieje się w przypadku pozostawiania w jamie brzusznej dużych mas nowotworowych. Zwykle do zapewnienia prawidłowego krążenia płynu należy zastosować wlew o objętości około 2 litrów 0,9% NaCl<sup>(17,27)</sup>.

Innym problemem klinicznym jest choroba zlokalizowana w przestrzeni pozaotrzewnowej. Wbrew teoretycznym założeniom o działaniu miejscowym wysokiego stężenia leku stwierdzono *in vivo*, że pacjenci z taką odmianą choroby również odnoszą korzyści z IP, prawdopodobnie z powodu zadziałania na węzły chłonne pozaotrzewnowe cytostatyku zaabsorbowanego do układu chłonnego bezpośrednio przez błonę otrzewnową<sup>(28)</sup>. Badanie, w którym stwierdzono działanie IP w przestrzeni pozaotrzewnowej, dotyczyło tak zwanej chemioterapii ratującej, czyli kolejnego rzutu, i było badaniem

significant<sup>(26)</sup>. Unfortunately, this report did not include studies on drug distribution, where the use of a Tenckhoff catheter appeared to have a favorable effect on this parameter.

### INTRAPERITONEAL CIRCULATION OF CYTOSTATICS

An important issue in intraperitoneal chemotherapy is circulation of cytostatic-containing fluid within the peritoneal cavity. Past abdominal surgeries and inter-loop adhesions may compromise or sometimes even preclude a uniform distribution of fluid and its access to intraperitoneal lesions. The same happens when large tumor masses are left in the abdominal cavity. Usually, in order to ensure an adequate circulation of intraperitoneal fluid, a volume of about 2 liters of physiological saline should be administered<sup>(17,27)</sup>.

Another clinical problem is location of disease in the retroperitoneal space. Contrary to theoretical assumptions about local effect of high concentration of drug, *in vivo* studies revealed a favorable therapeutic response to this form of therapy also patients with retroperitoneal spread, probably as a result of effect of drug absorbed from peritoneal cavity on retroperitoneal lymph nodes<sup>(28)</sup>. Noteworthy is that the study documenting the influence of intraperitoneal chemotherapy on retroperitoneal tumor foci concerned the so-called salvage chemotherapy, i.e. administered as another line of treatment and was a retrospective one, leaving a considerable space for speculations, as pointed out by many authorities<sup>(6,13)</sup>.

### AGENTS USED IN INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY OF OVARIAN CANCER

Maximal doses of drugs used for intraperitoneal chemotherapy (table 2) are limited by such side effects as nephrotoxicity, myelotoxicity, neurotoxicity and abdominal pain associated with intraperitoneal infusion.

Apart of agents listed in table 2, several attempts were made (with varying success) at using other cytostatics too, e.g. melphalan, mitoxantrone, thiotepa, 5-FU, bleomycin, interferon, gemcitabine. Best results are obtained using cisplatin, which became the drug of choice in intraperitoneal therapy<sup>(19)</sup>.

### FIRST-LINE INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY

During the past dozen or so years, 7 large randomized studies have been published, concerning intraperitoneal therapy as a first-line treatment of ovarian cancer. As compared with patients receiving intravenous treatment, those treated intraperitoneally had improved survival rate, whereby clinical benefit in total survival reached a mean of 6-16 months<sup>(29-35)</sup>. Apart of randomized studies, several phase II trials have been performed; thereof the most interesting appears the paper by Rothenberg et al. published in 2003. Patients were treated using paclitaxel (136 mg/m<sup>2</sup>) i. v. in a 24-hours' infusion on the 1<sup>st</sup> day, then cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) intraperitoneally on the 2<sup>nd</sup> day and

Chemioterapeutyk Drug	Dawka Dose	Objaw ograniczający dawkę Dose limiting toxicity
Cisplatyna/Tiosiarczan <i>Cisplatin/Thiosulphate</i>	270 mg/m <sup>2</sup>	Mielotoksyczność <i>Mielotoxicity</i>
Karboplatyna <i>Carboplatin</i>	500 mg/m <sup>2</sup>	Mielotoksyczność <i>Mielotoxicity</i>
Paklitaksel <i>Paclitaxel</i>	150-170 mg/m <sup>2</sup>	Ból brzucha <i>Abdominal pain</i>
Topotekan <i>Topotecan</i>	4-20 mg/m <sup>2</sup>	Neutropenia, rumień skórny, spadki ciśnienia <i>Neutropenia, erythema, hypotension</i>
Etopozyd <i>Etoposide</i>	800 mg/m <sup>2</sup>	Neutropenia <i>Neutropenia</i>
Dokсорubicyna <i>Doxorubicin</i>	2-18 mg/m <sup>2</sup>	Mielotoksyczność, ból w obrębie jamy brzusznej <i>Mielotoxicity, abdominal pain</i>

Tabela 2. Leki używane w IP/objaw ograniczający dawkę

Table 2. Dosage of drugs used in intraperitoneal chemotherapy and dose-limiting side effects

retrospektywnym, co zdaniem wielu badaczy pozostawia duże pole do spekulacji<sup>(6,13)</sup>.

