

Intraperitoneal chemotherapy in the treatment of late-stage ovarian cancer

Chemioterapia dootrzewnowa w zaawansowanym raku jajnika

Брюшная химиотерапия при прогрессирующем раке яичника

Białostockie Centrum Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej. Ordynator: dr n. med. Janusz Poznański
Correspondence to: Lek. med. Mirosława Demska, Białostockie Centrum Onkologii, Oddział Ginekologii Onkologicznej,
ul. Ogrodowa 12, Białystok 15-027, tel. 085 664 67 32
Source of financing: Department own sources

Summary

Ovarian cancer is worldwide the leading cause of mortality in women with genital tract malignancy. Over one-half of patients are diagnosed with their ovarian cancer in the 3rd and 4th clinical stage. Currently, the standard protocol of management consists in surgery aiming at obtaining histological diagnosis, determination of clinical stage and cytoreduction followed by chemotherapy. At present, generally accepted chemotherapy protocol includes paclitaxel and platinum derivatives (6 courses 3 weeks apart). Unfortunately, the outcome of this therapy is far from satisfactory and only about 20% of women with late-stage ovarian cancer survive over 5 years. Studies are underway aiming at improvement of the patients' survival rate. Promising results are associated with intraperitoneal chemotherapy, which may be implemented as first-line treatment, consolidation of remission or salvage treatment. This modality may be an attractive alternative, because it by-passes peritoneal barrier, overcomes resistance of cancer cells, results in less systemic toxicity, increases exposure of tumour to high concentration of cytostatics. The newest GOG172 trial confirmed a 21.6% mean reduction of death risk. This study enabled to define a group of patients who may benefit most of intraperitoneal chemotherapy. These are patients in the 3rd clinical stage, after optimal surgical cytoreduction, with minimal residual disease. At present, great hopes are associated with the protocol including intraperitoneal cisplatin (100 mg/m²) and taxanes administered intravenously only or intravenously and intraperitoneally.

Key words: advanced ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, conventional intravenous chemotherapy, GOG172 trial, first-line chemotherapy

Streszczenie

Rak jajnika jest na świecie główną przyczyną śmierci kobiet z powodu nowotworów narządu rodowego. U ponad połowy chorych nowotwór jajników jest rozpoznany w III^o i IV^o zaawansowania. Obecnie standardowe postępowanie obejmuje zabieg operacyjny, mający na celu uzyskanie diagnozy histopatologicznej, ocenę stopnia klinicznego zaawansowania, cytoredukcję, a następnie chemioterapię. Aktualnie powszechnie akceptowanym schematem chemioterapii jest paklitaksel i pochodne platyny (6 kursów co trzy tygodnie). Niestety rezultaty tej terapii są dalekie od oczekiwanych i tylko około 20% kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika przeżywa 5 lat. Prowadzone są badania, których celem jest poprawa przeżywalności chorych. Obiecująca wydaje się być chemioterapia dootrzewnowa, która może być zastosowana jako terapia pierwszej linii, konsolidacyjna lub ratunkowa. Terapia ta może być atrakcyjnym sposobem leczenia, ponieważ pomija barierę otrzewnową, przełamuje oporność komórki nowotworowej, daje mniejszą toksyczność układową oraz większą ekspozycję guza na wysokie stężenie cytostatyków. Najnowsze badanie GOG172 potwierdziło średnie zmniejszenie ryzyka zgonu o 21,6%. Badanie to wyodrębniło grupę chorych, które mogą osiągnąć największą korzyść z chemioterapii dootrzewnowej. Są to pacjentki z nowotworem w III^o zaawansowania, po optymalnym zabiegu cytoredukcyjnym, z minimalną chorobą resztkową. Obecnie za budzący nadzieję uważa się schemat zawierający IP cisplatynę 100 mg/m² i taksany podawane tylko IV lub IV i IP.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak jajnika, chemioterapia dootrzewnowa IP, chemioterapia konwencjonalna IV, badanie GOG172, chemioterapia pierwszej linii

Содержание

Рак яичника в мировой медицинской практике считается главной причиной смерти женщин в связи с новообразованиями в детородном органе. У более чем половины больных новообразования в яичниках обнаруживаются в третьей и четвертой стадии развития. В настоящее время стандартное поведение предусматривает операцию, цель которой состоит в том, чтобы получить гистопатологический диагноз, оценку степени клинического развития, циторедукцию, а потом применение химиотерапии. Актуально повсеместно одобряемой схемой химиотерапии является паклитаксел и производные платины (шесть курсов с интервалом в три недели). К сожалению, результаты рассматриваемой терапии далеки от ожидаемых и только около 20% женщин страдающих прогрессирующим раком яичника живет больше чем пять лет. Одновременно проводятся исследования, цель которых состоит в том, чтобы увеличить период жизни больных. Много обещающей кажется брюшинная химиотерапия, которая может применяться в качестве первоочередной терапии, консолидирующей или спасательной. Такая терапия может быть интересным способом лечения, так как пропускает брюшной барьер, преодолевает резистенцию клетки новообразования, создает уменьшенную системную токсичность и большую выразительность опухоли при высокой концентрации цитостатиков. Новейшее исследование ГОГ172 подтвердило среднее уменьшение риска смертности на 21,6%. Указанное исследование выделило группу больных, которые могут получить самую большую пользу после применения брюшной химиотерапии. Это пациентки страдающие новообразованиями в третьей степени развития, после оптимальной циторедукционной операции, с минимальной остаточной болезнью. В настоящее время обнадеживающей считается схема включающая IP дисплатины 100 мг/м² и таксина применяемые только IV или IV и IP.

