

CHIMIOTERAPIA INTRAPERITONEALĂ: MODELUL CANCERULUI OVARIAN

L. Miron, M. Marinca

Clinica de Oncologie, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY: THE EXAMPLE OF THE OVARIAN CANCER (Abstract): Intraperitoneal (IP) administration is an effective route for drug delivery, with a pharmacologic advantage that can be exploited for the treatment of ovarian cancer. There is now a growing body of clinical data demonstrating a survival advantage for patients with advanced stages of ovarian cancer treated by IP chemotherapy compared with the standard intravenous (IV) treatment route. While IP chemotherapy has been shown to determine an improvement in survival, many investigators argue that the formidable toxicity, complexity, and quality of life alterations associated with IP therapy make it mandatory that it should be compared prospectively to a less toxic and more convenient regimen, such as IV carboplatin/paclitaxel. The barriers to implementing this treatment into clinical practice appear to be toxicity concerns, and a lack of technical expertise with the peritoneal infusion devices. The role of IP chemotherapy in colo-rectal carcinoma is not well established. However, cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy may be of potential benefit in selected patients with locally disseminated disease.

KEY WORDS: INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY, EFFICACY, OVARIAN CANCER

Correspondență: Conf. Dr. Lucian Miron, Clinica de Oncologie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independenței nr. 1, 700111; e-mail: lucmir@gmail.com*

În ciuda faptului că oncologii au utilizat încă din anii '50 calea de administrare intraperitoneală (IP) a agenților terapeutici, abia în 1978, Dredrick RL și colab. au prezentat, într-un articol de referință, un model teoretic de administrare IP a agenților antineoplazici [1]. Ulterior, aceasta a evoluat de la stadiul de concept la cel de procedură pe care terapeuții o pot utiliza în practica clinică curentă.

Cavitatea peritoneală este drenată de limfatice în vena portă. Din acest motiv, administrarea IP permite obținerea unor concentrații crescute ale chimioterapicelor în circulația portală, fără necesitatea cateterizării venei porte. De asemenea, chimioterapia intraperitoneală (CIP) în doze foarte mari (high-dose) administrată pe suprafața peritoneală, crește citotoxicitatea locală [2]. Spre deosebire de chimioterapia pe cale intravenoasă (IV), CIP reprezintă o modalitate de a obține concentrații crescute de substanțe citotoxice în contact direct cu seroasa peritoneală, ce posedă un clearance scăzut față de circulația sistemică. Substanțele cu greutate moleculară crescută și lipofilie scăzută au un avantaj farmacologic [3]. Administrarea IP a chimioterapiei prezintă avantaje comparativ cu cea IV: atinge concentrații locale crescute, care să penetreze în tumorile de volum redus, și depășirea chimiorezistenței; timp de expunere prelungită a tumorii la acțiunea agenților, cu accelerarea acțiunii anumitelor clase de

* received date: 20.01.2009

accepted date: 25.03.2009

citostatice; diminuarea toxicității sistemice, permițând (teoretic) o mai bună toleranță la tratament [4].

CIP a înregistrat în ultimii ani succese în tratamentul cancerelor ovariene (CO). În această lucrare este detaliat modelul oferit actual de această neoplazie, urmat de altfel și în cancerule digestive [5].

Agentul „ideal” pentru administrarea IP ar trebuie să includă proprietăți cum ar fi o activitate biologică crescută în cancerul respectiv pe modele preclinice, și atingerea unor concentrații crescute tumoricide sau expunere prelungită cu impact regional potențial mai crescut, favorabil comparativ cu administrarea sistemică. Datorită pattern-ului de repartiție plasmă-peritoneu, agenții cu greutate moleculară crescută și fără lipofilie prezintă caracteristici optime pentru aplicarea IP [6].

Spre deosebire de alte tumori solide, CO prezintă o modalitate unică de diseminare. Deși boala metastazează și pe cale limfatică sau hematogenă, calea principală de diseminare este în interiorul cavității abdominale și/sau a pelvisului, pe calea seroasei peritoneale. Urmând hidrodinamica lichidului peritoneal prin spațiile parieto-colice, celulele maligne ascensionează spre diafragm și apoi coboară în pelvis lăsând depozite tumorale în multiple sedii intraperitoneale [3].

Standardele actuale de tratament ale pacientelor cu CO epiteliale avansate constau în chirurgia cu efort citoreductiv maxim (ce presupune absența tumorilor restante macroscopic evidente) urmată de șase cicluri de chimioterapie cu citostaticele cisplatin (sau carboplatin) și paclitaxel. Totuși, rezultatele sunt departe de a fi satisfăcătoare: timpul mediu până la progresie este de 15-18 luni și supraviețuirea mediană rămâne mai redusă de 3 ani [7,8].

