

Miejsce chemioterapii dootrzewnowej w pierwszorzutowym leczeniu raka jajnika

Intraperitoneal chemotherapy as first-line treatment of ovarian cancer

Место внутрибрюшинной химиотерапии в первопроекциионном лечении рака яичника

Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

Correspondence to: Dr n. med. Radosław Mądry, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań, tel. 61 854 90 20, tel. kom.: 501 149 213, faks: 61 851 04 90, e-mail: radoslaw.madry@oncology.usoms.poznan.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Chemioterapia dootrzewnowa (*intraperitoneal chemotherapy*, IP) w raku jajnika stała się w chwili obecnej alternatywną strategią leczenia do standardowej dożylniej chemioterapii. Jest to efektem opublikowanych w 2006 roku wyników badania III fazy, które wykazały, że IP w porównaniu ze standardową chemioterapią wydłuża czas do wystąpienia progresji (odpowiednio 24 vs 18 miesięcy) oraz całkowity czas przeżycia (odpowiednio 66 vs 50 miesięcy). W pracy autorzy przedstawiają podstawy teoretyczne chemioterapii dootrzewnowej, historię badań, które doprowadziły do wprowadzenia IP jako alternatywy w leczeniu pierwszorzutowym, oraz objawy uboczne charakterystyczne dla chemioterapii dootrzewnowej. Omówiono również wpływ IP na jakość życia oraz stosowanie innych schematów, w tym zastąpienie cisplatyny karboplatiną. W dyskusji autorzy wskazują na problemy związane z szerokim wprowadzeniem IP do leczenia raka jajnika oraz na nowe kierunki badań związanych z publikacjami dotyczącymi podawania paklitakselu co 7 dni. W chwili obecnej zaleceniem do stosowania IP jako leczenia I rzutu powinna być choroba od II do IV stopnia według FIGO z resztkami nieprzekraczającymi 1 cm po pierwotnej cytoredukcji. Objawy uboczne związane są z rodzajem podawanego dootrzewnowo cytostatyku oraz cewnikiem i można je zminimalizować poprzez właściwy dobór pacjentów i dbałość o port. W chwili obecnej trwa kilka badań klinicznych, które testują inne dawki i schematy podawania cytostatyków. Równocześnie większość prowadzonych obecnie badań klinicznych umożliwia włączanie pacjentów po chemioterapii IP.

Słowa kluczowe: rak jajnika, leczenie pierwszorzutowe, chemioterapia dootrzewnowa, powikłania po IP, cisplatyna

Summary

Intraperitoneal chemotherapy (IP) in the treatment of ovarian cancer became lately an attractive alternative to standard intravenous chemotherapy. This was a consequence of publication in 2006 of phase III trials indicating that this approach provided clinical benefit as compared with traditional approach in terms of progression-free survival (24 vs. 18 months) and overall survival (66 vs. 50 months, respectively). The present paper reviews theoretical basis of IP, recapitulates milestones of research leading to introduction of IP as first-line therapeutic option and discusses IP-associated adverse effects. Discussion includes impact of IP on patients' quality of life and effectiveness of other protocols, e.g. those replacing cisplatin by carboplatin. The authors highlight several problems associated with a more widespread use of IP in the treatment of ovarian cancer and indicate novel trends in research, heralded by publications concerning once-weekly administration of paclitaxel. At present, IP as first-line therapy is indicated in FIGO stages II-IV, with residual disease of less than 1 cm after primary cytoreduction. Side effects associated with this therapeutic modality may be classified as drug-dependent and catheter-dependent. The may be minimized by proper selection of patients and port-care. At present, several clinical trials are underway, testing other dosage regimens and chemotherapy protocols. Concomitantly, clinical trials being performed, enable inclusion of patients after IP chemotherapy.

Key words: ovarian cancer, first-line therapy, intraperitoneal chemotherapy, IP-associated adverse effects, cisplatin

Содержание

Внутрибрюшинная (интраперитонеальная) химиотерапия (сокращенное название на английском языке – ИП) при раке яичника в настоящее время является альтернативной стратегией лечения для стандартной внутривенной химиотерапии. Об этом свидетельствуют результаты исследований опубликованных в 2006 году относительно третьей стадии. Исследования показали, что ИП в сравнение со стандартной химиотерапией растягивает время до появления прогрессии (соответственно 24 против 18 месяцев), а также полное время продолжения жизни (соответственно 66 против 50 месяцев). В представленной работе авторы рассматривают теоретические основы внутрибрюшинной химиотерапии, историю исследований, которые привели к введению ИП в качестве альтернативы в первопроекционном лечении, а также побочные симптомы характерные для внутрибрюшинной химиотерапии. Рассматривается также влияние ИП на качество жизни и применение других схем, в том числе замена цисплатина карбоплатином. В дискуссии авторы указывают на проблемы связанные с широким применением ИП при лечении рака яичника, а также обращают внимание на новые направления исследований связанных с публикациями касающимися подачи больным паклитаксела каждые семь дней. В настоящее время показанием для применения ИП в качестве лечения первой проекции должно быть заболевание во второй до четвертой степени согласно FIGO при остатках, которые не превышают 1 см после первичной циторедукции. Побочные симптомы связанные с видом применяемого внутрибрюшинно цитостатика, а также катетера, могут уменьшаться путем соответствующего отбора пациентов и заботы о порте. В настоящее время проводится несколько клинических исследований, в которых тестируются другие дозы и схемы применения цитостатиков. Одновременно большинство проводимых в настоящее время клинических исследований дает возможность присоединения пациентов после химиотерапии ИП.

Ключевые слова: рак яичника, лечение первопроекционное, внутрибрюшинная химиотерапия, осложнения после ИП, цисплатин

WSTĘP

Od 20 lat chemioterapię dootrzewnową (*intraperitoneal chemotherapy*, IP) w leczeniu raka jajnika stosuje się w badaniach klinicznych. Od roku 2006 jako metoda leczenia zalecana jest przez Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych (NCI) oraz przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Dostępna analiza Cochrana wskazuje na wyższą skuteczność terapii IP⁽¹⁾. Jednak pomimo wysiłku szeregu instytucji IP nadal pozostaje metodą postrzeganą przez wielu lekarzy jako domena badań klinicznych – trudną do zastosowania w praktyce. Zjawisko to jest powszechne zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie⁽²⁾.

CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie obecnego stanu wiedzy dotyczącego zastosowania IP w leczeniu raka jajnika.

W chwili obecnej IP może mieć zastosowanie w leczeniu:

- I rzutu;
- konsolidującym;
- wznów.

Zgodne z medycyną opartą na faktach dowody wskazujące na wyższą skuteczność IP dotyczą w chwili obecnej tylko leczenia I rzutu⁽³⁻⁵⁾.

TEORETYCZNE PODSTAWY LECZENIA DOOTRZEWNOWEGO RAKA JAJNIKA

Rak jajnika jest chorobą otrzewnej. Szerzy się dwoma drogami: głównie drogą rozsiewu wewnątrzotrzewnowego oraz drogą naczyń chłonnych. Komórki raka złuszczone z powierzchni

INTRODUCTION

Intraperitoneal chemotherapy (IP) has been a subject of clinical trials dealing with treatment of ovarian cancer for the past 2 decades. Since 2006, it is recommended as therapeutic option by the National Cancer Institute and the National Comprehensive Cancer Network (US). Available Cochrane analysis indicates superior effectiveness of IP-based therapy⁽¹⁾. Nevertheless, in spite of a considerable effort on the part of several institutions, IP is still perceived by many healthcare professionals as an experimental modality, rather unsuitable for clinical practice. This phenomenon is much widespread, both in the US and in Europe⁽²⁾.

AIM OF PAPER

The aim of this paper was to present current state of the art concerning role of IP in the treatment of ovarian cancer.

At present, IP may be used as:

- first-line treatment option;
- consolidation treatment;
- treatment of recurrence.

According to evidence-based medicine, current data indicating superior effectiveness of IP relate to first-line treatment only⁽³⁻⁵⁾.

THEORETICAL BASIS OF INTRAPERITONEAL TREATMENT OF OVARIAN CANCER

Ovarian cancer is essentially a disease of the peritoneum. It has dual pattern of spread: intraperitoneal (primary) and lymphatic (secondary). Cancer cells exfoliate from tumor surface directly into the peritoneal cavity, where they implant giving rise

nowotworu bezpośrednio do jamy otrzewnej; wszczepiając się w nią, dają początek przerzutom w obrębie jamy brzusznej. Naciekanie naczyń chłonnych przepony osłabia drenaż limfatyczny, doprowadzając do wodobrzusza oraz zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Przerzuty odległe poza jamę brzuszną są rzadkie.

Podawanie cytostatyków powinno niszczyć zarówno rozsiew wewnątrzotrzewnowy, jak i rozsiew limfatyczny. Jednym z możliwych sposobów leczenia jest chemioterapia dootrzewnowa – rozumiana jako wprowadzenie cytostatyku do jamy otrzewnej, połączone z terapią układową (dożylną). Obecnie nie stosuje się chemioterapii wyłącznie dootrzewnowej.

Chemioterapia IP po raz pierwszy została zastosowana w latach 50. do paliatywnego leczenia wodobrzusza w różnych nowotworach⁽⁶⁾. W raku jajnika w celu terapeutycznym zaczęto ją stosować w 1978 roku⁽⁷⁾.