Ключевые слова: прогрессирующий рак яичника, химиотерапия брюшины IP, химиотерапия обыкновенная IV, исследование ГОГ172, химиотерапия первоочередная

In patients with far-advanced epithelial ovarian cancer, standard management consists in cytoreductive surgery with no residual tumour left, followed by 6 courses of chemotherapy based on a combination of paclitaxel (175 mg/m²) administered as a 3-hours' infusion and carboplatin AUC 5-7.5. Unfortunately, the outcomes of this treatment protocol are far from what might be expected. Time to progression (progression-free survival) is 15-18 months and mean overall survival does not exceed 36 months. In theory, there are several ways to improve on these results of treatment of ovarian cancer. Therefore, the research focuses on novel therapeutic techniques, i.e.:

1. cytotoxic and non-cytotoxic drugs;
 2. mega-dose chemotherapy;
 3. intraperitoneal chemotherapy;
 4. different variants of dosage and frequency of administration;
 5. cytostatics other than taxanes and platinum derivatives.
- The idea of intraperitoneal administration of antineoplastic drugs is not new. The first to propose such a conception was Green and first reports thereof date back to 1959. In the 50s, intraperitoneal chemotherapy (IPCT) was used mainly to obtain fibrosis of neoplastic lesions. At that time, highly concentrated antineoplastic agents were administered in a small volume of solvent in order to treat tumour-associated ascites. Since the 70s, IPCT was administered with higher volumes of solvent, so as to enable penetration of drugs to all possible neoplastic foci within the peritoneal cavity⁽¹⁾.

In patients with epithelial ovarian cancer, IPCT is theoretically an attractive alternative, considering biology

Standardowe postępowanie u chorych z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika obejmuje operację cytoredukcyjną, w czasie której nie pozostawia się zmian resztkowych, a następnie 6 kursów chemioterapii opartych na kombinacji paklitakselu 175 mg/m² we wlewie trzygodzinnym i karboplatyny AUC 5-7,5. Niestety rezultaty tej terapii są dalekie od oczekiwanych. Czas do progresji wynosi 15-18 miesięcy, a średni całkowity czas przeżycia nie przekracza 36 miesięcy. Teoretycznie istnieje wiele sposobów poprawy tych wyników, dlatego też poszukiwania koncentrują się na nowych technikach leczenia, tj.:

1. cytotoksycznych i niecytotoksycznych lekach;
 2. chemioterapii wysoko dawkowanej;
 3. chemioterapii dootrzewnowej;
 4. różnych wariantach dawek i częstości podawania chemioterapii;
 5. alternatywnych dla taksanów i platyny cytostatykach.
- Koncepcja podawania leków przeciwnowotworowych dootrzewnowo nie jest nowa. Jej prekursorem był Green i pierwsze doniesienia na jej temat pochodzą z 1959 roku. W latach 50. chemioterapia dootrzewnowa (IPChT) była używana głównie do zwłóknienia zmian nowotworowych. W tym czasie wysoko skoncentrowane czynniki przeciwnowotworowe były podawane w małej objętości w celu leczenia nowotworowopochodnego wodobrzusza. Od lat 70. IPChT zaczęto aplikować w dużych objętościach, by leki mogły dotrzeć do wszystkich możliwych ognisk choroby w jamie otrzewnowej⁽¹⁾. Teoretycznie IPChT jest dla chorych z nabłonkowym rakiem jajnika atrakcyjnym sposobem leczenia, jeśli bierze się pod uwagę: biologię choroby, fizjologiczny i anato-

of the disease, physiological and anatomical features of peritoneal cavity and pharmacological advantage of intraperitoneal vs. intravenous administration of several cytostatic agents⁽²⁻⁵⁾. Theoretical superiority of this method may be due to the fact, that highly concentrated drugs may penetrate small tumour foci and overcome drug-resistance of tumour cells. It is also possible, that prolonged time of exposure to drug molecules may enhance the activity of particular classes of agents. Systemic toxicity of drugs may be reduced, thus improving general tolerance of treatment. A disadvantage of IPCT is its ability to penetrate the tumour down to 1 mm deep and uneven distribution of drug.

Patients well-suited for IPCT are those at an early clinical stage of disease (FIGO IA/IB G2 and G3), all histological grades of tumour (IC and IIA), patients with late-stage disease (FIGO IIB to IIIC). In all these cases, IPCT may be implemented as:

- adjuvant therapy after optimal cytoreductive **surgery**;
- consolidation after optimal response to induction chemotherapy;
- salvage chemotherapy.

It appears that IPCT is most beneficial in patients with minimal residual disease and those with macroscopic residual disease (lesions not exceeding 0.5-1 cm)⁽⁶⁾.

An advantage of IPCT over conventional intravenous administration consists in:

1. by-passing peritoneal barrier;
2. overcoming of tumour cell resistance to cytostatic agents;
3. higher concentration of cytostatics in peritoneal cavity and their lower blood level, resulting in a decreased systemic toxicity;
4. increased and prolonged exposure of tumour tissue to cytostatics;
5. direct absorption of cytostatics by tumour tissue;
6. possible detoxication by placement of peritoneal drainage;
7. direct exposure of tumour to high levels of cytostatic agents with concomitant limited systemic exposure⁽⁷⁾.