Pentru acele paciente la care se obține un răspuns clinic după chimioterapia sistemică de linia I, chimioterapia IP este potențial benefică, în special când tumora este limitată la cavitatea peritoneală [9].

Studiile ce au evaluat raportul concentrațiilor peritoneale în diferite puncte ale peritoneului depășesc cu mult concentrațiile plasmatiche (de ex. cisplatin 20:1, carboplatin 18:1, doxorubicin 400:1, paclitaxel 1.000:1) [10].

Au fost examinați numeroși agenți citostatici, în studii de fază I, în termenii siguranței și proprietăților farmacocinetice în administrarea IP. În cancerul ovarian este de remarcat că administrarea IP este satisfăcătoare în termenii profilului toxic local pentru unii agenți (de ex. cisplatin, carboplatin, paclitaxel), însă nu și pentru alții (mitoxantron, doxorubicin) [11].

În tumorile ovariene epiteliale avansate, CIP poate fi recomandată la paciente cu boală reziduală microscopică care nu au suferit rezecție de intestin (candidate ideale); studii recente demonstrează că și cele cu tumori inițiale voluminoase, dar cu citoreducție optimă, pot beneficia de acest tratament [12].

Pe baza datelor disponibile actual, regimul de chimioterapie de preferat în administrare IP este cisplatin (75-100 mg/m²) și taxani (paclitaxel) [6].

În cursul ultimilor 10 ani au devenit disponibile rezultatele a 7 studii randomizate care au evaluat administrarea chimioterapiei IP în prima linie de tratament a CO. A fost comparată administrarea chimioterapiei pe cale IV față de cea combinată, IV și IP, după chirurgia primară, la pacientele cu citoreducție optimă [9].

În ciuda ratelor de răspuns (RR) crescute după chimioterapia cu cisplatin, pacientele cu CO epiteliale prezintă răspuns complet (RC), demonstrat prin intervențiile tip second-look sau de interval negative, în 20-25% din cazuri. Numai un subgrup de paciente în stadiul III de boală, cu citoreducție chirurgicală optimă, pot obține rezultate

mai favorabile: timp de progresie a bolii (progression free survival, PFS) de 19-21 de luni și supraviețuire mediană de 49-57 de luni [5].

Definiția citoreducției optime s-a schimbat în timp, de la „nici un nodul > 2 cm” la „absența nodulilor tumorali > 1 cm” [8,9].

Meta-analiza recentă a 198 de studii (34.440 paciente) a demonstrat că cel mai bun regim cu administrare IP, în termenii ameliorării supraviețuirii, este o combinație de săruri de platină și taxani; acest protocol poate ameliora riscul relativ de mortalitate în 55% din cazuri, comparativ cu monoterapia non-IP fără platină sau taxani. Comparativ cu monoterapia, asociațiile pe bază de derivați de platină, cu sau fără administrare IP, determină o reducere cu 40% a riscului relativ de deces, iar combinațiile de platină și taxani fără administrare IP determină o reducere cu 42% a acestui risc [11].

În trei studii prospective randomizate recente întreprinse în CO în stadiul III, cu chirurgie optimală (GOG-114, GOG-158 și GOG-172), CIP a ameliorat supraviețuirea comparativ cu tratamentul standard IV. În toate cele trei studii a fost administrat același regim de referință (control) – cisplatin / paclitaxel IV – care a determinat rezultate aproape identice în termenii supraviețuirii generale mediane: 52, 50 și respectiv 49 luni (Tabel I) [13-15].

Tabelul I
Rezultatele studiile de fază III [13-15] comparând chimioterapia intraperitoneală cu cea intravenoasă în cancerul ovarian avansat cu volum rezidual redus*

		Supraviețuire fără progresie a bolii (mediană)	Supraviețuire generală (mediană)
GOG-114	Cisplatin IP vs IV (toți pacienții au primit ciclofosfamid IV)	–	49 vs 41 luni (p=0,002; HR=0,76)
GOG-158	Cisplatin IP vs IV (toți pacienții au primit paclitaxel IV)	28 vs 22 luni (p=0,01; HR=0,78)	63 vs 52 luni (p=0,05; HR=0,81)
GOG-172	Cisplatin/paclitaxel IP vs cisplatin IV (toți pacienții au primit paclitaxel IV)	23,8 vs 18,3 luni (p=0,05; HR=0,77)	65,5 vs 49,7 luni (p=0,03; HR=0,73)

*IP, intraperitoneal; IV, intravenos; HR – hazard ratio

Datele de supraviețuire ale celui mai recent dintre acestea, GOG-172, au readus în actualitate indicația CIP, prin rezultatele semnificativ mai bune, în ciuda toxicității substanțiale (71% dintre paciente au putut completa cele 6 cicluri ale protocolului de tratament). Supraviețuirea fără boală (DFS) la 2 ani a fost de 66% (mediana de 33 luni); supraviețuirea mediană depășește 65 luni. Pacientele randomizate în brațul experimental (cisplatin 100 mg/m² IP în ziua 1, paclitaxel 60 mg/m² în ziua 8) au prezentat efecte toxice (astenție, durere, efecte gastrointestinale, hematologice sau neurologice) semnificativ mai numeroase, cu scăderea calității vieții în primul an după administrare [15].