Teoretycznie IP jest skuteczniejsza, ponieważ cytostatyki osiąga wyższe stężenie lokalne niż przy podaniu dożylnym, nowotwór podlega dłuższej jego ekspozycji, a toksyczność ogólna obniża się przy zadowalającym stężeniu we wnętrzu guza.

Dwa podstawowe parametry mają wpływ na skuteczność IP. Są nimi wielkość resztek oraz rodzaj stosowanego leku.

Po latach doświadczeń uznano wielkość guza za podstawowy czynnik skuteczności chemioterapii dootrzewnowej. Po szeregu badań przyjęto 1 cm jako maksymalną wielkość pozostawionych resztek kwalifikującą pacjentkę do IP. Dotyczy to więc pacjentek z minimalną chorobą resztkową po pierwotnej cytoredukcji. Cytostatyki osiąga zmianę nowotworową w podwójnym mechanizmie działania: przez bezpośrednią ekspozycję oraz drogą dyfuzji przez naczynia włosowate po absorpcji do krążenia⁽⁸⁻¹¹⁾. Penetracja cytostatyku z powierzchni guza do jego wnętrza jest ograniczona i zmniejsza się wraz z odległością od powierzchni w sposób niemal wykładniczy⁽¹²⁾.

Niestety, nie istnieje lek, który byłby idealny w chemioterapii IP. Lek doskonały powinien głęboko penetrować tkanki i długo pozostawać w jamie brzusznej. Założenie to jest sprzeczne samo w sobie. Leki o dużych cząsteczkach dłużej pozostają w obrębie jamy otrzewnej, ale gorzej penetrują tkanki. Leki o małych cząsteczkach ulegają szybszemu wypłukaniu, jednak głębiej penetrują. Działanie i metabolizm cytostatyków podanych dootrzewnowo według Howella podlegają modelowi dwuprzeciałowemu: jeden stanowi jama otrzewnowa zawierająca guz, a drugi objętość naczyń i wszystkich innych tkanek ciała będących w bezpośrednim kontakcie ze strumieniem krwi⁽¹³⁾. Całkowita ekspozycja na lek określana jest jako całka pola pod krzywą stężenia w czasie i nazwano ją AUC (*area under the curve*); jest to więc funkcja iloczynu stężenia leku i czasu. Podanie cytostatyku dootrzewnowo określane stosunkiem AUC dla jamy otrzewnowej wobec osocza w stosunku do podania dożylnego przy założeniu jednakowego dostępu do komórek guza wskazuje na wyższą efektywność IP. Podając cytostatyki dootrzewnowo, można bezpiecznie uzyskać stężenia niemożliwe do osiągnięcia po podaniu układowym⁽¹⁴⁾.

Penetracja cytostatyku z jamy otrzewnowej do guza i jego klirens zależą zarówno od masy cząsteczkowej, jak i rozpuszczalności leku w wodzie. Całkowita powierzchnia błony

to intra-abdominal metastases. Infiltration of diaphragmatic lymph vessels compromises lymphatic drainage, resulting in ascites and invasion of retroperitoneal lymph nodes. Distant, extra-abdominal metastases are rare.

Administration of a cytostatic agent should eliminate both intraperitoneal and lymphatic spread of the tumor. Available treatment options include intraperitoneal (IP) chemotherapy – defined as instillation of cytostatics directly into the peritoneal cavity, combined with systemic (intravenous) administration of drugs. At present, stand-alone intraperitoneal chemotherapy is not used in the clinical practice.

IP chemotherapy was first introduced in the '50s, as a palliative treatment of ascites caused by various types of malignancies⁽⁶⁾. In the treatment of ovarian cancer, it was first used in 1978⁽⁷⁾.

In theory, IP chemotherapy should be more effective, providing higher local concentration of cytostatics than when intravenous route is used. Tumor exposure to cytostatics is far longer and systemic toxicity is reduced, while peri- and intratumoral drug levels are clearly cytotoxic.

Effectiveness of IP chemotherapy depends on two basic factors, i.e. size of residual tumor and type of agent administered.

Years of research revealed that tumor size is the main determinant of effectiveness of IP chemotherapy. Several trials confirmed that 1 cm is the maximal diameter of residual tumor still justifying patients for IP chemotherapy. This applies, then, to patients with minimal residual disease after primary cytoreduction. Cytostatic agent reaches the lesion by dual mechanism: by direct exposure and by diffusion through capillaries after being absorbed to the circulating bloodstream⁽⁸⁻¹¹⁾. Penetration of cytostatics from tumor surface to its center is limited and decreases proportionately to the distance from surface, at a nearly exponential rate⁽¹²⁾.

Unfortunately, there is not ideal drug for IP chemotherapy. An ideal agent should penetrate deeply exposed tissues and remain in the peritoneal cavity for a long time. The premise is in fact contradictory to itself, as drugs made-up of large molecules remain longer in the peritoneal cavity but poorly penetrate tissues. Contrariwise, small molecules better penetrate tissues but are quicker washed-out. According to Howell, activity and metabolism of intraperitoneally administered cytostatics follows a double-compartment model: one compartment constitutes the peritoneal cavity itself, and the other – volume of vessels and all other tissues directly adjacent to bloodstream⁽¹³⁾. Total exposure to the drug is expressed as integral of the area under curve (AUC) in time; it is therefore a function of product of drug concentration and time. Intraperitoneal administration of cytostatic characterized by relation of AUC for peritoneal cavity vs. AUC for plasma in the case of intravenous administration, assuming equal access to tumor cells, indicates superior effectiveness of IP. By administering cytostatics directly into the peritoneal cavity, we may safely obtain local concentrations, which by far exceed those attainable when using intravenous (systemic) route⁽¹⁴⁾.

Penetration of cytostatics from peritoneal cavity to the tumor and its clearance depend both on molecular mass and solubility in water. Total surface of peritoneal cavity is estimated at

otrzewnowej ma powierzchnię około 1,0-2,0 m² (u dorosłych odpowiada w przybliżeniu powierzchni ciała). Z punktu widzenia IP najistotniejsze elementy błony otrzewnowej to śródbłonek, od którego zależy przepuszczalność większych cząstek (takich jak cytostatyki), oraz *mesothelium* – być może bardziej przepuszczalne dla dużych cząstek ze względu na większe niż w śródbłonku szczeliny międzykomórkowe⁽¹¹⁾. Rola tkanki śródmiąższowej w transporcie cytostatyków nie została dokładnie zbadana⁽¹⁵⁾.

Według Markmana⁽¹⁴⁾ leki przeciwnowotworowe stosowane w IP powinny odznaczać się określonymi właściwościami:

- nie wywoływać odczynów w jamie brzusznej;
- mieć wolny klirens z jamy otrzewnowej (np. paklitaksel);
- posiadać szybki klirens z krążenia (np. cisplatyna);
- mieć wysoką masę cząsteczkową;
- nie wymagać aktywacji w wątrobie, aby być „czynnym” lekiem;
- posiadać znaczny metabolizm wątrobowy w czasie pierwszego przejścia przez wątrobę (np. 5-fluorouracyl);
- wykazywać aktywność przeciwko rakowi jajnika;
- posiadać przedkliniczny lub kliniczny dowód na to, że aktywność przeciwnowotworowa leku jest wzmagana przez rosnące: a) szczytowe stężenie lub b) pole pod krzywą, z zależności stężenia wobec czasu, przy czym a i b posiadają efekt synergistyczny.

Używano wielu cytostatyków do IP, wśród nich: cisplatynę, karboplatynę, etopozyd, mitoksantron, paklitaksel, docetaksel, topotecan i gemcytabinę. Wykazywały one ograniczoną miejscową toksyczność, z wyjątkiem mitoksantronu, który powoduje chemiczne zapalenie otrzewnej⁽⁸⁾.

Według Fujiwary i wsp.⁽¹¹⁾ cytostatyki o większej masie cząsteczkowej lub nierozpuszczalne w wodzie dłużej przebywają w jamie otrzewnej, a stosunek stężenia leku w jamie otrzewnej do stężenia w osoczu jest wyższy, w efekcie łatwiej dostają się one do guza niż leki o niższej masie cząsteczkowej, pozostające w jamie otrzewnowej krócej. Z opracowań cytowanego autora wynika jednak, iż mimo że leki platynowe, które mają największą skuteczność w zwalczaniu raka jajnika, nie pozostają długo w jamie otrzewnej (teoretycznie nie są skuteczne we „właściwej” IP), łatwo przechodzą do krążenia układowego i w efekcie osiągają wewnątrz guza^(11,16).

W chwili obecnej w większości badań do IP zastosowano cisplatynę⁽³⁻⁵⁾ lub karboplatynę⁽¹⁷⁾ i paklitaksel⁽³⁾.

IP W LECZENIU I RZUTU

Podstawą wprowadzenia do standardów amerykańskich chemioterapii dootrzewnowej było randomizowane badanie III fazy przedstawione na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2005 roku, a następnie opublikowane w styczniowym numerze NEJM w 2006 roku⁽³⁾. Badanie Armstrong i wsp. nie było jedynym badaniem randomizowanym III fazy. W chwili obecnej dostępne są wyniki innych badań randomizowanych, które przedstawiono w tabeli 1. W toczącej się wokół chemioterapii dootrzewnowej dyskusji ważne są duże badania amerykańskie: Albertsa i wsp.⁽⁴⁾ oraz

1,0-2,0 m² (in adults equivalent approximately to body surface area). From the point of view of IP, the most important component of peritoneal membrane is the endothelium, which determines permeability to large molecules (e.g. cytostatics) and mesothelium, being more permeable for large molecules than endothelium, due to larger intercellular fissures⁽¹¹⁾. The role of interstitial tissue in the transport of cytostatics has not been elucidated yet⁽¹⁵⁾.