THEORETICAL BASES OF INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY

IPCT may be conceptualized as a model composed of three compartments. A drug is administered to the first compartment, i.e. peritoneal cavity, where the tumour is located. Upon absorption by bloodstream, the drug passes to the second compartment and is distributed to all tissues, which are in contact with the bloodstream, i.e. the third compartment. The advantage of administering drugs directly to peritoneal cavity (first compartment) may be presented as the AUC (area under curve) coefficient of peritoneal cavity volume vs. circulating blood volume. Upon intraperitoneal administration, drug concentration decreases gradually due to its penetra-

miczny charakter jamy otrzewnowej oraz farmakologiczną przewagę wielu cytostatyków podawanych dootrzewnowo w stosunku do ich dożylniej aplikacji⁽²⁻⁵⁾. Wyższość tej metody może polegać na tym, że wysoka miejscowa koncentracja leku pozwala na penetrację do małych ognisk choroby i przełamywanie oporności komórek na leki. Możliwe jest też, że przedłużony czas ekspozycji na cząsteczkę może wzmocnić aktywność określonych klas preparatów. Ogólna toksyczność może być mniejsza, co powinno zwiększyć tolerancję na leczenie. Wadą chemioterapii dootrzewnowej jest przenikanie w głąb guza jedynie do głębokości jednego milimetra, a także nierównomierna dystrybucja leku.

Odpowiednimi pacjentkami do stosowania chemioterapii dootrzewnowej są chore we wczesnym stopniu klinicznym wg Figo IA/IB G2 i G3, we wszystkich stopniach histopatologicznego zaawansowania (IC i IIA) i chore z zaawansowaną chorobą (IIB do IIIC). W tych przypadkach może być zastosowana chemioterapia dootrzewnowa jako:

- terapia uzupełniająca po optymalnym zabiegu **chirurgicznym**;
- konsolidacja po optymalnej odpowiedzi na chemioterapię indukcyjną;
- terapia ratująca.

Wydaje się, że największą korzyść z chemioterapii dootrzewnowej uzyskują pacjentki z niewielkimi zmianami resztkowymi lub z makroskopową chorobą resztkową (wielkość zmiany $\leq 0,5-1\text{cm}$)⁽⁶⁾.

Przewagę chemioterapii dootrzewnowej nad konwencjonalnym podawaniem dożylnym leku osiąga się dzięki:

1. pominięciu bariery otrzewnowej;
2. przełamywaniu oporności komórek nowotworowych na leki;
3. wyższemu stężeniu cytostatyków w jamie otrzewnowej i zmniejszeniu stężenia w surowicy krwi, co zapewnia mniejszą toksyczność układową;
4. zwiększeniu i przedłużeniu ekspozycji cytostatyku na tkankę nowotworową;
5. bezpośredniej absorpcji cytostatyku przez tkankę nowotworową;
6. możliwości działania odtruwającego przez założenie cewnika dootrzewnowego;
7. bezpośredniej ekspozycji guza na wysokie stężenie cytostatyków, przy jednoczesnej ograniczonej ekspozycji układowej⁽⁷⁾.

TEORETYCZNE PODSTAWY CHEMIOTERAPII DOOTRZEWNOWEJ

Chemioterapię dootrzewnową możemy opisać jako model składający się z trzech przestrzeni. Lek podawany jest do przestrzeni pierwszej, tj. jamy otrzewnowej, w której znajduje się nowotwór. Z niej, po wchłonięciu przez krwiobieg, przechodzi do przestrzeni drugiej, skąd rozprowadzany jest do wszystkich tkanek, które mają kontakt z krwiobiegiem, czyli do przestrzeni trzeciej.

tion to systemic circulation, adjacent tissues, metabolism and excretion.

IPCT requires:

- modified Tenckhoff-type catheters for prolonged dialysis;
- catheters with subcutaneous ports e.g. Porth-a-cath peritoneal system 200 (Porth-A-C);
- Omega-type catheters;
- disposable needles e.g. Veressa or Vascular Access Port.

In general opinion, formation of a fibrinous sheath around catheter and its penetration through perfusion slots is the most common mechanism compromising desirable distribution of drug, thus contributing to a decreased effectiveness of treatment. Therefore, important features of catheters from theoretical viewpoint include: length, internal diameter, length of slotted catheter segment, as well as number and dimensions of perfusion slots.

Most common early complications associated with implantation of Tenckhoff catheters include: laceration of small or large bowel (perforation), profuse bleeding, mechanical ileus and oozing of cytostatic agent out of abdominal cavity along the catheter through its channel in the abdominal wall. These complications do not occur, if catheters with subcutaneous port are used. The only complication described is leakiness of the whole system and oozing of cytostatic at administration. Aiming at reducing complication rate, some centres use disposable needles (e.g. Veressa) or lumbar puncture needles. Late complication associated with catheter placement is infection within skin and subcutaneous tissue. This is most prominent at the external orifice of channel penetrating abdominal wall. This kind of infection is associated with the use of Tenckhoff catheters. It does not occur, when catheters with subcutaneous port are used. A dangerous complication is also oozing of cytostatics into abdominal wall tissues from a leaky system. Catheters with subcutaneous port are better tolerated by patients and are much more comfortable for nursing staff. One of problems encountered in IPCT patients with a history of multiple surgical procedures are intra-abdominal adhesions. A consequence thereof is uneven distribution of cytostatics in peritoneal cavity. This may lead to severe abdominal pain, incorrect drug distribution and difficult evacuation of fluid from peritoneal cavity. There are also complications and toxic symptoms associated with intraperitoneal administration of cytostatics. Reports of bacterial infection of peritoneum may be encountered too. Another problem is "chemical peritonitis", which may result from administration of doxorubicin, 5-fluorouracil and methotrexate. Severity of side-effects and their type depend on doses and kind of cytostatic agent, e.g. cisplatin may induce severe nausea and vomiting, moderate polyneuropathy and toxic kidney damage. Doxorubicin may cause severe abdominal pain, moderate thrombocyto-

Przewaga działania leku podanego bezpośrednio do jamy otrzewnej (przestrzeń pierwsza) przedstawia się jako współczynnik AUC – jamy otrzewnej do przestrzeni krwioobiegu. W jamie otrzewnej stężenie leku ulega stopniowemu zmniejszeniu z powodu jego przenikania do krążenia dużego, przenoszenia do innych tkanek i metabolizowania lub wydalania z organizmu.