### LEKI STOSOWANE W CHEMIOTERAPII DOOTRZEWNOWEJ RAKA JAJNIKA

Maksymalne dawki leków stosowanych w IP są ograniczone (tabela 2) następującymi działaniami ubocznymi: nefrotoksyczność, mielotoksyczność, neurotoksyczność, ból w obrębie jamy brzusznej przy wlewie dootrzewnowym.

Oprócz substancji wymienionych w tabeli 2 podejmowano, z różnym skutkiem, próby leczenia innymi cytostatykami, takimi jak: melfalan, mitoksantron, tiotepa, 5-FU, bleomycyna, interferon, gemcytabina. Najlepsze wyniki osiąga się, stosując cisplatynę, która stała się lekiem z wyboru w leczeniu dootrzewnowym<sup>(19)</sup>.

### CHEMIOTERAPIA DOOTRZEWNOWA PIERWSZEGO RZUTU

W ostatnich kilkunastu latach przedstawiono 7 dużych randomizowanych badań nad zastosowaniem IP jako leczenia pierwszego rzutu w raku jajnika. Stwierdzano lepsze przeżycia w grupie leczonej dootrzewnowo w stosunku do leczonych dożylnie, przy czym korzyści w całkowitych przeżyciach sięgały średnio 6-16 miesięcy<sup>(29-35)</sup>. Poza badaniami randomizowanymi przeprowadzono szereg badań drugiej fazy, z których najciekawsza wydaje się praca Rothenberg i wsp., opublikowana w 2003 roku. Chorych poddano terapii z użyciem paklitakselu w dawce 136 mg/m<sup>2</sup> IV w 24-godzinny wlewie pierwszego dnia, następnie cisplatyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> IP drugiego dnia oraz paklitakselu w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> w ósmym dniu; schemat powtarzano co 21 dni<sup>(36)</sup>. W badanej grupie 63 pacjentek osiągnięto 51 miesięcy przeżycia, a mediana PSF (przeżycia bez nawrotu choroby) wyniosła 33 miesiące<sup>(36)</sup>. Na podstawie wyników tego badania zaplanowano i przeprowadzono próbę GOG 172<sup>(30)</sup>.

Po opublikowaniu w styczniu 2006 roku wyników badania randomizowanego, prowadzonego przez Gynecologic Oncology Group (GOG 172), w którym przeżycie w ramieniu

paclitaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) on the eight day. This protocol was repeated every 21 days<sup>(36)</sup>. In the study population, mean overall survival in 63 patients was 51 months, while median progression-free survival was 33 months<sup>(36)</sup>. Based on these results, the GOG 172 clinical study was designed and performed<sup>(30)</sup>. As a result of publication in January 2006 of results of a randomized trial performed by the Gynecologic Oncology Group (GOG 172), where survival in "intraperitoneal" arm exceeded survival in "intravenous" arm by 15.9 months, US National Cancer Institute issued a recommendation that the preferred form of administration of chemotherapy in patients with ovarian cancer is intraperitoneal chemotherapy<sup>(12,30)</sup>. However, both studies and their results still raise much criticism, mainly on the part of European investigators, for whom they are not unambiguous enough. European authors highlight limitations of that study, e.g. small number of intraperitoneal cycles which were successfully completed and high drop-off rate in the GOG 172 study. They demand further studies on intraperitoneal chemotherapy, including new agents and targeted therapy<sup>(13)</sup>.

### INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN CONSOLIDATION TREATMENT

In view of high rate of recurrence of neoplastic disease, after induction of remission by first-line therapy, attempts are made at consolidation of remission obtained. This consists in application of several (up to a dozen or so) cycles of chemotherapy in patients who obtained total clinical or pathological remission<sup>(6)</sup>. To date, several studies have been performed concerning intraperitoneal consolidation treatment using various cytostatics in small groups of patients, with only one randomized study including 153 patients. In a two-phase trial including 75 patients with late-stage ovarian cancer, in the second phase 49 patients underwent combined intravenous and intraperitoneal chemotherapy<sup>(37)</sup> using cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>) and cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>). In this group, 32 patients obtained complete clinical remission. Second-look laparoscopy (SLL) revealed complete pathological remission (pCR) in 22 cases. Mean survival half-time in this group was 38 months. The author concluded that intraperitoneal consolidation

IP przewyższało ramię IV o 15,9 miesiąca, National Cancer Institute wydał zalecenie, że preferowaną metodą podawania chemioterapii u chorych na raka jajnika jest chemioterapia dootrzewnowa<sup>(12,30)</sup>. Jednak badania te, jak też wyniki, są w dalszym ciągu krytykowane, głównie przez badaczy europejskich, dla których nie są wystarczająco jednoznaczne. Jako słabe punkty tego badania autorzy europejscy podnoszą niekiedy niewielką liczbę cykli dootrzewnowych, które udało się przeprowadzić, lub dużą liczbę pacjentów wyeliminowanych z badania GOG 172. Krytycy ci domagają się dalszych badań nad chemioterapią dootrzewnową z dołączeniem nowszych cytostatyków i terapii celowanej<sup>(13)</sup>.