According to Markman⁽¹⁴⁾, antineoplastic agents used in IP, should be characterized by the following features:

- do not elicit any intra-abdominal reactions;
- low peritoneal clearance (e.g. paclitaxel);
- high plasma clearance (e.g. cisplatin);
- high molecular weight;
- do not require hepatic activation in order to become active drugs;
- have a high “first-pass” hepatic metabolism (e.g. 5-fluorouracil);
- be active against ovarian cancer;
- provide clinical or preclinical evidence to antineoplastic activity being enhanced by increasing a) peak level or b) area under curve i.e. time-concentration relationship, whereby a and b should show a synergic effect.

Several cytostatics have been implemented in the setting of IP, including cisplatin, carboplatin, etoposide, mitoxantrone, paclitaxel, docetaxel, topotecan and gemcitabine. They showed limited local toxicity, excluding mitoxantrone, which causes chemical peritonitis⁽⁸⁾.

According to Fujiwara et al.⁽¹¹⁾, cytostatics with a high molecular mass or water-insoluble remain longer in the peritoneal cavity, resulting in a higher intraperitoneal-to-plasma ratio and easier penetration into the tumor than low molecular mass drugs, which are quicker eliminated from the peritoneal cavity. In his publication he emphasizes that platinum-based agents (while most effective against ovarian cancer) are not retained in the peritoneal cavity, so in theory are not suitable for IP as such, but they easily pass to systemic circulation and, consequently, reach the tumor center^(11,16).

Currently, most trials concerning IP use cisplatin⁽³⁻⁵⁾, carboplatin⁽¹⁷⁾ or paclitaxel⁽³⁾.

IP AS FIRST-LINE TREATMENT

IP chemotherapy was introduced to American oncologic standards based on findings of a phase III randomized trial presented on the 2005 Congress of American Society of Clinical Oncology and published in the January issue of “New England Journal of Medicine” in 2006⁽³⁾. This study by Armstrong et al. was not the only randomized phase III trial. Table 1 presents the results of several other randomized trials published to date. Debate concerning IP chemotherapy focuses essentially on two large American trials: by Alberts et al.⁽⁴⁾ and by Markman et al.⁽⁵⁾, which nevertheless did not result in a change of principles of treatment of ovarian cancer. The 1986 Zylberberg⁽¹⁸⁾ study was not included in the

Autor (rok), kod badania lub kraj <i>Author (year), study code and country</i>	Ramię kontrolne <i>Control arm</i>	Ramię eksperymentalne <i>Experimental arm</i>	FIGO – wielkość resztek <i>FIGO stage, size of residual tumor</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>
Kirmani (1994) ⁽¹⁹⁾	Cisplatyna 100 mg/m ² IV, cyklofosfamid 600 mg/m ² IV co 3 tygodnie ×6 <i>Cisplatin 100 mg/m² IV, cyclophosphamide 600 mg/m² IV Q3W ×6</i>	Cisplatyna 200 mg/m² IP, VP-16 350 mg/m² IP co 3 tygodnie ×6 <i>Cisplatin 200 mg/m² IP; VP-16 350 mg/m² IP Q3W ×6</i>	IIc-IV ≤1 lub >1 cm ≤1 or >1 cm	62
Alberts (1996), SWOG/GOG 104 ⁽⁴⁾	Cisplatyna 100 mg/m ² IV, cyklofosfamid 600 mg/m ² IV co 3 tygodnie ×6 <i>Cisplatin 100 mg/m² IV, cyclophosphamide 600 mg/m² IV Q3W ×6</i>	Cisplatyna 100 mg/m² IP, cyklofosfamid 600 mg/m² IV co 3 tygodnie ×6 <i>Cisplatin 100 mg/m² IP, cyclophosphamide 600 mg/m² IV Q3W ×6</i>	III ≤2 cm	546
Polyzos (1999), Grecja ⁽¹⁷⁾	Karboplatyna 350 mg/m ² IV, cyklofosfamid 600 mg/m ² IV co 3-4 tygodnie ×6 <i>Carboplatin 350 mg/m² IV, cyclophosphamide 600 mg/m² IV Q3-4W ×6</i>	Karboplatyna 350 mg/m² IP, cyklofosfamid 600 mg/m² IV co 3-4 tygodnie ×6 <i>Carboplatin 350 mg/m² IP, cyclophosphamide 600 mg/m² IV Q3-4W ×6</i>	III ≤ lub >2 cm ≤ or >2 cm	90
Gadducci (2000), GONO ⁽²⁰⁾	Cisplatyna 50 mg/m ² IV, cyklofosfamid 600 mg/m ² IV, antracykliny 60 mg/m ² IV co 4 tygodnie ×6 <i>Cisplatin 50 mg/m² IV, cyclophosphamide 600 mg/m² IV, anthracyclines 60 mg/m² IV Q4W ×6</i>	Cisplatyna 50 mg/m² IP, cyklofosfamid 600 mg/m² IV, antracykliny 60 mg/m² IV co 4 tygodnie ×6 <i>Cisplatin 50 mg/m² IP, cyclophosphamide 600 mg/m² IV, anthracyclines 60 mg/m² IV Q4W ×6</i>	II-IV <2 cm	113+
Markman (2001), GOG 114/SWOG ⁽⁵⁾	Cisplatyna 75 mg/m ² IV, paklitaksel 135 mg/m ² (24 h) IV co 3 tygodnie ×6 <i>Cisplatin 75 mg/m² IV, paclitaxel 135 mg/m² (24 h) IV Q3W ×6</i>	Karboplatyna AUC 9 IV co 28 dni ×2, cisplatyna 100 mg/m² IP, paklitaksel 135 mg/m² (24 h) IV co 3 tygodnie ×6 <i>Carboplatin AUC 9 IV, repeated every 28 days ×2, cisplatin 100 mg/m² IP, paclitaxel 135 mg/m² (24 h) IV Q3W ×6</i>	III ≤1 cm	462
Yen (2001), Tajwan ⁽²¹⁾	Cisplatyna 50 mg/m ² IV, cyklofosfamid 500 mg/m ² IV, antracyklina (Epi/Adr) 50 mg/m ² IV co 3 tygodnie ×6 <i>Cisplatin 50 mg/m² IV, cyclophosphamide 500 mg/m² IV, anthracycline (Epi/Adr) 50 mg/m² IV Q3W ×6</i>	Cisplatyna 100 mg/m² IV, cyklofosfamid 500 mg/m² IV, antracyklina (Epi/Adr) 50 mg/m² IV co 3 tygodnie ×6 <i>Cisplatin 100 mg/m² IV, cyclophosphamide 500 mg/m² IV, anthracycline (Epi/Adr) 50 mg/m² IV Q3W ×6</i>	III ≤1 cm	118+
Armstrong (2006), GOG 172 ⁽³⁾	Paklitaksel 135 mg/m ² (24 h) IV, cisplatyna 75 mg/m ² IV co 3 tygodnie ×6 <i>Paclitaxel 135 mg/m² (24 h) IV, cisplatin 75 mg/m² IV Q3W ×6</i>	Paklitaksel 135 mg/m² (24 h) IV, cisplatyna 100 mg/m² IP, paklitaksel 60 mg/m² IV 8. dzień co 3 tygodnie ×6 <i>Paclitaxel 135 mg/m² (24 h) IV, cisplatin 100 mg/m² IP, paclitaxel 60 mg/m² IV 8th day Q3W ×6</i>	III ≤1 cm	415

Tabela 1. Randomizowane badania III fazy z zastosowaniem chemioterapii dotrzewnowej I rzutu
Table 1. Randomized phase III trials using IP chemotherapy as first-line treatment

Markmana i wsp.⁽⁵⁾, które jednak nie spowodowały zmiany zasad leczenia raka jajnika.

Nie ujęto w tabeli badania Zylberberga i wsp. z roku 1986⁽¹⁸⁾, które dotyczyło nielicznej grupy pacjentów (20) z zastosowaniem leków obecnie nieużywanych w leczeniu pierwszorzętowym (ifosfamid, 5-fluorouracyl oraz metotreksat), z których część podawano również domięśniowo.

Podstawową słabością badań spoza USA są: nieduże liczebnie grupy chorych, heterogenność grupy pacjentów w odniesieniu do wielkości guza oraz stopnia zaawansowania, jak również

table, as it included a small number of patients (20) treated with drugs not used anymore as first-line agents (ifosfamide, 5-fluorouracil and methotrexate), with some of them administered also intramuscularly.

The main limitation of non-American studies are small sample size, patient populations heterogenous in relation to tumor size and clinical stage, or, as in the study by Polyzos et al.⁽¹⁷⁾, the use of inadequate doses of IP carboplatin.