Do podawania IPCh używa się:

- zmodyfikowanych cewników do przewlekłych dializ typu Tenckhoffa;
- cewnika z podskórnym wlotem Porth-a-cath peritoneal system 200 (Porth-A-C);
- cewników Omega;
- jednorazowych igieł Veressa lub Vascular Access Port.

Uważa się, że tworzenie otoczki włóknikowej (wokół cewnika) oraz wnikanie jej przez otwory perfuzyjne jest najczęstszym mechanizmem utrudniającym pożądaną dystrybucję leku, co zmniejsza skuteczność leczenia. Zatem ważnymi właściwościami cewników z teoretycznego punktu widzenia są: długość, średnica wewnętrzna, odcinek cewnika z otworami, ich liczba, wymiary otworów perfuzyjnych.

Najczęstszymi powikłaniami wczesnymi związanymi z wszczęciem cewników Tenckhoffa są uszkodzenia jelita cienkiego lub grubego (perforacja), obfite krwawienie, mechaniczna niedrożność jelit, wyciek cytostatyku z jamy brzusznej między cewnikiem a jego kanałem w powłokach brzusznych. Nie występują one przy stosowaniu cewników z podskórnym wlotem. Jedynym powikłaniem w tym przypadku jest nieszczelność układu i wyciek cytostatyku w czasie jego podawania. W celu uniknięcia komplikacji niektóre ośrodki stosują też igły jednorazowe, np. Veressa, lub igły do punkcji lędźwiowej. Późnym powikłaniem związanym z wszczęciem cewników są zakażenia w obrębie tkanki podskórnej i skóry. Są one nasilone głównie u wylotu kanału na zewnątrz powłok brzusznych. Ten typ zakażenia wiąże się ze stosowaniem cewników Tenckhoffa. Nie występuje ono w przypadku użycia cewnika z podskórnym wlotem. Groźną komplikacją jest również przeciek cytostatyku z nieszczelnego układu do powłok jamy brzusznej. Lepiej tolerowanym przez chore i wygodniejszym w obsłudze dla personelu jest cewnik z podskórnym wlotem. Jednym z problemów, które występują u pacjentek leczonych IPCh, a wcześniej wielokrotnie operowanych, są zrosty, które powodują, że cytostatyk nierównomiernie rozprzestrzenia się w jamie brzusznej. Jest to przyczyna silnych dolegliwości bólowych, nieprawidłowej dystrybucji leków i trudności z upuszczeniem płynu z jamy otrzewnowej. Występują też powikłania i objawy toksyczne związane ze stosowaniem cytostatyków dootrzewnowo. Istnieją doniesienia o bakteryjnych zakażeniach otrzewnej. Innym problemem jest „chemiczne” zapalenie otrzewnej, które występuje przy stosowaniu doksorubicyny, 5-fluorouracylu i metotreksatu. Nasilenie objawów ubocznych i ich rodzaj uzależniony jest od

and leukopenia. Paclitaxel may cause moderate abdominal pain and leuko- and thrombocytopenia⁽⁷⁾.

INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY AS FIRST-LINE TREATMENT

In the last decade seven randomized trials have been performed, assessing IPCT as first-line treatment⁽⁸⁻¹⁴⁾. They compared conventional intravenous chemotherapy with combined intravenous/intraperitoneal. In all these trials, chemotherapy was administered after initial surgical procedure. Three large trials have been performed in the USA by the Gynaecologic Oncology Group (GOG) alone or in collaboration with the Southwest Oncology Group (SWOG) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). There were also four smaller trials.

As shown in table 1, definition of optimal disease has been modified from borderline dimension of tumour

dawki i rodzaju cytostatyku, np. cisplatyna powoduje silne nudności i wymioty, umiarkowaną polineuropatię i toksyczne uszkodzenie nerek; doksorubicyna – silne bóle brzucha, umiarkowaną trombo- i leukopenię; paklitaksel jest przyczyną bólu brzucha o średnim nasileniu oraz leuko- i trombocytopenii⁽⁷⁾.

CHEMIOTERAPIA DOOTRZEWNOWA W PIERWSZEJ LINII

W ciągu ostatnich 10 lat przeprowadzono siedem randomizowanych badań, oceniających IPChT jako leczenie I rzutu⁽⁸⁻¹⁴⁾. Porównywały one chemioterapię konwencjonalną dożylną z łączoną IV/IP. We wszystkich tych badaniach chemioterapię podawano po pierwotnym zabiegu operacyjnym. Trzy duże badania były przeprowadzone w USA przez Gynaecologic Oncology Group (GOG), samodzielnie lub wspólnie z SWOG (Southwest Oncology Group) i ECOG. Cztery badania były mniejsze.