Rezultatele acestui studiu au condus prompt la anunțul formulat de National Cancer Institute (NCI) în ianuarie 2006: „trebuie acordată atenție regimurilor de chimioterapie cu administrare IP cu cisplatin (100 mg/m²) și paclitaxel la pacientele cu cancer ovariane cu citoreducție optimă” [17,18].

Condiția necesară a răspunsului optim la CIP este obținerea unui volum rezidual tumoral postoperator sub 1 cm. Din acest motiv, cele mai bune rezultate se obțin prin tratamentul de consolidare la pacientele ce au obținut un răspuns patologic complet la protocelele cu cisplatin în linia I. În absența unei chirurgii de citoreducție optimă

(tumori reziduale peste 1 cm), supraviețuirea mediană este de 59,4 luni la pacientele tratate cu carboplatin / paclitaxel IP, comparativ cu 55,4 luni la cele tratate cu cisplatin / paclitaxel IV [19].

Actual, se consideră că și CIP se asociază cu o reducere cu 21,6% a riscului de deces, iar pentru categoria de paciente cu citoreducție optimă chirurgicală beneficiul înseamnă un câștig în supraviețuirea mediană de circa 12 luni [20].

În ciuda acestor date, utilizarea CIP în cancerul ovarian nu este adoptată universal, exceptând centrele și terapeuții cu experiență în practicarea acestei strategii. Obiecțiile raportate includ: a) toxicitatea la cisplatin; b) complicațiile asociate accesului peritoneal și c) procedura laborioasă, timpul lung, efortul și antrenamentul necesar personalului în programul de tratament [21].

Inițial, în CIP se utilizau cateterele de dializă Tenckhoff, care prezintă două probleme majore. Prima, fenestrațiile cateterului tind să formeze teci de fibrină, ceea ce conduce la aderențe în cavitatea peritoneală; a doua, prezența unei cuff-ului din dacron, care poate migra în peritoneu și determina ocluzie intestinală. În prezent, majoritatea practicienilor recomandă, pentru administrarea CIP, utilizarea unui sistem de acces venos subcutan tip port securizat prin suturi neresorbabile la fascia peretelui abdominal, conectat la un cateter monolumen de poliuretan de calibrul 9,6 [22].

Tehnica de administrare presupune inserția cateterului IP, care se face cu ocazia laparotomiei sau citoreducției primare și durează între 15 și 30 de minute, implicând tipic următorii pași: incizie transversală separată efectuată la distanța de 2-3 degete sub rebordul costal stâng, inferior de marginea costală, pe linia medioclaviculară; crearea unui buzunar subcutan pentru a introduce camera port implantabilă; suturarea camerei port de fascie, la patru colțuri, utilizând fir 2-0 de nailon / poliprolen; tunelizarea cateterului deasupra fasciei pe o distanță de 10 cm de la camera port; se practică o deschidere redusă în peritoneu, la un punct situat la 6 cm lateral de ombilic; clamparea capătului proximal al cateterului și introducerea acestuia în cavitatea peritoneală, prin tunelul subcutanat spre port; conectarea cateterului la sistemul port și introducerea în cavitatea peritoneală (aproximativ 10 cm); verificarea permeabilității cateterului cu un jet de ser fiziologic heparinizat; închiderea inciziei transversale [4].

Administrarea CIP poate fi amânată până la 24h. Unii terapeuți au comunicat o reducere a ratelor complicațiilor de la 17% la 10% prin amânarea implantării cateterului cu ocazia rezecției intestinale la momentul citoreducției primare. S-a constatat că rezecția de sigmoid sau recto-sigmoid, dar nu și alte tipuri de rezecție intestinală sau colostomii practicate cu ocazia citoreducției primare, se asociază cu un risc crescut de eșec al CIP [23].