A summary of phase III trials is presented in table 1. Results of studies assessing progression-free survival

Autor (rok), kod badania lub kraj <i>Author (year), study code, country</i>	Czas do wystąpienia progresji (PFS) w miesiącach <i>PFS</i>			Całkowity czas przeżycia (OS) w miesiącach <i>OS</i>		
	Ramię kontrolne <i>Control arm</i>	Ramię eksperymentalne <i>Experimental arm</i>	Istotność statystyczna <i>Significance</i>	Ramię kontrolne <i>Control arm</i>	Ramię eksperymentalne <i>Experimental arm</i>	Istotność statystyczna <i>Significance</i>
Kirmani (1994) ⁽¹⁹⁾	14	12	p=0,46	36	32	p=0,45
Alberts (1996), SWOG/GOG 104 ⁽⁴⁾	Nie poddano ocenie <i>Not assessed</i>		-	41	49	p=0,02
Polyzos (1999), Grecja ⁽¹⁷⁾	19	18	Nieistotne statystycznie <i>Non-significant</i>	25	26	Nieistotne statystycznie <i>Non-significant</i>
Gadducci (2000), GONO ⁽²⁰⁾	25	42	p=0,13	51	67	p=0,14
Markman (2001), GOG 114/SWOG ⁽⁵⁾	22	28	p=0,01	52	63	p=0,05
Yen (2001), Tajwan ⁽²¹⁾	Nie poddano ocenie <i>Not assessed</i>		-	48	43	p=0,47
Armstrong (2006), GOG 172 ⁽³⁾	18	24	p=0,05	50	66	p=0,03

Tabela 2. Randomizowane badania III fazy porównujące chemioterapię I rzutu drogą dożylną z drogą dootrzewnową (IV vs IP) – czas do wystąpienia progresji (PFS) oraz całkowity czas przeżycia (OS) w miesiącach

Table 2. Randomized phase III trials comparing first-line chemotherapy administered by IV or IP route – progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) (months)

stosowanie – w przypadku badania Polyzośa i wsp.⁽¹⁷⁾ – karboplatynę dootrzewnowo w zbyt niskich dawkach.

Podsumowanie badań III fazy przedstawia tabela 1. Wyniki badań oceniające czas do wystąpienia progresji (*progression-free survival*, PFS) oraz całkowite przeżycie (*overall survival*, OS) przedstawiono w tabeli 2.

We wszystkich trzech badaniach GOG średni czas przeżycia u chorych, u których stosowano IP, uległ wydłużeniu w porównaniu z grupą leczoną dożylnie (IV) – odpowiednio o 8, 11 i 16 miesięcy⁽³⁻⁵⁾. Niezmiernie ważne jest, że czas całkowitego przeżycia w badaniu Armstrong i wsp.⁽³⁾ w grupie chorych bez widocznych resztek po zabiegu wynosił odpowiednio 78 miesięcy w grupie IV w porównaniu z jedynie oszacowanymi 109 miesiącami w grupie IP (w grupie IP nie doszło jeszcze do wystarczającej ilości zgonów – stąd jedynie szacowany średni czas przeżycia)⁽²²⁾.

Analiza Cochrana⁽¹⁾ na podstawie 8 randomizowanych badań obejmujących 1819 kobiet wykazała, że pacjentki leczone

(PFS) and overall survival (OS) are presented in table 2. All three trials by GOG, mean survival time of patients receiving IP chemotherapy was longer as compared with those receiving their drugs by intravenous route (by 8, 11 and 16 months, respectively)⁽³⁻⁵⁾. Of utmost importance is the fact, that overall survival in the study by Armstrong et al.⁽³⁾ in the group of patients with no visible residual tumor was 78 months in the intravenous group vs. 109 months of estimated overall survival in the IP group (at the time of final assessment, no sufficient number of deaths occurred in the IP group, resulting in only estimated overall survival time)⁽²²⁾.

Cochrane analysis⁽¹⁾ of 8 randomized trials including in total 1819 women revealed that patients treated by IP chemotherapy had a reduced mortality risk (HR 0.79; 95% CI 0.70-0.90), while disease-free survival was also significantly longer in this group.

Autor (rok), kod badania lub kraj <i>Author (year), study code, country</i>	Chore w ramieniu z IP <i>Number of patients in the IP arm</i>	Chore, które zakończyły zaplanowaną ilość kursów IP (%) <i>Proportion of patients completing preplanned number of IP courses (%)</i>	Chore, które nie zakończyły zaplanowanej ilości kursów IP (%) <i>Proportion of patients who discontinued IP therapy (%)</i>	Odsetek komplikacji w grupie, która nie zakończyła zaplanowanej ilości kursów związanych z dostępem do jamy brzusznej <i>Rate of intraperitoneal access-associated complications in the group of patients who discontinued IP chemotherapy</i>
Kirmani (1994) ⁽¹⁹⁾	29	76%	24%	≥10%
Alberts (1996), SWOG/GOG 104 ⁽⁴⁾	267	42%	58%	NR
Polyzos (1999), Grecja ⁽¹⁷⁾	44	Brak danych/ <i>No data</i>	Brak danych/ <i>No data</i>	11%
Gadducci (2000), GONO ⁽²⁰⁾	57	74%	36%	16%
Markman (2001), GOG 114/SWOG ⁽⁵⁾	235	71%	29%	NR
Yen (2001), Tajwan ⁽²¹⁾	55	25%	75%	NR
Armstrong (2006), GOG 172 ⁽³⁾	205	42%	58%	34%

Tabela 3. Częstości ukończenia zaplanowanej ilości podań, odstąpienia od chemioterapii IP oraz występowania komplikacji związanych z dostępem do jamy brzusznej

Table 3. Adherence to preplanned protocol, discontinuation of IP and complications associated with intraperitoneal access

Autor (rok), kod badania lub kraj <i>Author (year), study code, country</i>	Ból <i>Pain</i>	Niedrożność <i>Obstruction</i>	Wyciek <i>Leak</i>	Krwawienie <i>Bleeding</i>	Wypadnięcie <i>Extrusion</i>	Infekcja <i>Infection</i>	Uszkodzenie <i>Damage</i>	Problem z dostępem <i>Problem with access</i>	Zakażenie otrzewnej <i>Peritonitis</i>
Gadducci (2000), GONO ⁽²⁰⁾	50%	9%	–	–	–	2%	–	–	9%
Yen (2001), Tajwan ⁽²¹⁾	42%	26%	18%	13%	11%	9%	7%	–	2%
Armstrong (2006), GOG 172 ⁽³⁾	17%*	8%*	4%*	–	–	21%*	–	7%*	–

* Dotyczy 119 pacjentów, którzy nie ukończyli 6 kursów chemioterapii.
* Applies to 119 patients, who did not complete 6 courses of chemotherapy.

Tabela 4. Komplikacje związane z dostępem leku do jamy brzusznej poprzez cewnik lub port
Table 4. Complications associated with intraperitoneal access via catheter or port

chemioterapią dootrzewnową miały mniejsze ryzyko zgonu [hazard ratio (HR) = 0,79; 95% confidence interval (CI): 0,70 do 0,90], a czas wolny od choroby był w tej grupie w sposób istotny statystycznie dłuższy.

POWIKŁANIA ZWIĄZANE Z DOSTĘPEM DO JAMY BRZUSZNEJ I OBJAWY TOKSYCZNE LECZENIA

Powikłania pojawiające się w trakcie stosowania IP mają swoją specyfikę wynikającą z istnienia systemu podawania leku do jamy brzusznej oraz typowych powikłań toksycznych towarzyszących chemioterapii, które jednak nie powtarzają się we wszystkich badaniach.

Powikłania wpływają na wysoki odsetek przerywania chemioterapii IP, co powoduje przechodzenie z ramienia IP do ramienia IV u części chorych. Jest to istotny problem w tej metodzie leczenia. Odsetek takiego *crossover* jest różny w poszczególnych badaniach, co jak się wydaje, wiąże się z doświadczeniami ośrodków prowadzących tego typu chemioterapię. Najczęstszym powodem zmiany drogi podawania leku są powikłania związane z podawaniem leku do jamy brzusznej. Zależą one od rodzaju stosowanego cewnika lub wszczepialnego systemu dostępu do otrzewnowego (Port-A-Cath), zwanego dalej portem.

Częstości ukończenia zaplanowanej ilości podań, odstąpienia od chemioterapii IP oraz występowania komplikacji związanych z dostępem do jamy brzusznej przedstawia tabela 3. Odsetek problemów związanych z dostępem do jamy brzusznej waha się od 10 do 34%. Występujące wśród nich objawy: bóle brzucha, krwawienia, problemy z drożnością cewnika dokładnie zanalizowali jedynie Gadducci i wsp.⁽²⁰⁾, Yen i wsp.⁽²¹⁾ oraz Armstrong i wsp.⁽³⁾ (tabela 4).

Szczegółowa analiza chorych, którzy zaprzestali leczenia IP w trakcie kolejnych kursów, dotyczyła badania GOG 172 i przedstawiona została jedynie przez Armstrong i wsp.⁽³⁾ oraz Walke-
ra i wsp.⁽²³⁾ (tabela 5). Krzywe przechodzenia z ramienia IP do IV pokazuje rys. 1.

Istotny jest fakt, że 33% pacjentek zaprzestało IP z powodu powikłań dotyczących dostępu do jamy brzusznej. Związane to było z infekcją cewnika (21 chorych), jego niedrożnością (10), wyciekaniem leku wokół cewnika (3), problemami z dostępem do portu (5) oraz wyciekaniem leku przez pochwę (1)⁽²³⁾.

Częstość hematologicznych objawów toksycznych w badaniach III fazy przedstawia tabela 6, natomiast pozostałych – tabela 7 (statystycznie istotne różnice pogrubiono).