Trial <i>Badanie</i>	Reference <i>Pozytcje piśmiennictwa</i>	Number of patients <i>Liczba pacjentów</i>	Control arm (doses in mg/m ²) <i>Ramię kontrolne (dawka w mg/m²)</i>	Experimental arm (doses in mg/m ²) <i>Ramię eksperymentalne (dawka w mg/m²)</i>	Clinical stage <i>Stopień zaawansowania</i>
Kirmani et al. <i>Kirmani i wsp.</i>	8	62	P100/CTX600 both IV <i>P100/CTX600 oba IV</i>	P200/VP16350 both IP <i>P200/VP16350 oba IP</i>	II-IV mixed <i>II-IV mieszane</i>
Alberts et al. <i>Alberts i wsp.</i>	9	546	P100/CTX600 both IV <i>P100/CTX600 oba IV</i>	P100/CTX600 P IP/CTX IV	III≤2 cm
Polyzos et al. <i>Polyzos i wsp.</i>	10	90	C350/CTX600 both IV <i>C350/CTX600 oba IV</i>	C350/CTX600 C IP/CTX IV	III≤ or >2 cm <i>III≤ lub > 2 cm</i>
Gadducci et al. <i>Gadducci i wsp.</i>	11	113	P50/CTX600/E60 all IV <i>P50/CTX600/E60 wszystko IV</i>	P50/CTX600/E60 P IP/CTX & E IV <i>P50/CTX600/E60 P IP/CTX i E IV</i>	II-IV<2 cm
Markman et al. <i>Markman i wsp.</i>	12	462	P75/T135 (24h) both IV <i>P75/T135 (24h) oba IV</i>	C (AUC9) x 2, then P100/T135 (24h) P IP/T IV <i>C (AUC9) x 2, potem P100/T135 (24h) P IP/T IV</i>	III≤1 cm
Yen et al. <i>Yen i wsp.</i>	13	118	P50/CTX500/D50 all IV <i>P50/CTX500/D50 wszystko IV</i>	P100/CTX500/D50 P IP/CTX & D* IV <i>P100/CTX500/D50 P IP/CTX i D* IV</i>	III≤1 cm
Armstrong et al. <i>Armstrong i wsp.</i>	14	415	P75/T135 (24h) both IV <i>P75/T135 (24h) oba IV</i>	P100/T135 (24h) i T60 (on day 8) P IP/ T IV/T60 IP <i>P100/T135 (24h) i T60 (w 8. dniu) P IP/T IV/T60 IP</i>	III≤1 cm

P = cisplatin; C = carboplatin; CTX = cyclophosphamide; T = paclitaxel; D = doxorubicin; D* = doxorubicin or epirubicin; IV = intravenous; IP = intraperitoneal; AUC = area under curve
P = cisplatyna; C = karboplatyna; CTX = cyklofosfamid; T = paklitaksel; D = doksorubicyna; D* = doksorubicyna lub epirubicyna; IV = dożylnie; IP = dootrzewnowo;
AUC = pole pod krzywą

Table 1. Randomized trials comparing IV chemotherapy with combined IV/IP chemotherapy as first-line treatment of ovarian cancer

Tabela 1. Badania randomizowane porównujące chemioterapię IV z IV/IP w pierwszej linii leczenia raka jajnika

residue “no more than 2 cm” to “no more than 1 cm”. In the reports, the hazard ratio coefficient for progression and death was reduced in the IPCT group, with the exception of the Taiwanese trial. Furthermore, in two small trials there was no survival benefit, but both these trials inclusion criteria of recruiting patients with small residual disease only were not strictly observed^(8,10). Median survival times are presented in tables 2 and 3.

The first report on beneficial effect of IPCT on survival dates back to 1996. Since June 1986 and July 1992, 654 patients were randomized to the following protocols: CTX 600 mg/m² IV + cisplatin 100 mg/m² or CTX 600 mg/m² IV + cisplatin 100 mg/m² IP. Scheduled were 6 applications 3 weeks apart. Patients receiving IPCT experienced improved survival, lower incidence of severe leuko- and granulocytopenia, less hair loss and isolated cases of neurotoxicity⁽⁹⁾. In both arms of the trial, the same proportion of patients (58%) completed 6 courses of therapy. Nevertheless, results of this trial have been questioned as none of the arms included modern cytostatics (e.g. paclitaxel)⁽¹⁵⁾.

The second large-scale American trial was more complex. It assessed potential advantage of combination IPCT. In the control arm, patients received 6 cycles of paclitaxel 135 mg/m²/24 h IV + cisplatin 75 mg/m² IV. Experimental arm included 2 first cycles of carboplatin AUC 9, followed by 6 cycles of paclitaxel 135 mg/m²/24 h IV + cisplatin 100 mg/m² IP⁽¹²⁾. This study showed a significant increase of progression-free survival, while significance of improvement of overall survival was borderline (p=0.05). In the experimental arm, neutropenia, thrombocytopenia, gastrointestinal disturbances and metabolic toxicity were more pronounced. Only 185 patients received at most 2 cycles of IPCT. Data of a recent American trial indicate, that while more complicated than conventional therapy, IPCT does improve survival of 3rd clinical stage patients after optimal surgery.

Jak widać w tabeli 1 definicja choroby optymalnej w tym czasie uległa zmianie z wielkości granicznej pozostawionego guza nie większej niż 2 cm do nie większej niż 1 cm. W raportach współczynnik ryzyka *hazard ratio* dla progresji i śmierci był zredukowany przy IPChT, z wyjątkiem badania z Tajwanu. Ponadto w dwóch małych badaniach nie wykazano korzyści w przeżyciu, ale w obu tych próbach nie była rygorystycznie przestrzegana rekrutacja chorych z małą chorobą resztkową^(8,10). Mediana przeżycia przedstawiona jest w tabelach 2 i 3.

Pierwszy raport o korzystnym wpływie IPChT na przeżycie pochodzi z 1996 r. Między czerwcem 1986 a lipcem 1992 roku 654 chore były randomizowane do następujących schematów: CTX 600 mg/m² IV + cisplatyna 100 mg/m² lub CTX 600 mg/m² IV + cisplatyna 100 mg/m² IP. Zaplanowano 6 podań co 3 tygodnie. U pacjentek leczonych IPChT stwierdzono znaczną poprawę przeżyć, rzadziej występującą ciężką leuko- i granulocytopenię, mniejszą utratę włosów i nieliczne objawy neurotoksyczne⁽⁹⁾. W obu ramionach badania ten sam procent chorych (58%) ukończył sześć kursów leczenia. Niemniej rezultaty tego badania były kwestionowane, ponieważ żadne z ramion nie zawierało nowoczesnych cytostatyków, np. takich jak paklitaksel⁽¹⁵⁾.