### CHEMIOTERAPIA DOOTRZEWNOWA W LECZENIU KONSOLIDUJĄCYM

Z uwagi na wysoką częstość wznów choroby nowotworowej, po leczeniu pierwszego rzutu podejmowane są próby leczenia konsolidującego. Polega ono na przeprowadzeniu kilku do kilkunastu cykli cytostatyków u pacjentek, u których osiągnięto całkowitą remisję kliniczną lub patologiczną<sup>(6)</sup>. Do tej pory wykonano szereg badań nad dootrzewnowym leczeniem konsolidującym z użyciem różnych chemioterapeutyków u niewielkich grup chorych oraz przedstawiono tylko jedno badanie randomizowane obejmujące 153 pacjentki. W dwufazowym badaniu, przeprowadzonym na grupie 75 chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, w drugiej fazie u 49 zakwalifikowanych kobiet zastosowano kombinację chemioterapii dożyłnej, a następnie dootrzewnowej<sup>(37)</sup>. Otrzymały one 60 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny IP i 600 mg/m<sup>2</sup> cyklofosfamidu. U 32 z nich osiągnięto całkowitą remisję kliniczną. W grupie tej wykonano SLL i stwierdzono pCR (całkowita remisja patologiczna) u 22 chorych. Czas połowicznego przeżycia w badanej grupie wyniósł 38 miesięcy. Autor wyciągnął wniosek, że dootrzewnowa chemioterapia konsolidująca nie wpływa na przeżycia w całej grupie, a jedynie u pacjentek z małymi zmianami resztkowymi w momencie rozpoczęcia chemioterapii i u tych, które dobrze odpowiedziały na dożylną chemioterapię pierwszego rzutu opartą na cisplatynie<sup>(37)</sup>.

Drugie badanie obejmowało 56 chorych. W pierwszej grupie, liczącej 41 pacjentek, dootrzewnowo podano cisplatynę w dawce 80 mg/m<sup>2</sup>, drugą grupę stanowiło 15 pacjentek, otrzymujących dootrzewnowo 80 mg/m<sup>2</sup> mitoksantronu. Wszystkie chore były po operacji sprawdzającej, podczas której stwierdzono pCR. Częstość nawrotów w obu grupach była podobna, a mediana przeżycia bezobjawowego w całej grupie sięgnęła 18 miesięcy<sup>(38)</sup>.

W kolejnym badaniu na małej grupie 31 pacjentek, u których osiągnięto całkowitą remisję kliniczną po systemowej chemioterapii opartej na cisplatynie, zastosowano cisplatynę dootrzewnowo. PFS wynosiło 35 miesięcy, a pięcioletnie przeżycie – 60,4%<sup>(39)</sup>.

Inne badanie przeprowadzono w grupie 40 pacjentek z negatywnym wynikiem SLL. Chorym podano cisplatynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> IP i etopozyd w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> IP. Po trzech latach obserwacji stwierdzono większą częstość PSF, bo aż 54% u kobiet

chemoterapii does not influence survival in the entire group, but only in patients with small residual lesions at the time of initiation of chemotherapy and in those who responded well to intravenous first-line platinum-based chemotherapy<sup>(37)</sup>.

A second trial included 56 patients. The first subgroup of 41 persons received cisplatin intraperitoneally (80 mg/m<sup>2</sup>). The second subgroup of 15 patients received mitoxantrone intraperitoneally (80 mg/m<sup>2</sup>). All patients underwent a verifying surgery, which confirmed complete pathological response. Recurrence rate in both subgroups was similar and median symptom-free survival was 18 months in the entire group<sup>(38)</sup>. Another trial included a small group of 31 patients, who obtained complete clinical remission after systemic cisplatin-based chemotherapy, and subsequently received cisplatin intraperitoneally. Mean progression-free survival was 35 months and 5-years' survival rate was 60.4%<sup>(39)</sup>.

Still another study was performed in a group of 40 patients with negative result of second-look laparotomy. The patients received intraperitoneal cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) and etoposide (200 mg/m<sup>2</sup>). After 3 years' follow-up, a better progression-free survival rate (54%) was noticed in patients undergoing this type of therapy, as compared with those from historical control group (36%). However, results of this study are questioned due to significant intergroup differences<sup>(28)</sup>.

In the next study, mitoxantrone (20 mg/m<sup>2</sup>) was administered in 50 patients with pathological complete response after cisplatin treatment. Five years' symptom-free survival rate was 47.3% and overall 5-years' survival rate – 60%<sup>(40)</sup>.

Another study was performed using  $\alpha$ -interferon. Patients were randomized to the group treated with carboplatin (400 mg/m<sup>2</sup>) or carboplatin with  $\alpha$ -interferon (25 IU). Greater toxicity was noticed in the  $\alpha$ -interferon group without any significant impact on progression-free survival. A study with intraperitoneal application of interferon after intravenous chemotherapy in patients with residual tumor revealed a correlation between overall survival and size of residual tumor<sup>(41)</sup>.

Two other studies were performed with intraperitoneal administration of  $\alpha$ -interferon after systemic intravenous chemotherapy, where  $\alpha$ -interferon was applied at a relatively high dose (50 IU). Both studies confirmed that response to intraperitoneal  $\alpha$ -interferon depends on size of residual disease at the time of initiation of treatment<sup>(37)</sup>.

In 2003 ended the only randomized trial on intraperitoneal consolidation chemotherapy. It compared 153 patients with pathological complete response after first-line treatment. One arm received cisplatin (90 mg/m<sup>2</sup>) intraperitoneally 6 cycles Q3W, while control group was observed only. Median overall survival was 78 months in control group and 91 months in active treatment group<sup>(42)</sup>. The difference was not statistically significant.

### INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF RECURRENT OVARIAN CANCER

As already stated in the part of introduction devoted to treatment of ovarian cancer, recurrent disease is an extremely

poddanych terapii, w porównaniu z 36% u pacjentek z użyciem do porównania grupy historycznej. Badanie to, niestety, jest podważane z powodu istotnych różnic pomiędzy grupami<sup>(28)</sup>.

W innym badaniu zastosowano mitoksantron w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> u 50 chorych po leczeniu cisplatyną i osiągnięciu pCR. Odszetk pięcioletnich przeżyć bez objawów choroby wynosił 47,3%, a całkowitych przeżyć pięcioletnich – 60%<sup>(40)</sup>.

Następne badania przeprowadzono z użyciem interferonu alfa. Jedno było randomizowane na dwie grupy: pierwsza z karboplatyną w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>, w drugiej do karboplatyny dołączono interferon alfa (25 MU). Stwierdzono większą toksyczność w grupie z interferonem, bez istotnego wpływu na PFS. W innym badaniu, z dootrzewnowym użyciem interferonu po zastosowaniu chemioterapii dożylną u pacjentek ze zmianami resztkowymi wykazano zależność długości przeżycia od wielkości zmian resztkowych<sup>(41)</sup>.

Przeprowadzono dwa kolejne badania z dootrzewnowym użyciem interferonu alfa po systemowej chemioterapii dożylną, w których interferon podawano w stosunkowo dużej dawce (50 MU). W obu przypadkach stwierdzono, że odpowiedź na dootrzewnowe podanie interferonu zależy od wielkości zmian resztkowych w momencie rozpoczęcia leczenia<sup>(37)</sup>.

W roku 2003 ukończono jedyne randomizowane badanie dotyczące dootrzewnowej chemioterapii konsolidującej. Porównywano w nim 153 pacjentki, u których osiągnięto pCR po leczeniu pierwszego rzutu. W ramieniu badanym podawano cisplatynę w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> IP, co 3 tygodnie 6 cykli, grupę kontrolną tylko obserwowano. Odnotowano medianę przeżycia 78 miesięcy w grupie kontrolnej i 91 miesięcy w grupie badanej<sup>(42)</sup>. Różnice nie były znamienne statystycznie.

### CHEMIOTERAPIA DOOTRZEWNOWA W LECZENIU NAWROTOWEGO RAKA JAJNIKA

Jak powiedziano w części wstępu dotyczącej leczenia raka jajnika, nawrót choroby nowotworowej jest bardzo trudnym problemem klinicznym. Dotychczas nie ma dobrego sposobu leczenia nawrotowego raka jajnika<sup>(2)</sup>. Z tego powodu od kilkunastu lat poza badaniami nad chemioterapią systemową prowadzono również badania nad chemioterapią dootrzewnową w nawrotowym raku jajnika. W tym rozdziale przedstawione zostaną literatura i wyniki badań klinicznych nad dootrzewnowym użyciem cisplatyny i karboplatyny w nawrotowym raku jajnika.

Pierwszym większym badaniem na ten temat była opublikowana w 1987 praca, w której grupę badaną stanowiło 90 pacjentek z nawrotem po wielolekowej chemioterapii pierwszego rzutu. Chorym podano dootrzewnowo 200 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny. W chwili rozpoczęcia badania 65 kobiet miało zmiany resztkowe R>2 cm, u pozostałych R<2 cm. Znacznie dłuższe przeżycia odnotowano w grupie z mniejszą chorobą resztkową, odpowiednio 49 miesięcy i 8 miesięcy<sup>(43)</sup>.

W innym badaniu klinicznym 67 pacjentek po chemioterapii pierwszego rzutu i nawrocie choroby oraz operacji SLL leczono, podając dootrzewnowo cisplatynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> i etopozyd w dawce 200 mg/m<sup>2</sup>. W grupie badanej znalazły

difficult clinical problem. To date, there is no effective therapy for recurrent ovarian cancer<sup>(2)</sup>. Therefore, since several years, apart of studies on systemic chemotherapy, trials are performed dealing with intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer. In this chapter we present literature data and results of clinical trials on intraperitoneal administration of cisplatin and carboplatin in recurrent ovarian cancer.

The first large trial concerning this issue was published in 1987, where active-treatment group included 90 patients with a recurrence after multidrug first-line chemotherapy. They received intraperitoneal cisplatin (200 mg/m<sup>2</sup>). Initially, 65 patients had residual lesions of over 2 cm, while in the others had residual lesions of less than 2 cm. Significantly longer survival was noticed in the group with smaller residual disease: 49 months vs. 8 months, respectively<sup>(43)</sup>.

In another clinical trial, 67 patients after first-line chemotherapy, recurrence of disease and second-look laparoscopy were treated with intraperitoneal cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) and etoposide (200 mg/m<sup>2</sup>). The study included patients with residual lesions of over 2 cm, from 0.5 to 2 cm and of less than 0.5 cm. Favorable therapeutic response was obtained in 59 patients (90.7%), thereof 12 (18.5%) obtained complete pathological response. In this group, time to tumor recurrence varied from 4 to 18 months<sup>(44)</sup>.