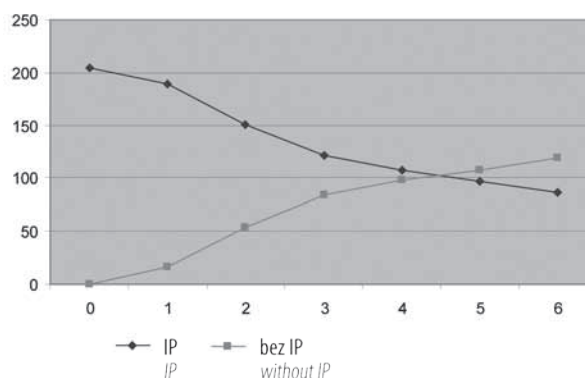
COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH INTRAPERITONEAL ACCESS AND TREATMENT TOXICITY

IP-associated complications are quite specific, due to the unique way of intra-abdominal administration of drugs and chemotherapy-associated adverse effects, which are not consistently reported in all studies.

Complications result in a high discontinuation rate, leading to conversion from the IP arm to IV arm in a significant proportion of patients. This is a serious consideration in this treatment modality. The rate of such a crossover varies from trial to trial, apparently depending on experience of a particular center with this type of chemotherapy. The most frequently reported reason for change of route of drug administration are complications associated with intra-abdominal application of cytostatics. These depend on type of catheter used or type of implanted intraperitoneal access port (usually Port-A-Cath, subsequently referred to as “port”).

Rate of termination of planned applications, rate of cessation of IP chemotherapy and rate of complications associated with intra-abdominal access, are presented in table 3.

Proportion of problems associated with abdominal access varies from 10% to 34%. Reported symptoms, including abdominal pain, bleeding, problems with catheter patency, were



Rys. 1. Krzywe przechodzenia z chemioterapii IP w IV w badaniu GOG 172 w kolejnych podaniach w grupie pierwotnie zakwalifikowanej do ramienia IP

Fig. 1. Conversion curves showing transition from IP to IV chemotherapy in GOG 172 trial at consecutive courses in the group of patients originally randomized to the IP arm

Kurs IP IP course	Pacjenci, którzy zaprzestali chemioterapii IP Patients discontinuing IP chemotherapy (%)	Pacjenci, którzy zaprzestali w kolejnym podaniu IP (%) Patients who discontinued at consecutive application of IP (%)	Pacjenci, którzy zaprzestali IP narastająco (%) Patients who discontinued IP increasingly (%)	Pacjenci, którzy otrzymali kurs IP Patients who received a course of IP	Pacjenci, którzy otrzymali kurs IP (%) Patients who received a course of IP (%)
Rezygnacja przed Withdrawal prior to institution of treatment	16	8%	8%		
1	38	18%	26%	189	92%
2	30	15%	41%	151	74%
3	14	7%	48%	121	59%
4	10	5%	53%	107	52%
5	11	5%	58%	97	47%
6				86	42%
Nieukończone 6 kursów IP Not completed 6 courses	119		58%		
Ukończone 6 kursów IP Completed 6 courses				86	42%

Tabela 5. Zaprzestanie chemioterapii IP w badaniu GOG 172 według Armstong i wsp.⁽³⁾ oraz Walkera i wsp.⁽²³⁾

Table 5. Discontinuation of IP chemotherapy in the GOG 172 trial according to Armstong et al.⁽³⁾ and Walker et al.⁽²³⁾

JAKOŚĆ ŻYCIA

Jakość życia oceniono jedynie w badaniu GOG 172 – za pomocą kilku kwestionariuszy oceny jakości życia⁽²⁴⁾. W trakcie leczenia (przed 4. podaniem) oraz bezpośrednio po jego zakończeniu (od 3 do 6 tygodni po ostatniej chemii) jakość życia była gorsza w grupie leczonej IP. W 12 miesięcy po zakończeniu chemioterapii w grupie leczonej za pomocą IP istotnie gorsze były nadal jedynie dolegliwości związane z neurotoksycznością. Pozostałe oceniane parametry uległy wyrównaniu.

analyzed in detail only by Gadducci et al.⁽²⁰⁾, Yen et al.⁽²¹⁾ and by Armstrong et al.⁽³⁾ (table 4).

A detailed analysis of patients who discontinued IP chemotherapy during consecutive courses, concerned only the GOG 172 trial and was only presented by Armstrong et al.⁽³⁾ and Walker et al.⁽²³⁾ (table 5). Crossover curves illustrating transition from IP arm to IV arm are presented in fig. 1.

Noteworthy is that 33% of patients discontinued IP due to complications associated with intra-abdominal access. This was caused by catheter infection (21 patients), catheter obstruction (10 patients), leakage of drug around the catheter (3 patients),

Autor (rok), kod badania lub kraj Author (year), study code, country		Leukopenia Leucopenia	Neutropenia Neutropenia	Trombocytopenia Thrombocytopenia	Anemia Anemia
Kirmani (1994) ⁽¹⁹⁾	IV IP	21% 19%	42% 42%	5% 0%	7% 3%
Alberts (1996), SWOG/GOG 104 ⁽⁴⁾	IV IP	50% 40%	69% 56%	9% 8%	25% 26%
Polyzos (1999), Grecja ⁽¹⁷⁾	IV IP	39% 11%	- -	22% 7%	- -
Gadducci (2000), GONO ⁽²⁰⁾	IV IP	19% 24%	- -	2% 0%	6% 9%
Markman (2001), GOG 114/SWOG ⁽⁵⁾	IV IP	62% 77%	- -	3% 49%	- -
Yen (2001), Tajwan ⁽²¹⁾	IV IP	33% 18%	- -	16% 13%	19% 13%
Armstrong (2006), GOG 172 ⁽³⁾	IV IP	64% 76%	- -	4% 12%	- -
Różnice istotne statystycznie pogrubiono (p<0,05). Statistically significant differences (p<0.05) marked in bold.					

Tabela 6. Objawy toksyczne w stopniu III/IV (hematologia)

Table 6. Grade III/IV hematologic toxicity

Autor (rok), kod badania lub kraj <i>Author (year), study code, country</i>		Infekcje <i>Infection</i>	Przewód pokarmowy <i>Gastrointestinal</i>	Zmęczenie <i>Tiredness</i>	Nerkowe i moczowo-płciowe <i>Kidney, genitourinary</i>	Neurotoksyczność <i>Neurotoxicity</i>	Zaburzenia metaboliczne <i>Metabolic disorders</i>	Ból <i>Pain</i>
Kirmani (1994) ⁽¹⁹⁾	IV IP	–	31% 19%	–	0% 6%	3% 8%	–	–
Alberts (1996), SWOG/GOG 104 ⁽⁴⁾	IV IP	–	–	–	–	25% 15%	–	2% 18%
Polyzos (1999), Grecja ⁽¹⁷⁾	IV IP	–	–	–	–	–	–	–
Gadducci (2000), GONO ⁽²⁰⁾	IV IP	–	–	–	0% 0%	0% 0%	–	–
Markman (2001), GOG 114/SWOG ⁽⁵⁾	IV IP	<2% <4%	17% 37%	<4% 1%	5% <2%	<9% 12%	<2% 10%	–
Yen (2001), Tajwan ⁽²¹⁾	IV IP	–	–	–	–	–	–	–
Armstrong (2006), GOG 172 ⁽³⁾	IV IP	6% 16%	24% 46%	4% 18%	2% 7%	9% 19%	7% 27%	1% 11%

Różnice istotne statystycznie pogrubiono (p≤0,05).
Statistically significant differences (p<0.05) marked in bold.

Tabela 7. Objawy toksyczne niehematologiczne w stopniu III/IV
Table 7. Grade III/IV non-hematologic toxicity

CZY CISPLATYNA MOŻE BYĆ ZASTĄPIONA PRZEZ KARBOPLATYNĘ, CZYLI DOŚWIADCZENIA JAPONSKIE

Trzy podstawowe badania GOG oparte są na cisplatinie jako leku stosowanym dootrzewnowo. Karboplatyna jako lek alternatywny została zastosowana w badaniu Polyzosa i wsp.⁽¹⁷⁾ Istnieje również duża grupa publikacji japońskich, w których stosowano karboplatynę. Niestety, nie były to badania randomizowane. Fujiwara i wsp. w 2003 roku⁽²⁵⁾ opublikowali wyniki leczenia pierwszorazowego raka jajnika u 165 kobiet w stopniach I-IV za pomocą karboplatyny stosowanej dootrzewnowo w monoterapii albo w kombinacji z cyklofosfamidem lub paklitaksem. Mediana przeżycia pacjentek z chorobą resztkową poniżej 2 cm wynosiła 51 miesięcy, a u pacjentek w III i IV stopniu klinicznym z małą lub znaczną chorobą resztkową – 24,5 miesiąca. Analizując różne parametry, w tym dawki karboplatyny, autorzy doszli do wniosku, że dawka karboplatyny w IP >400 mg/m² jest najkorzystniejszym czynnikiem prognostycznym.

Autorzy japońscy przedstawiają również dane wskazujące, że w przypadku karboplatyny IP jest po prostu inną drogą podania leku do krążenia systemowego z czasową wysoką koncentracją miejscową⁽²⁶⁾.