Drugie duże amerykańskie badanie było bardziej skomplikowane. Oceniano w nim potencjalną przewagę złożonej IPChT. W ramieniu kontrolnym podano 6 cykli: paklitaksel 135 mg/m²/24 h IV z cisplatyną 75 mg/m² IV. W ramieniu eksperymentalnym 2 pierwsze cykle z karboplatiną AUC 9, a następnie 6 cykli paklitakselu 135 mg/m²/24 h IV z cisplatyną 100 mg/m² dootrzewnowo IP⁽¹²⁾. Badanie to wykazało znaczne wydłużenie czasu wolnego do progresji (PFS), natomiast polepszenie całkowitego przeżycia OS było granicznie statystycznie znamienne (p=0,05). W ramieniu eksperymentalnym neutropenie, trombocytopenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i toksyczność metaboliczna były

Authors <i>Badacze</i>	Number of patients <i>Liczba pacjentów</i>	Progression-free survival (months) <i>Czas wolny do progresji (miesiące)</i>		Reference <i>Pozycje piśmiennictwa</i>
		Control arm <i>ramię kontrolne</i>	Experimental arm <i>ramię eksperymentalne</i>	
Alberts et. al.	546	ND	ND	9
Polyzos et. al.	90	19	18	10
Gadducci et. al.	113	25	42	11
Markman et. al.	462	22	28*	12
Yen et. al.	118	ND	ND	13
Armstrong et. al.	415	18	24**	14

* p=0.01; ** p=0.05; ND=no data/brak danych

Table 2. Median of progression-free survival in randomized trials comparing intravenous chemotherapy vs. combined intravenous/intraperitoneal chemotherapy as first-line treatment of ovarian cancer

Tabela 2. Mediana czasu wolnego do progresji dla badań randomizowanych porównujących chemioterapię dożylną z chemioterapią łączoną IV/IP w pierwszej linii leczenia raka jajnika

The GOG172 trial enrolled patients with FIGO stage III ovarian cancer or with primary peritoneal cancer and residual disease of less than 1 cm. They received paclitaxel 135 mg/m²/24 h IV followed by cisplatin 75 mg/m² IV on the day 2 (control arm) or paclitaxel 135 mg/m²/24 h IV and cisplatin 100 mg/m² IP on the day 2 and paclitaxel 60 mg/m² IP on the day 8 (experimental arm). Scheduled were 6 applications 3 weeks apart⁽¹⁴⁾. In the GOG172 study mean overall survival improved by 15.9 months. It also proved, that implementation of IPCT improved recurrence-free survival from 18.3 months to 23.8 months (p=0.05). Scheduled protocol was completed by 42% of patients in the IV/IP arm. The GOG172 trial revealed also, that patients receiving IPCT more often presented signs of haematologic, metabolic and neurological toxicity. This increased toxicity might have been caused by intraperitoneal administration of paclitaxel. Furthermore, there was also an increased incidence of abdominal pain, nausea and vomiting. Adverse effects associated with IP catheter were reported in 33% of patients. Quality of life was better in control-arm patients, but any differences faded over time and after one year follow-up they were of no clinical significance. In spite of these inconveniences, when presenting the results of the study at the 2005 ASCO Congress, the head investigator Deborah Armstrong stated, that toxicity, inconvenience and cost of IP therapy were justified by improved survival. Due to results of the GOG172 trial, IPCT became recognized as a useful modality in the treatment of ovarian cancer⁽¹⁶⁾. IPCT reduces the risk of death by 21.6% (**HR=0.79**). For patients with optimal disease, this may signify prolongation of mean survival by about 12 months. However, this improved survival is obtained at the cost of short-term increase of toxicity risk as compared with intravenous chemotherapy. In patients undergoing optimal surgical treatment (debulking surgery) by gynaecologists-oncologists or by an experienced surgical team, adjuvant IV/IP thera-

większe. Jedyńie 185 chorych otrzymało maksymalnie 2 kursy IPCht. Dane z najnowszego amerykańskiego badania pokazały, że IPCht, pomimo że jest bardziej skomplikowana niż terapia konwencjonalna, daje dłuższe przeżycia u chorych w trzecim stopniu zaawansowania optymalnie zoperowanych.

Do badania GOG172 rekrutowano pacjentki z rakiem jajnika w III^o zaawansowania wg FIGO lub z pierwotnym rakiem otrzewnej, ze zmianą resztkową poniżej 1 cm. Otrzymały one: paklitaksel 135 mg/m²/24 h IV, a następnie cisplatynę 75 mg/m² IV drugiego dnia (ramię kontrolne) albo paklitaksel 135 mg/m²/24 h IV oraz cisplatynę 100 mg/m² IP drugiego dnia i paklitaksel 60 mg/m² IP ósmego dnia (ramię eksperymentalne). Zaplanowano 6 podań co trzy tygodnie⁽¹⁴⁾. W badaniu tym poprawa średniej całkowitej przeżywalności wynosiła 15,9 miesiąca. Dowiodło ono także, że zastosowanie IPCht wydłużyło czas do nawrotu z 18,3 do 23,8 miesiąca (p=0.05). Całą przewidzianą terapię ukończyło 42% chorych, które otrzymały ramię IV/IP. U pacjentek w omawianym badaniu GOG172, które otrzymały IPCht, częściej obserwowano hematologiczną, metaboliczną i neurologiczną toksyczność. Ta podwyższona toksyczność mogła być spowodowana podawaniem dootrzewnowym paklitakselu. Ponadto występowały też częstsze bóle brzucha, wymioty i nudności. Objawy uboczne związane z kateterem odnotowano u 33% chorych. Jakość życia była lepsza u chorych z ramienia kontrolnego, aczkolwiek różnice te wyrównywały się z czasem i po roku od badania nie były istotnie odczuwalne.