The next clinical study included a group of 36 patients who received intraperitoneal cisplatin (90 mg/m<sup>2</sup>) and intravenous etoposide (200 mg/m<sup>2</sup>). All tumors were platinum-sensitive with residual disease at the time of initiation of treatment not exceeding 20 mm in diameter. Mean progression-free survival for the entire group was 11 months<sup>(45)</sup>.

In another center patients received intraperitoneal cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) and 5-fluorouracil (total dose 2000 mg). Documented residual disease was under 1 cm. In the group of platinum-sensitive patients, no median progression-free survival was reached after 29 months' follow-up. In platinum-resistant persons, median progression-free survival was only 8.3 months.

Piver et al.<sup>(46)</sup> examined 63 patients with persistent and recurrent ovarian cancer. Their patients received 6 courses of intraperitoneal cisplatin (200 mg/m<sup>2</sup>), Ara-C (1.2 mg/m<sup>2</sup>) with bleomycin (2-15 mg/m<sup>2</sup>) (31 patients) or without bleomycin (32 patients). Median overall survival in the entire group reached 29 months, 2-years' survival rate was 74% in patients with residual disease of less than 5 mm and 38% in those with residual disease between 5 and 20 mm, while none of the patients with residual disease of over 2 cm survived 2 years. In spite of using 4-fold higher dose of cisplatin as compared with first-line treatment, only 2 out of 15 platinum-resistant patients responded to treatment. In these authors' opinion, this indicates non-overcoming of platinum-resistance. The authors conclude that patients who benefit most from intraperitoneal therapy are those with platinum-sensitive tumors and minimal residual disease. Identical conclusions were drawn by Markman et al., who stated that intraperitoneal chemotherapy was most effective in platinum-sensitive patients with minimal residual disease, but they also conclude that similar correlation was noticed after intravenous administration of cisplatin<sup>(20,47)</sup>.



się chore ze zmianami resztkowymi o średnicy powyżej 2 cm, od 0,5 do 2 cm i poniżej 0,5 cm. Pozytywnie odpowiedziało na leczenie 59 (90,7%) kobiet, z czego 12 (18,5%) osiągnęło pCR. W grupie tej określono czas do nawrotu choroby; wyniósł on od 4 do 18 miesięcy<sup>(44)</sup>.

Do kolejnego badania klinicznego włączono grupę 36 pacjentek, u których zastosowano 90 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny IP i 200 mg/m<sup>2</sup> etopozyny IV. Wszystkie chore miały nowotwory platynowrażliwe, z chorobą resztkową w momencie rozpoczęcia terapii nieprzekraczającą 20 mm średnicy. W całej grupie uzyskano 11 miesięcy PSF<sup>(45)</sup>.

W innym ośrodku klinicznym podawano cisplatynę IP w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> i 5-fluorouracyl w dawce całkowitej 2000 mg. Włączone do badania kobiety miały udokumentowaną R<1 cm. W grupie pacjentek wrażliwych na pochodne platyny nie osiągnięto mediany PFS po 29 miesiącach obserwacji, u platynoniewrażliwych mediana PFS wyniosła jedynie 8,3 miesiąca.

Piver i wsp.<sup>(46)</sup> przebadali 63 chore z przetrwałym i nawrotowym rakiem jajnika. Wszystkim podawano sześć kursów cisplatyny – 200 mg/m<sup>2</sup>, 1,2 mg/m<sup>2</sup> Ara-C dootrzewnowo, z bleomycyną w dawce 2-15 mg/m<sup>2</sup> IP u 31 pacjentek lub bez bleomycyny u 32. Mediana całkowitego przeżycia w całej grupie osiągnęła 29 miesięcy, dwuletnie przeżycie wyniosło 74% u chorych z R<5 mm, 38% w grupie 5<R<20 mm; żadna pacjentka z chorobą resztkową powyżej 20 mm nie przeżyła 2 lat. Pomimo zastosowania czterokrotnie większej dawki cisplatyny w porównaniu z leczeniem pierwszego rzutu tylko 2 z 15 platynoopornych chorych odpowiedziały na leczenie. Świadczy to, zdaniem autorów, o nieprzełamaniu platynoporności. Autorzy tej pracy wysnuli wniosek, że grupą, która najbardziej skorzysta z IP, są chore platynowrażliwe z minimalną chorobą resztkową. Do identycznych konkluzji doszedł zespół Markmana, twierdząc, że największą korzyść z chemioterapii dootrzewnowej odniosą platynowrażliwe pacjentki z minimalną chorobą resztkową; autorzy ci jednak konkludują, że podobna zależność występuje po dożylnym podaniu cisplatyny<sup>(20,47)</sup>.