OBECNE ZALECENIA

Publikacja badania Armstrong i wsp.⁽³⁾ była podstawą do przyjęcia IP jako metody leczenia w USA w 2006 roku. Chemioterapia dootrzewnowa powinna być stosowana u pacjentek ze stadium III i IV według FIGO (stopień IV włącznie z płynem w opłucnej; przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych nie są przeciwwskazaniem do IP), u których stwierdzono chorobę resztkową <1 cm⁽²⁾.

problems with access to port (5 patients) and transvaginal leakage of drug (1 patient)⁽²³⁾.

The rate of hematologic toxicity reported in phase III trials is presented in table 6, while the remaining – in table 7 (significant differences are shown in bold type).

QUALITY OF LIFE

Quality of life (QOL) was assessed only by the GOG 172 trial, using several QOL-assessing questionnaires⁽²⁴⁾. During treatment (prior to 4th application) and directly upon its termination (3-6 weeks after the last chemotherapy), QOL turned out to be worse in the IP group. However, 12 months after termination of chemotherapy in the IP group, significantly worse scored only neurotoxicity-associated items. All other assessed parameters scored similar.

THE JAPANESE EXPERIENCE, OR CAN CISPLATIN BE REPLACED BY CARBOPLATIN?

Three pivotal GOG trials are based on cisplatin as IP-administered agent. Carboplatin, as an alternative drug, was used in the study by Polyzos et al.⁽¹⁷⁾ There are also many Japanese publications, where carboplatin was used as the primary agent. Unfortunately, these were not randomized trials. In 2003, Fujiwara et al.⁽²⁵⁾ published their results with first-line treatment of ovarian cancer in 165 women at FIGO stage I-IV using IP carboplatin either as monotherapy, or combined with cyclophosphamide or paclitaxel. Median survival of patients with residual disease of less than 2 cm was 51 months, while in patients at FIGO stages III and IV with small or significant residual disease – 24.5 months. Analysis of various parameters including carboplatin doses has led these authors to the conclusion that IP carboplatin dose over 400 mg/m² is the most favorable prognostic factor.

W oparciu o te badania Narodowy Instytut Raka (NCI) w Stanach Zjednoczonych w 2006 roku wydał kliniczne zalecenia stosowania IP u chorych po optymalnej cytoredukcji⁽²⁷⁾. Równolegle NCCN wprowadziła IP jako standard do preferowanych metod terapii (od 2006 roku na pozycję 3. wśród leków w leczeniu zaawansowanego raka jajnika), a od wersji 2009.V.1 jako postępowanie z wyboru w stopniach II-IV z wielkością pozostawionych resztek <1 cm⁽²⁸⁾.

IP według rekomendacji NCI oraz ESMO powinna być wykonywana w referencyjnych, doświadczonych ośrodkach^(2,29).

OMÓWIENIE

Trudno odpowiedzieć na pytanie, dlaczego już badanie Alberta i wsp.⁽⁴⁾ – jedyne wśród trzech dużych badań GOG, które było metodologicznie absolutnie poprawnie skonstruowane – nie zmieniło zasad leczenia. Porównano w nim te same leki w tych samych dawkach, oba ramiona różniły się jedynie drogą podania cisplatyny. Badanie Markmana i wsp.⁽⁵⁾ jest w swojej istocie badaniem sekwencyjnym – ramię eksperymentalne składało się z 8 podań – 2 kursów karboplatyny w wysokiej dawce (AUC 9), a następnie cisplatyny IP w dawce większej o 25 mg niż w ramieniu IV. Również badanie Armstrong i wsp.⁽³⁾ nie jest badaniem porównującym te same schematy różniące się jedynie drogą podania. Istotna jest różnica w dawce cisplatyny – podobnie jak w badaniu Markmana większa o 25 mg. Dodatkowo chore w ramieniu IP otrzymywały w 8. dobie paklitaksel w dawce 60 mg/m². Po publikacji wyników japońskiego badania NOVEL⁽³⁰⁾ z zastosowaniem paklitakselu w cotygodniowym wlewie można zastanawiać się, w jakim stopniu uzyskany efekt wydłużenia czasu przeżycia był związany z zastosowaniem wlewu paklitakselu w 8. dobie, czyli udziałem pacjentek z ramienia eksperymentalnego w badaniu *semi weekly paclitaxel*. Jest to istotne dla redukcji toksyczności przy świadomości, że leczenie cotygodniowe paklitakselem IV może dawać takie same utrzymywanie się stężenia cytostatyku jak leczenie IP przy mniejszej toksyczności miejscowej⁽³¹⁾.

Częściową odpowiedzią na pytanie, dlaczego badanie Alberta i wsp.⁽⁴⁾ nie zmieniło standardu, może być zbieżność dat z publikacją wyników badania GOG 111⁽³²⁾ z zastosowaniem paklitakselu. W nowej erze terapii opartej na platynie i paklitakselu badanie Alberta stało się ciekawostką medyczną. Powrócono do analizowania wyników tego badania 10 lat później w chwili publikacji badania Armstrong i wsp.⁽³⁾, od którego datuje się stosowanie IP w codziennej praktyce. Opublikowanie wyników tego badania wywołało również burzliwą dyskusję nad stosowaniem IP, często przekraczającą ramy akademickiej debaty.

Szeroko podnoszony problem toksyczności związanej z chemioterapią IP wydaje się wyolbrzymiony. Częstość tych objawów nie jest uniwersalna dla IP. Objawy toksyczne występują istotnie częściej jedynie w badaniu GOG 172⁽³⁾. W większości zgłoszonych powikłań w innych badaniach obserwuje się rzadsze objawy toksyczne w grupie IP. Dotyczy to zarówno powikłań hematologicznych^(4,17), jak i neurotoksyczności⁽⁴⁾. W badaniach, w których wykazano wyższą toksyczność IP, stosowano

Japanese authors present also other data suggesting that IP carboplatin represents in fact just another route of administering the drug to systemic circulation with temporary high local concentration⁽²⁶⁾.

CURRENT RECOMMENDATIONS

Publication of the study by Armstrong et al.⁽³⁾ was fundamental for the introduction of IP chemotherapy in the USA in 2006. IP chemotherapy is indicated in patients at FIGO stages III and IV (stage IV including hydrothorax; retroperitoneal lymph node metastases are not a contraindication for IP), with residual disease of less than 1 cm⁽²⁾.

Based on these studies, in 2006 the US National Cancer Institute issued clinical recommendation concerning the use of IP in patients after optimal cytoreduction⁽²⁷⁾. Concomitantly, NCCN introduced IP as a standard to preferred therapeutic modalities (since 2006 it is at the 3rd place among drugs implemented in the treatment of late-stage ovarian cancer) and since 2009 (v.1) – as treatment of choice in FIGO stages II-IV with residual tumor not exceeding 1 cm⁽²⁸⁾.

According to the NCI and ESMO recommendations, IP should be performed in reference centers, by experienced personnel^(2,29).

DISCUSSION

It is difficult to tell, why the study by Alberts et al.⁽⁴⁾ – the only one out of the 3 pivotal GOG trials which was methodologically rigorously correct – did not result in a change of therapeutic principles. It compared the same drugs at the same doses and both arms differed only by the route of administration of cisplatin. The study by Markman et al.⁽⁵⁾ is in fact a sequential study, where the intervention arm consisted in 8 applications (2 courses of high-dose carboplatin; AUC 9) followed by cisplatin IP at a dose higher by 25 mg than in the IV arm. Also the study by Armstrong et al.⁽³⁾ does not compare the same protocols differing only by route of administration. An important difference lies in the dose of cisplatin – like in the study by Markman higher by 25 mg. Furthermore, patients in the IP arm received on the 8th day paclitaxel at a dose of 60 mg/m². Upon publication of the Japanese NOVEL trial⁽³⁰⁾ using paclitaxel at a once-weekly infusion, one may wonder to what extent obtained effect of prolonged survival was associated with paclitaxel infusion on the 8th day, or participation of study arm in the “semi-weekly paclitaxel” study. This is a key issue for reduction of toxicity, in view of the fact that weekly intravenous applications of paclitaxel may provide the same serum level of cytostatic as intraperitoneal administration thereof, with much less pronounced local toxicity⁽³¹⁾.

Partial answer to the initial question may stem from chronological correlation with publication of outcomes of the GOG 111 trial⁽³²⁾ with paclitaxel. In the modern era of platinum- and paclitaxel-based therapies, the study by Alberts et al.⁽⁴⁾ became a medical curiosity. Analysis of results of this study was resumed 10 years later, only after publication of the Armstrong et al. study⁽³⁾, which marks the introduction of IP

zawsze istotnie większe dawki leków cytostaticznych – dotyczy to zarówno badania GOG 114, jak i GOG 172^(3,5).

Publikacja Armstrong i wsp.⁽³⁾ wywołała kontrowersję zwłaszcza w Europie. Szereg autorów⁽³³⁾ zgłosiło uwagi, które nadal są podtrzymywane. Dotyczyły one dwóch głównych zagadnień – samych wyników, które według Vergote i wsp.⁽³³⁾ nie dawały podstaw do uznania IP za leczenie skuteczniejsze, oraz toksyczności procedury.