Pomimo tych niedogodności główny badacz dr Deborah Armstrong, przedstawiając wyniki badania na ASCO 2005, stwierdziła, że toksyczność, skutki uboczne i koszt terapii IP były usprawiedliwione poprawą przeżywalności. Wyniki badania GOG172 przyczyniły się do uznania IPCht za metodę użyteczną w leczeniu chorych na raka jajnika⁽¹⁶⁾. IPCht zmniejsza ryzyko zgonu średnio o 21,6% (**HR=0,79**). Dla pacjentek z optymalną cho-

Authors Badacze	Number of patients Liczba pacjentów	Overall survival (%) Całkowite przeżycie (%)		Reference Pozycje piśmiennictwa
		Control arm ramię kontrolne	Experimental arm ramię eksperymentalne	
Alberts et. al.	546	41	49*	9
Polyzos et. al.	90	25	26	10
Gadducci et. al.	113	51	67	11
Markman et. al.	462	52	63**	12
Yen et. al.	118	48	43	13
Armstrong et. al.	415	50	66***	14

* p=0.02; ** p=0.05; *** p=0.05

Table 3. Mean overall survival in randomized trials comparing intravenous chemotherapy vs. combined intravenous/intraperitoneal chemotherapy as first-line treatment of ovarian cancer

Tabela 3. Średni czas przeżycia w randomizowanych badaniach porównujących chemioterapię dożylną z chemioterapią IV/IP w pierwszej linii leczenia raka jajnika

py should be considered. At present, the preferred protocol should encompass cisplatin 100 mg/m² intraperitoneally or taxanes administered intravenously only, or intravenously and intraperitoneally⁽¹⁶⁾.

INTRAPERITONEAL SALVAGE CHEMOTHERAPY

Several phase 1 and phase 2 studies have been performed, assessing IPCT using cytostatics such as methotrexate, 5-fluorouracil, doxorubicin, melphalan, cytosine arabinoside (Ara-C), mitomycin C, mitoxantrone, cisplatin, carboplatin and paclitaxel, both in monotherapy and combined. Clinical response index ranged from 10 to 60% and that of histologically confirmed complete responses – from 0 to 35%. In women with microscopic residual disease, histologically confirmed complete response was obtained in 40-60% of cases. Two drugs show pharmacological advantage when administered intraperitoneally – carboplatin and cisplatin.

Cisplatin may be safely administered intraperitoneally in patients previously treated with cisplatin at doses of about 90 mg/m². Three randomized trials: cisplatin + paclitaxel vs. carboplatin + paclitaxel, showed, that carboplatin may substitute cisplatin in combination with paclitaxel, when administered intravenously.

The impact of IPCT on survival in the setting of salvage therapy is uncertain due to lack of data from randomized trials. Many groups of investigators reported long-term survival in a small proportion of women who received IPCT⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. A study from Amsterdam University Medical Centre, included women with complete response or minimal residual disease after **second-look surgery** and delayed surgery. They received cisplatin- and etoposide-based IPCT. Improved survival was seen in patients, who received more than two courses of therapy than in women, whose treatment was interrupted⁽⁸⁾. In a study performed at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, patients with microscopic residual disease obtained better survival rates when treated with IPCT. They received cisplatin + etoposide, cisplatin + Ara-C or cisplatin + mitoxantrone intraperitoneally. Mean survival in patients with microscopic disease, who responded to treatment was over 4 years, while in those with residual disease – over 40 months⁽¹⁸⁾. These results were similar to obtained at the University of California, San Diego⁽¹⁹⁾.

INTRAPERITONEAL CONSOLIDATION CHEMOTHERAPY

Studies were undertaken, aiming at evaluating the usefulness of IPCT as consolidation therapy. Krasner⁽²⁰⁾ carried out a meta-analysis of 8 retrospective or phase 2 trials, including patients in clinical stage II-IV, who obtained complete clinical and/or histological response. There was only one randomized trial designed to assess

robą może to oznaczać wydłużenie średniej przeżywalności o ok. 12 miesięcy. Jednak korzyść ta jest osiągnięta kosztem krótkotrwałego wzrostu ryzyka toksyczności w porównaniu z chemioterapią dożylną. U kobiet, które były poddane optymalnemu zabiegowi operacyjnemu (*debulking surgery*), przeprowadzonemu przez ginekologów onkologów lub doświadczony zespół chirurgów, należy rozważyć terapię IV/IP. Obecnie preferowany schemat powinien zawierać IP cisplatynę 100 mg/m² lub taksany podawane tylko IV lub IV + IP⁽¹⁶⁾.

CHEMIOTERAPIA DOOTRZEWNOWA RATUNKOWA

Przeprowadzono wiele badań pierwszej i drugiej fazy IPChT z użyciem takich cytostatyków, jak: metotreksat, 5FU, doksorubicyna, melfalan, arabinozyd cytozyny, mitomycyna C, mitoksantron, cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, podawanych w monoterapii lub w kombinacjach. Wskaźnik odpowiedzi wahał się w granicach od 10 do 60%, a histopatologicznie potwierdzonych całkowitych odpowiedzi od 0 do 35%. U pacjentek z przetrwałą mikroskopową chorobą całkowitą odpowiedź potwierdzoną histopatologicznie stwierdzano w 40-60% chorych. Dwa leki mają farmakologiczną przewagę, kiedy podawane są dootrzewnowo. Są to karboplatyna i cisplatyna.

Cisplatyna podawana IP może być bezpieczna u pacjentów leczonych wcześniej cisplatyną w dawce około 90 mg/m². Trzy randomizowane badania: cisplatyna + paklitaksel vs karboplatyna + paklitaksel, pokazały, że karboplatyna może zastąpić cisplatynę w kombinacji z paklitakselem, kiedy aplikowana jest dożylnie.