W jednym z ostatnich badań nad użyciem cisplatyny IP u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika stwierdzono dłuższe przeżycia u chorych z minimalną chorobą resztkową. W badanej grupie 63 pacjentek odsetek przeżyć bez progresji sięgających powyżej 5 lat wyniósł 31%<sup>(48)</sup>. Badaniem przeprowadzonym w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego objęto ogółem 223 chore leczone od stycznia 1996 do grudnia 2006 roku. U wszystkich badanych wystąpiła wznova po leczeniu pierwszego rzutu. Przed rozpoczęciem leczenia dootrzewnowego i po jego zakończeniu u chorych wykonywano laparotomię. Pacjentkom podawano w pierwszym dniu terapii: cisplatynę w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> albo karboplatynę AUC 5 dootrzewnowo, w przypadku podania cisplatyny stosowano dożylnie tiosiarczan sodowy w ilości 2 g/m<sup>2</sup> w celu zapobieżenia toksycznemu działaniu cisplatyny na kłębuszki nerkowe. Również w pierwszym dniu przetaczano dożylnie cyklofosfamid w dawce 750 mg/m<sup>2</sup>. Po tak przeprowadzonym leczeniu uzyskano medianę przeżycia w całej grupie 51 miesięcy od rozpoczęcia leczenia<sup>(49)</sup>. Żadne z cytowanych

One of most recent studies on the role of intraperitoneal cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer, better survival rates were obtained in patients with minimal residual disease. In the group of 63 patients, 5-years' progression-free survival rate was 31%<sup>(48)</sup>. A study performed at the Department of Gynecology and Oncologic Gynecology of the Gdańsk Medical University included in total 233 patients treated since January 1996 thru December 2006. All these patients experienced recurrence after first-line treatment. Prior to institution of intraperitoneal therapy and after its termination, all patients underwent laparotomy. On the first day, the patients received intraperitoneal cisplatin (90 mg/m<sup>2</sup>) or carboplatin AUC 5. Those treated with cisplatin, also received intravenous sodium thiosulphate (2 g/m<sup>2</sup>) in order to prevent cisplatin-associated nephrotoxicity. On the first day they also received intravenous cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>). Such a protocol resulted in median survival of 51 months since the beginning of treatment in the whole group<sup>(49)</sup>. None of the quoted studies was randomized and all investigators suggested further studies using various cytostatics at various doses.

#### COMPLICATIONS OF INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY

Clinicians forewarn of the possibility of development of several complications. According to the US NCI, these may be classified as follows:

- complications associated with placement and maintaining a catheter in the abdominal cavity for prolonged period of time;
- complications associated with intraperitoneal administration of cytostatics and their effect on adjacent tissues;
- complications associated with intrinsic toxicity of cytostatics<sup>(12)</sup>.

The first group included surgical complications, which may arise during implantation and removal of dialysis catheters. These consist in: injury of bowel and/or bladder, as well as development of hematoma along catheter track. Reported complications include also spontaneous bowel perforation by catheter, occurring in the course of prolonged intraperitoneal treatment or when the catheter is left in the abdominal cavity after termination of treatment<sup>(25,50,51)</sup>.

The second group of complications includes inflammatory reactions in the form of interloop abscesses, abscesses in the pouch of Douglas or subcutaneous abscesses adjacent to Tenckhoff catheter. Another reported complication is development of massive interloop adhesions, which may even result in ileus. A serious complication of intraperitoneal chemotherapy is abdominal pain, nausea and vomiting, frequently resulting in interruption of this form of therapy. In some authors' opinion, development of such complications significantly compromises the patients' quality of life during intraperitoneal treatment<sup>(50)</sup>.

The third group includes metabolic, hematological and neurological disorders. The GOG 172 trial revealed an increased incidence thereof in the intraperitoneal treatment arm than in the intravenous arm<sup>(30)</sup>. Clinicians investigating reasons for

badani nie było randomizowane i wszyscy badacze postulowali kolejne badania z użyciem różnych cytostatyków w różnych dawkach.

### POWIKLANIA CHEMIOTERAPII DOOTRZEWNOWEJ

Klinicyści przedstawiają możliwość wystąpienia różnych powikłań. Można je podzielić za NCI na:

- związane z zakładaniem i pozostawianiem cewnika w obrębie jamy brzusznej;
- związane z dootrzewnowym podawaniem cytostatyku i jego wpływem na otaczające tkanki;
- związane z samą toksycznością cytostatyku<sup>(12)</sup>.

Do pierwszej grupy zalicza się powikłania chirurgiczne, które występują w czasie wszczepiania i usuwania cewników dializacyjnych. Polegają one na: uszkodzeniu jelit, pęcherza moczowego, występowaniu krwaków w wytworzonym kanale podczas przeprowadzania cewnika. Opisywane są również powikłania w postaci samoistnej perforacji jelit przez cewnik, występujące w czasie długotrwałego leczenia dootrzewnowego lub pozostawiania cewnika w obrębie jamy brzusznej po ukończeniu leczenia<sup>(25,50,51)</sup>.

Do drugiej grupy powikłań należą odczynny zapalne w postaci: ropni międzypętlowych, ropni w zatoce Douglasa czy ropni w tkance podskórnej w miejscu przebiegu cewnika Tenckhoffa. Innym opisywanym powikłaniem jest wytworzenie się masywnych zrostów międzypętlowych, które mogą doprowadzić nawet do niedrożności w obrębie przewodu pokarmowego. Istotnymi powikłaniami chemioterapii dootrzewnowej są ból w obrębie jamy brzusznej, nudności i wymioty, często prowadzące do przerwania leczenia dootrzewnowego. Według niektórych publikacji wystąpienie takich powikłań należy do czynników obniżających jakość życia pacjentek w czasie terapii dootrzewnowej<sup>(50)</sup>.