Autorzy tacy jak Vergote i wsp.⁽³³⁾ uważają, że różnice w czasie całkowitego przeżycia są na granicy istotności statystycznej ($p=0,03$), a różnice w czasie wolnym od progresji nie są statystycznie istotne. Uważają, że za wydłużenie czasu przeżycia może być odpowiedzialne zastosowanie chemioterapii II rzutu, gdyż krzywe przeżyć ulegają zmianie w sposób statystycznie istotny dopiero po 15 miesiącach. Równocześnie czas przeżycia w grupie IV był niższy niż w podobnych badaniach randomizowanych przeprowadzonych na podobnych grupach pacjentów. Ponadto, co stanowi stały „żelazny” punkt dyskusji, jedynie 42% chorych ukończyło 6 kursów IP, a to oznacza, że ponad połowa chorych z grupy IP otrzymała leczenie IV. Podnoszono większą toksyczność oraz gorszą jakość życia w ramieniu IP. Co ciekawe, Vergote i wsp.⁽³³⁾ zauważają, że częstość wznów w badaniu Armstrong i wsp.⁽³⁾ w obrębie otrzewnej w porównaniu ze wznowami poza otrzewną nie różni się w sposób istotny pomiędzy grupą IP a IV.

Pomimo tych wątpliwości IP staje się standardem w wielu miejscach na świecie. W programach badawczych II rzutu wprowadza się „update’y do protokołu” umożliwiające włączanie chorych po tym typie leczenia do badań. Przekroczyliśmy już punkt krytyczny, czego wyrazem są zmiany na stronach NCCN⁽²⁸⁾. Niezależnie od interpretacji danych pacjenci z IP żyją dłużej. Istnieją również metody redukcji toksyczności lub powikłań. Dane z poprzednich lat wskazują, że w doświadczonych rękach 71% pacjentów może skończyć chemioterapię IP, otrzymując całość zaplanowanego leczenia⁽³⁴⁾, a zastąpienie cewników Tenckhoffa portami podskórnymi redukuje w sposób istotny powikłania związane z dostępem do jamy brzusznej⁽³⁵⁾.

Niestety, brak jest wsparcia przemysłu w badaniu nad IP. Stosowane leki nie są „sexy”. Nie rokurają wzrostu sprzedaży. Dlatego rozwój tej metody leczenia spoczywa na grupach badawczych, towarzystwach naukowych oraz instytucjach rządowych.

Kierunki nowych badań powinny dotyczyć szeregu zagadnień⁽¹¹⁾, takich jak:

- zastosowanie we wczesnych stopniach zaawansowania (brak jest obecnie badań u chorych w stopniu I, które wydają się „idealnym” kandydatem do IP);
- rodzaj cytostatyku:
 - dootrzewnowego: cisplatyna czy karboplatyna,
 - miejsce paclitakselu w leczeniu IP,
 - optymalna dawka,
 - moment rozpoczęcia chemioterapii,
 - kombinacja z cytostatykiem podawanym systemowo
 - jednorazowo lub *weekly*,
 - ilość podań;
- port – rodzaj stosowanego portu/czas jego założenia;
- redukcja toksyczności;

chemotherapy to everyday clinical practice. Publication of results of this study resulted in an equally vivid debate concerning the role of IP, frequently trespassing the confines of academic dispute.

Widely raised issue of IP-associated toxicity appears much exaggerated. The incidence of adverse effects is not consistently related to IP. Toxic symptoms appeared significantly more often only in the GOG 172 trial⁽³⁾. In other studies, the incidence of complications in the IP arm was actually lower, both concerning hematologic^(4,17) and neurological side effects⁽⁴⁾. In studies indicating higher toxicity of IP, significantly higher doses of cytostatics were consistently used, this being the case for both GOG 114 and GOG 172^(3,5).

The paper by Armstrong et al.⁽³⁾ initiated a vivid debate, mainly in Europe. Several authors⁽³³⁾ raised their objections, which are still maintained. These focused on two main topics: outcomes, which, according to Vergote et al.⁽³³⁾, did not justify considering IP as more effective, and toxicity of the procedure.

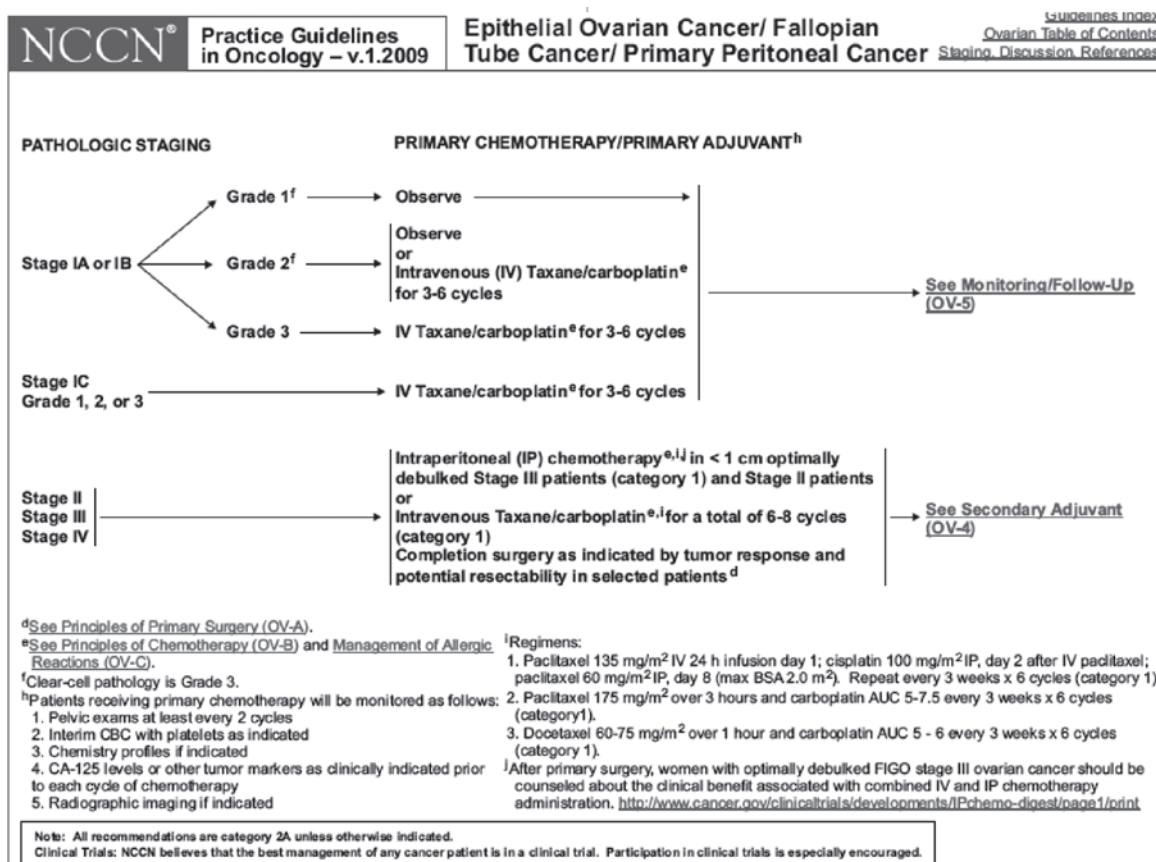
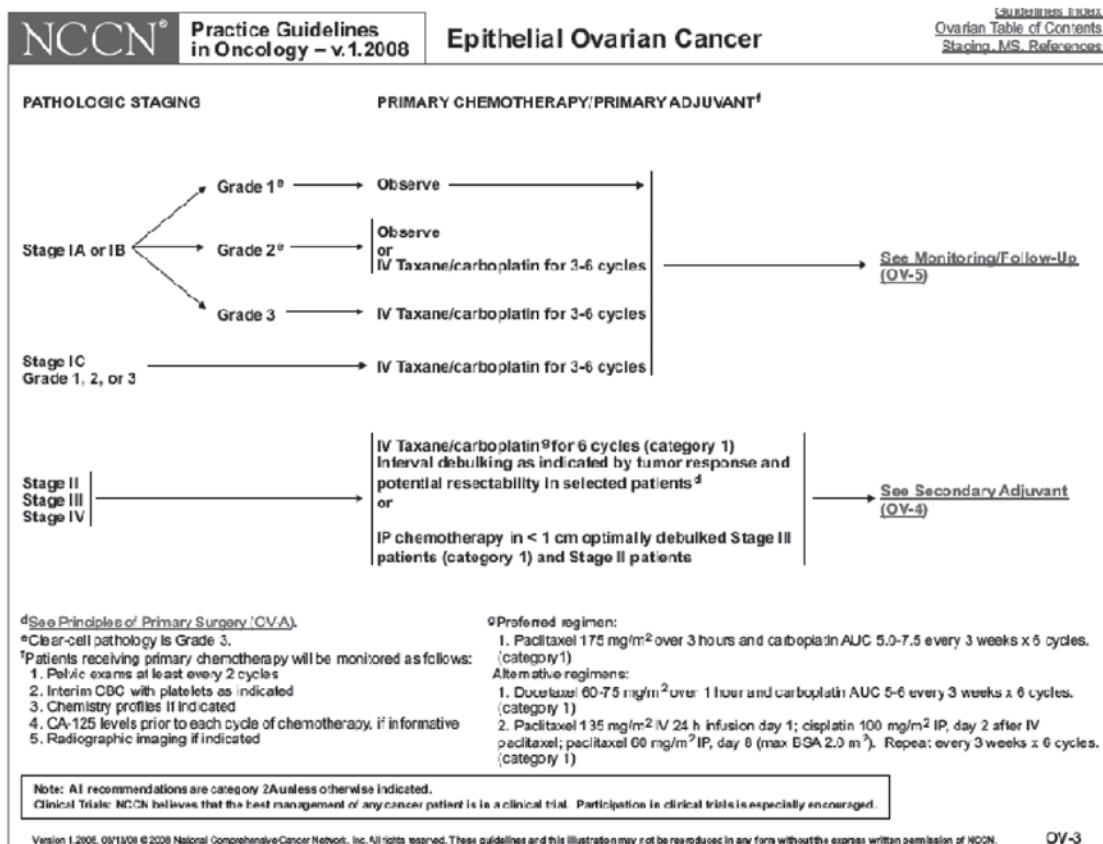
Authors like Vergote et al.⁽³³⁾ emphasize that differences in overall survival are just above the threshold of statistical significance ($p=0.03$), while differences in progression-free survival are not statistically significant. They believe that prolongation of survival may result from application of second-line chemotherapy, as survival curves change in a statistically significant way only after 15 months. At the same time, survival time in the IV arm was worse than in similar randomized studies including similar populations of patients. Furthermore, considering the issue which is a permanent matter of dispute, only 42% of patients completed 6 courses of IP, which means that over 50% of patients of the IP group received also IV treatment. Another raised issue is higher toxicity and worse quality of life in the IP arm. Interestingly, Vergote et al.⁽³³⁾ noticed that intra- and extraperitoneal recurrence rate in the Armstrong study⁽³⁾ does not differ between IP and IV arms.