Wpływ chemioterapii dootrzewnowej na przeżycie w terapii ratunkowej nie jest do końca ustalony z powodu braku danych z badań randomizowanych. Wiele grup badaczy raportowało długotrwałe przeżycie u małego procenta kobiet, które otrzymały IPChT⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. W badaniu University Medical Center w Amsterdamie, które obejmowało chore z całkowitą odpowiedzią lub minimalną przetrwałą chorobą po zabiegu operacyjnym **second look** i chirurgii odroczonej, pacjentki były leczone IPChT cisplatyną i etopozydem. Dłuższe przeżycie uzyskano u kobiet, które otrzymały więcej niż dwa cykle terapii, niż u tych, których leczenie przerwano⁽⁸⁾. W badaniu przeprowadzonym przez lekarzy Memorial Sloan-Kettering Cancer Center pacjentki z mikroskopową chorobą i chorobą resztkową uzyskiwały lepsze wyniki przeżyć, gdy były leczone IPChT. Otrzymywały one IP cisplatynę + etopozyd, IP cisplatynę + arabinozyd cytozyny lub IP cisplatynę + mitoksantron. Średnie przeżycie chorych z mikroskopową chorobą, które odpowiedziały na leczenie, wynosiło powyżej czterech lat, a pacjentek z resztkową chorobą – powyżej czterdziestu miesięcy⁽¹⁸⁾. Były to wyniki porównywalne do tych, uzyskanych w University of California, San Diego⁽¹⁹⁾.

the role of IPCT in consolidation of remission. This was the EORTC study (protocol 55875) performed by the Gynaecological Cancer Group. 153 patients with histologically confirmed complete response after platinum-based therapy were randomized to four intraperitoneal applications of cisplatin (90 mg/m² every 3 weeks) or to a group observed only⁽²¹⁾. This study was interrupted prematurely because of unsatisfactory interim results. Mean follow-up time was 8 years, 80 patients (52%) experienced tumour progression and 75 (41%) died. Median survival was 78 months for the whole group and 91 months for those receiving intraperitoneal therapy. This did not result in any modification of clinical practice.

BIBLIOGRAPHY: PIŚMIENNICTWO:

1. Bookman M.A., Greer B.E., Ozols R.F.: Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel (GOG158) and an update on GOG182-ICON5. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13 (supl. 2): 149-155.
2. Dedrick R., Myers C., Bungay P. i wsp.: Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat. Rep.* 1978; 62: 1-11.
3. Markam M.: Intraperitoneal antineoplastic agents for tumours principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat. Rev.* 1986; 13: 219-243.
4. McClay E.F., Howell S.B.: A review: intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 1-6.
5. Markman M., Francis P., Rowinsky E., Hoskins W.: Intraperitoneal paclitaxel: a possible role in the management of ovarian cancer? *Semin. Oncol.* 1995; 22: 84-87.
6. Markman M.: Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 1998; 25: 356-360.
7. Markowska J.: Rak jajnika. Springer PWN 1997; 111-126.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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. *Genecol. Oncol.* 2000; 76: 157-162.
12. 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

DOOTRZEWNOWA CHEMIOTERAPIA KONSOLIDACYJNA

Podjęto badania mające na celu ocenę przydatności IPChT jako terapii konsolidacyjnej. Krasner⁽²⁰⁾ ocenił osiem badań retrospektywnych lub drugiej fazy, które obejmowały chore w II^o do IV^o klinicznego zaawansowania, z całkowitą kliniczną odpowiedzią lub/i z histopatologiczną całkowitą odpowiedzią. Tylko jedno randomizowane badanie było nastawione na ocenę roli IPChT dla konsolidacji – EORTC (protokół 55875) Gynaecological Cancer Group. Sto pięćdziesiąt trzy chore z histopatologiczną całkowitą odpowiedzią były, po terapii opartej na platynie, randomizowane do czterech podań IP cisplatin 90 mg/m² co trzy tygodnie lub do grupy pacjentek nieleczonych dalej⁽²¹⁾. Badanie to zostało przedwcześnie zakończone jako niedające satysfakcjonujących wyników. Średni czas obserwacji wyniósł 8 lat, 80 (52%) chorych miało progresję, 75 (41%) pacjentek zmarło. Mediana przeżycia wyniosła 78 miesięcy dla grupy obserwowanej i 91 miesięcy dla grupy, która otrzymała IP terapię. Badanie nie przyczyniło się do zmiany klinicznej praktyki.

- of the Gynecologic Oncology Group, Southwest Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1001-1007.
13. 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. Gynecol. Obstet.* 2001; 72: 55-60.
 14. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. i wsp.: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 34-43.
 15. Brady M.F., Thigpen J.T., Vermorken J.B. i wsp.: Randomized trials in ovarian cancer: trial design considerations. *Ann. Oncol.* 1999; 10 (supl. 1): S75-S82.
 16. ctep.cancer.gov/highlights/ovarian.html
 17. van Rijswijk R.E., Hoekman K., Burger C.W. i wsp.: Experience with intraperitoneal cisplatin and etoposide and IV sodium thiosulfate protection in ovarian cancer patients with either pathologically complete response or minimal residual disease. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 1235-1241.
 18. Markman M., Reichman B., Hakes T. i wsp.: Impact on survival of surgically defined favourable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small volume residual ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1479-1484.
 19. Howell S.B., Zimm S., Markam 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.
 20. Krasner C.N.: *New Approaches for Intraperitoneal Therapy*. ASCO Educational Book. American Society of Clinical Oncology, 2006: 323-328.
 21. Piccart M.J., Floquet A., Scarfone G. i wsp.: Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13 (supl. 2): 196-203.