W trzeciej grupie znajdują się zaburzenia metaboliczne, hematologiczne, neurologiczne. W badaniu GOG 172 stwierdzono większą ich częstość w ramieniu IP aniżeli w ramieniu dożylnym<sup>(30)</sup>. Klinicyści badający przyczyny przerwania terapii dootrzewnowej w tym badaniu wykazali, iż najczęściej przedwcześnie kończono terapię z powodu powikłań, głównie związanych z obecnością cewnika w obrębie jamy brzusznej jako ciała obcego<sup>(52)</sup>. Odnotowana większa toksyczność leczenia dootrzewnowego była krótkotrwała i rzadko prowadziła do przerwania terapii<sup>(51)</sup>. Doświadczenia innych autorów dowodzą, iż opisywane powikłania nie są tak częste, jak do tej pory sądzono. Jakość życia pacjentek poddawanych IP jest lepsza bądź równa jakości życia leczonych za pomocą chemioterapii dożylnej, a częstość odstąpienia od IP spowodowane powikłaniami związanymi z cewnikiem ogółem nie przekracza 10%<sup>(25,30,42,52-54)</sup>.

interruption of intraperitoneal therapy in this study noticed that treatment was most often stopped because of complications, mainly those associated with the presence of catheter, as a foreign body, in the abdominal cavity<sup>(52)</sup>. Greater toxicity of intraperitoneal treatment documented in this study was short-lived and rarely resulted in discontinuation of treatment<sup>(51)</sup>. Other authors' experiences confirm that reported complications are actually far less frequent than is generally believed. Quality of life of patients subjected to intraperitoneal chemotherapy comparable or even superior to that of patients treated by intravenous chemotherapy, while actual cumulative discontinuation rate in the former group due to catheter-associated complications does not exceed 10%<sup>(25,30,42,52-54)</sup>.

### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Cannistra S.A.: Intraperitoneal chemotherapy comes of age. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 77-79.
2. Kawanagh J.J., Pecorelli S., Benedet J.L.: Cancer of the ovary. W: Benedet J.L., Hacker N.F., Ngan H.Y.S. (red.): *Staging Classification and Clinical Practice Guidelines of Gynaecologic Cancers by FIGO Committee on Gynecologic Oncology and IGCS Guidelines Committee*. Wyd. 2, Ushers Print & Design, 2003: 92-118.
3. Markowska J., Markowska A.: Epidemiologia i etiopatogeneza raka jajnika. W: Markowska J. (red.): *Ginekologia onkologiczna*. Tom 2, Urban & Partner, Wrocław 2006: 805-818.
4. Ozols R.F.: Challenges for chemotherapy in ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2006; 17 (supl. 5): v181-v187.
5. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. (red.): *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku*. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2004.
6. Mądry R.: Chemioterapia raka jajnika. W: Markowska J. (red.): *Ginekologia onkologiczna*. Tom 2, Urban & Partner, Wrocław 2006: 894-909.
7. Markowska J.: Leczenie operacyjne raka jajnika. W: Markowska J. (red.): *Ginekologia onkologiczna*. Tom 2, Urban & Partner, Wrocław 2006: 878-893.
8. Makhija S., Leitao M., Sabbatini P. i wsp.: Complications associated with intraperitoneal chemotherapy catheters. *Gynecol. Oncol.* 2001; 81: 77-81.
9. Green T.H. Jr: Hemisulfur mustard in the palliation of patients with metastatic ovarian carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1959; 13: 383-393.
10. Kottmeier H.L.: Treatment of ovarian cancer with thiotepa. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1968; 11: 428-438.
11. Dedrick R.L., Myers C.E., Bungay P.M., DeVita V.T. Jr: Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat. Rep.* 1978; 62: 1-11.
12. NCI Clinical Announcement: Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian Cancer (January 5, 2006 Digest Page: NCI Clinical Announcement on Intraperitoneal Therapy for Ovarian Cancer, adres: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/developments/IPchemo-digest>).
13. Vergote I., Amant F., Leunen K. i wsp.: Intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer: the con view. *Oncologist* 2008; 13: 410-414.
14. Babb A.L., Johansen P.J., Strand M.J. i wsp.: Bi-directional permeability of the human peritoneum to middle molecules. *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* 1973; 10: 247-262.