In spite of these objections, IP becomes a standard therapeutic modality in many centers worldwide. Research programs assessing second-line treatment introduce “protocol updates”, enabling inclusion of patients who underwent this kind of treatment. We have overstepped a “point of no return”, which is evidenced by changes in the NCCN website⁽²⁸⁾. Independent of data interpretation, patients after IP live longer. There are also techniques to reduce toxicity and complication rates. Previous data indicate that in experienced hands 71% of the patients may complete IP chemotherapy protocols, receiving the entire planned treatment⁽³⁴⁾, while replacement of Tenckhoff catheters by subcutaneous ports significantly reduces complications associated with peritoneal access⁽³⁵⁾.

Unfortunately, the industry does not support IP studies. Drugs used in this setting are not “trendy” and do not promise sales success. Therefore, further development of this treatment option depends entirely on research groups, scientific societies and governmental agendas.

Future research may focus on the following issues⁽¹¹⁾:

- use of IP in early stage disease (to date there are no studies concerning patients at FIGO stage I, who appear ideal candidates for IP);



Rys. 2. Zalecenia NCCN
 Fig. 2. NCCN – Practice Guidelines in Oncology

- poprawa jakości życia;
- skuteczność leczenia zmian w węzłach chłonnych itd.

PODSUMOWANIE

Pamiętając o możliwościach i ryzyku związanym z chemioterapią IP, chcielibyśmy przywołać słowa autorów włoskich⁽⁸⁾, że pacjenci powinni być informowani o czasie przeżycia oraz o powikłaniach związanych zarówno z chemioterapią dootrzewnową, jak i systemową oraz o praktycznych informacjach dotyczących każdej z metod leczenia, aby mogli być włączeni w proces decyzyjny. Wierzymy, że pacjenci po poinformowaniu w sposób obiektywny będą wybierać jako chemioterapię IP, a tylko od naszego wysiłku podczas pierwotnego zabiegu operacyjnego będzie zależało, jak duża część chorych zakwalifikuje się do tego typu leczenia.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Jaaback K., Johnson N.: Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD005340.
2. Trimble E.L., Thompson S., Christian M.C., Minasian L.: Intraperitoneal chemotherapy for women with epithelial ovarian cancer. *Oncologist* 2008; 13: 403-409.
3. 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.
4. 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.
5. 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 Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1001-1007.
6. Weisberger A.S., Levine B., Storaasli J.P.: Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *JAMA* 1955; 159: 1704-1707.
7. Jones R.B., Myers C.E., Guarino A.M. i wsp.: High volume intraperitoneal chemotherapy ("belly bath") for ovarian cancer. *Pharmacologic basis and early results. Cancer Chemother. Pharmacol.* 1978; 1: 161-166.
8. Gadducci A., Conte P.F.: 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.
9. Markman M.: Intraperitoneal antineoplastic drug delivery; rationale and results. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 277-283.
10. Markman M.: Intraperitoneal chemotherapy. *Semin. Oncol.* 1991; 18: 248-254.
11. 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.
12. Dedrick R.L., Flessner M.F.: Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 89: 480-487.
13. Howell S.B.: Pharmacologic principles of intraperitoneal chemotherapy for the treatment of ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18: 20-25.
14. Markman M.: Strategies to examine new compounds for intraperitoneal use in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18 (supl. 1): 33-35.
15. Flessner M.F.: The role of extracellular matrix in transperitoneal transport of water and solutes. *Perit. Dial. Int.* 2001; 21 (supl. 3): S24-29.
16. Elferink F., van der Vijgh W.J., Klein I. i wsp.: Pharmacokinetics of carboplatin after intraperitoneal administration. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1988; 21: 57-60.
17. 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.
18. Zylberberg B., Ravina J.H., Salat-Baroux J. i wsp.: Polychemotherapy of ovarian cancer via combined intravenous and intraperitoneal routes. *Technic and preliminary results [Polychimiotherapie des cancers de l'ovaire par voie mixte intraveineuse et intraperitoneale. Technique et resultats preliminaires.]*. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1986; 15: 671-676.
19. 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.
20. Gadducci A., Carnino F., Chiara S. i wsp.: Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol. Oncol.* 2000; 7: 157-162.
21. Yen M.S., Juang C.M., Lai C.R. i wsp.: Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based

SUMMATION

Keeping in mind benefits and risks associated with IP chemotherapy and quoting Italian authors⁽⁸⁾, patients should be kept informed about expected survival and complications associated both with intraperitoneal and systemic chemotherapy, as well as about practical considerations concerning every available therapeutic modality, enabling them active participation in the decision-making process. We believe that informed patients will opt for IP chemotherapy. Our effort at primary surgical cytoreduction will be the only factor determining the proportion of patients qualifying for this type of treatment.

- chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001; 72: 55-60.
22. Friedlander – oral presentation Bangkok 2008 IGSC Meeting.
 23. 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.
 24. Wenzel L., Huang H.Q., Armstrong D.K. i wsp.: Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 437-443.
 25. Fujiwara K., Sekuragi N., Suzuki S. i wsp.: First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol. Oncol.* 2003; 90: 673-643.
 26. Miyagi Y., Fujiwara K., Fujiwara M. i wsp.: Intraperitoneal (IP) infusion is a pharmacologically more reasonable route for systemic chemotherapy of carboplatin. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after IP vs. IV infusion of carboplatin. A Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 591-596.
 27. Trimble E.L., Christian M.C.: National Cancer Institute – United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18 (supl. 1): 26-28.
 28. National Comprehensive Cancer Network: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf
 29. Aebi S., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group: Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 14-16.
 30. Isonishi S., Yasuda M., Takahashi F. i wsp.: Randomized phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin (c-TC) versus dose dense weekly paclitaxel and carboplatin (dd-TC) in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology NOVEL (New Ovarian ELaborate) ASCO 2008. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: A5506.
 31. Francis P., Rowinsky E., Schneider J. i wsp.: Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot Study. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2961-2967.
 32. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. i wsp.: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1-6.
 33. Vergote I., Amant F., Leunen K. i wsp.: Intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer: the con view. *Oncologist* 2008; 13: 410-414.
 34. 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.
 35. Makhija S., Leitao M., Sabbatini P. i wsp.: Complications associated with intraperitoneal chemotherapy catheters. *Gynecol. Oncol.* 2001; 81: 77-81.



Klinika Położnictwa i Chorób Kobiectych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu oraz Wydawnictwo Forum Sp. z o.o. mają zaszczyt zaprosić Państwa na konferencję pt.:
„KONTROWERSJE W POŁOŻNICTWIE I GINEKOLOGII”,
która odbędzie się w Warszawie w dniach 10-11 grudnia 2010 r.

Kierownik naukowy:

Prof. dr hab. n. med. Jacek Brązert
Prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska

Biuro organizacyjne:

Wydawnictwo FORUM Sp. z o.o.
ul. Polska 13, 60-595 Poznań
tel.: 61 66 55 832, faks: 61 66 55 888
e-mail: malgorzata.kubarek@e-forum.com.pl

Na konferencji będą poruszane następujące tematy:

- Poród przedwczesny
- Diagnostyka porodu przedwczesnego
- Postępowanie w niewydolności cieżniowo-szyjkowej
- Poród przed 30. tygodniem ciąży
- Aktualne problemy w postępowaniu w krwotokach poporodowych
- Abnormal Doppler – czy możemy zapobiegać powikłaniom w ciąży wysokiego ryzyka?
- Rola ultrasonografii 3D/4D w medycynie matczy-no- płodowej
- Współczesne leczenie zespołu TTTS
- Histeroskopia w ginekologii
- Badanie ultrasonograficzne u otyłej ciężarnej
- Diagnostyka raka szyjki macicy – problem, który istnieje
- Kontrowersje w leczeniu i szczepieniach po rozpoznaniu HPV
- Markery ultrasonograficzne w diagnostyce nowotworów jajnika
- Zaśniad groniasty
- Miejsce metforminy w leczeniu PCOS

Szczegóły konferencji znajdują się na stronie internetowej: www.forum-ginekologii.pl