15. Maher J.F.: Peritoneal transport rates: mechanisms, limitations, and methods for augmentation. *Kidney Int. Suppl.* 1980; 10: S117-S120.
16. Markman M.: Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat. Rev.* 1986; 13: 219-242.
17. Levin L., Hryniuk W.: The application of dose intensity to problems in chemotherapy of ovarian and endometrial cancer. *Semin. Oncol.* 1987; 14 (supl. 4): 12-19.
18. Los G., Verdegaal E.M., Mutsaers P.H., McVie J.G.: Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1991; 28: 159-165.
19. Fujiwara K., Armstrong D., Morgan M., Markman M.: Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17: 1-20.
20. Markman M., Reichman B., Hakes T. i wsp.: Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1479-1484.
21. Fujiwara K.: Can carboplatin replace cisplatin for intraperitoneal use? *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18 (supl. 1): 29-32.
22. Myers C.: The use of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 1984; 11: 275-284.
23. Gelmann E.P.: The role of laparoscopy in cancer management. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 1988; 2: 1-11.
24. Alberts D.S., Markman M., Armstrong D. i wsp.: Intraperitoneal therapy for stage III ovarian cancer: a therapy whose time has come! *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3944-3946.
25. Milczek T., Emerich J., Klasa-Mazurkiewicz D.: Powikłania związane z leczeniem raka jajnika przy zastosowaniu chemioterapii dootrzewnowej. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 817-823.
26. Piccart M.J., Speyer J.L., Markman M.: Intraperitoneal chemotherapy: technical experience at five institutions. *Semin. Oncol.* 1985; 12 (supl. 4): 90-96.
27. Rosenshein N., Blake D., McIntyre P.A. i wsp.: The effect of volume on the distribution of substances instilled into the peritoneal cavity. *Gynecol. Oncol.* 1978; 6: 106-110.
28. Barakat R.R., Fennelly D., Pizzuto F. i wsp.: Salvage intraperitoneal therapy of advanced epithelial ovarian cancer: impact of retroperitoneal nodal disease. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1997; 18: 161-163.
29. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. i wsp.: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1950-1955.
30. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. i wsp.: Gynecologic Oncology Group: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 34-43.
31. Gadducci A., Carnino F., Chiara S. i wsp.: Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epirubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 157-162.
32. Kirmani S., Braly P.S., McClay E.F. i wsp.: A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1994; 54: 338-344.
33. Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S. i wsp.: 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: 1001-1007.
34. Polyzos A., Tsavaris N., Kosmas C. i wsp.: 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: 291-296.
35. Yen M.S., Juang C.M., Lai C.R. i wsp.: 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.
36. Rothenberg M.L., Liu P.Y., Braly P.S. i wsp.: Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1313-1319.
37. Berek J.S., Hacker N.F., Lichtenstein A. i wsp.: Intraperitoneal recombinant  $\alpha$ -interferon for "salvage" immunotherapy in stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Res.* 1985; 45: 4447-4453.
38. Tarraza H.M. Jr, Boyce C.R., Smith W.G., Jones M.A.: Consolidation intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer patients following negative second-look laparotomy. *Gynecol. Oncol.* 1993; 50: 287-290.
39. Menczer J., Ben-Baruch G., Rizel S., Brenner H.: Intraperitoneal cisplatin chemotherapy in ovarian carcinoma patients who are clinically in complete remission. *Gynecol. Oncol.* 1992; 46: 222-225.
40. Dufour P., Bergerat J.P., Barats J.C. i wsp.: Intraperitoneal mitoxantrone as consolidation treatment for patients with ovarian carcinoma in pathologic complete remission. *Cancer* 1994; 73: 1865-1869.
41. Pujade-Lauraine E., Guastalla J.P., Colombo N. i wsp.: Intraperitoneal recombinant interferon gamma in ovarian cancer patients with residual disease at second-look laparotomy. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 343-350.
42. Piccart M.J., Bertelsen K., James K. i wsp.: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J. Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 699-708.
43. Howell S.B., Zimm S., Markman M. i wsp.: Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 1607-1612.
44. Grab D., Flock F., Stöhr I. i wsp.: Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 454-459.
45. Kuzuya T., Yamauchi M., Ito A. i wsp.: Pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil and mitomycin C in intraperitoneal chemotherapy. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994; 46: 685-689.
46. Piver M.S., Recio F.O., Baker T.R., Driscoll D.: Evaluation of survival after second-line intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Cancer* 1994; 73: 1693-1698.
47. Markman M., Reichman B., Hakes T. i wsp.: Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1801-1805.
48. Purdie D.M., Bain C.J., Siskind V. i wsp.: Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int. J. Cancer* 2003; 104: 228-232.
49. Milczek T., Klasa-Mazurkiewicz D., Emerich J., Kobierski J.: Second line platinum-based intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009; 88: 463-467.
50. Davidson S.A., Rubin S.C., Markman M. i wsp.: Intraperitoneal chemotherapy: analysis of complications with an implanted subcutaneous port and catheter system. *Gynecol. Oncol.* 1991; 41: 101-106.
51. Ghosh K., Geller M.A., Twiggs L.B.: Erosion of an intraperitoneal chemotherapy catheter resulting in an enterovaginal fistula. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 327-329.

52. Walker J.L., Armstrong D.K., Huang H.Q. i wsp.: 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.
53. Emerich J., Milczek T., Dębniak J., Majdak E.: Analiza powikłań chirurgicznych występujących w przebiegu chemioterapii dootrzewnowej u chorych na raka jajnika. *Ginekol. Pol.* 2002; 73: 1103-1108.
54. Emerich J., Milczek T., Dębniak J. i wsp.: Powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne chemioterapii dootrzewnowej w leczeniu raka jajnika. *Ginekol. Pol.* 1998; 69 (supl. 1): 153-156.

### Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 022 651 97 83, faks: 022 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie [www.ginekologia.pl/gazeta](http://www.ginekologia.pl/gazeta).
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

### Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
  - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
  - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
  - By e-mail: [redakcja@ginekologia.pl](mailto:redakcja@ginekologia.pl).
  - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
  - Filling-in a subscription form, which may be found on the page [www.ginekologia.pl/gazeta](http://www.ginekologia.pl/gazeta).
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.