Sistemul port se spală cu 10 mL heparină de 100U/cm³. Citostaticul(e) este(sunt) în general mixat(e) în 1000 mL ser fiziologic (NaCl 0,9%) încălzit la 37°C și perfuzat(e) cât mai rapid în sistemul port; se perfuzează încă 1 L ser fiziologic pentru a asigura distribuția largă în cavitatea peritoneală, dacă nu survine durerea abdominală. Se va avea în vedere prehidratarea IV cu 1 L ser fiziologic și menținerea diurezei la 100 mL/h înaintea administrării de cisplatin IP [24].

Studiile actuale au preconizat 6 cicluri de chimioterapie IP, dar numai 42% din pacienți au putut completa acest program. Chimioterapia IP este întreruptă prematur datorită a trei motive principale: 1) problemele legate de cateterul intraperitoneal; 2) durerea abdominală asociată infuziei și, 3) intoleranța la dozele mari de cisplatin (100 mg/m²) [11].

Complicațiile CIP survin mai frecvent în mâini neexperimentate, motiv pentru care această modalitate terapeutică rămâne rezervată echipelor pluridisciplinare antrenate.

Administrarea IP este asociată cu o toxicitate mai mare decât administrarea IV: mielosupresie (leucopenie $< 1000 \text{ GA/mm}^3$), infecții, grețuri, vărsături, neuropatie, disconfort sau durere abdominală (frecventă), tulburări metabolice. Trebuie avut în vedere riscul de peritonită chimică (grețuri, vărsături, diaree, febră, leucocitoză), fistule, iritație a tractusului gastro-intestinal sau chiar perforație intestinală (2,3%, în asociere cu administrarea IP de paclitaxel), și aceste complicații trebuie tratate prompt. Complicațiile legate de cateter apar la 1 din 5 pacienți, incluzând probleme legate de sistemul port, obstrucția cateterului, infecții ale țesutului subcutanat.

Notificarea NCI precizează: „pacienții cu chimioterapie intraperitoneală sunt mult mai susceptibili să prezinte infecții, febră, durere abdominală, grețuri, vărsături și creșterea toxicității neurologice”. Toxicitatea terapiei nu a permis NCI să specifice „un anumit regim” pentru CIP [22].

Au fost sugerate o serie de posibile modificări ale regimului de CIP comparativ cu cel utilizat în studiile clinice randomizate menționate, cu scopul de a reduce efectele secundare asociate tratamentului. Acestea includ: a) reducerea dozei de cisplatin IP de la 100 mg/m^2 la 75 mg/m^2 ; b) înlocuirea cisplatin IP cu carboplatin la unii pacienți (sau chiar la toți!); și c) administrarea unui număr limitat de cicluri de CIP (de ex. 3-4 față de cele 6 planificate în studiile clinice menționate) [24].

Teoretic, ar exista mai multe căi de ameliorare a rezultatelor terapeutice în CO, în afara CIP: testarea de noi agenți citostatici sau de noi terapii biologice, terapii cu intensitatea dozei crescută, ritmarea intervențiilor chirurgicale alternativ cu terapii citostatice (cu taxani), terapii de menținere și consolidare și aplicarea de variate scheme și doze de agenți.

Alte cancere, precum cele digestive, ar prezenta, teoretic indicațiile de administrare a CIP. Neoplaziile asociate frecvent cu carcinomatoza peritoneală sunt: apendiculare, colo-rectale, gastrice, mezoteliomul peritoneal și boala metastatică primară peritoneală (cu punct de plecare neprecizat). Aproximativ 10-30% din pacienții care au cancere gastro-intestinale pot dezvolta boală metastatică peritoneală (carcinomatoză peritoneală) la momentul diagnosticului, iar aceasta poate îmbrăca aspecte diferite, de la o evoluție lentă la una foarte agresivă, în funcție de tipul histologic și gradul de diferențiere tumorală. Pacienții cu carcinomatoză peritoneală netratată prezintă o supraviețuire mediană de circa 6 luni. Mijloacele terapeutice actuale disponibile sunt: chirurgia citoreductivă, chimioterapia intraperitoneală, radioterapia, fototerapia și terapiile cu dioxid de carbon.

Tratamentele oncologice sistemice au cunoscut progrese remarcabile în carcinoamele colo-rectale în ultimele două decade, rolul chimioterapiei IV fiind bine stabilit în aceste tumori. Chirurgia citoreductivă și CIP hipertermică ar putea fi, de asemenea, potențial benefice la anumiți pacienți selectați cu boală diseminată local; unii agenți citostatici (cisplatin, mitomicin C, oxaliplatin) pot fi propuși și pentru administrare IP. Totuși, CIP prezintă și limite în aplicarea în cancerle digestive prin indisponibilitatea unor agenți terapeutici eficace în administrarea IP, printr-un impact limitat / absent asupra metastazelor hepatice, retroperitoneale sau mezenterice, monoterapie vs. polichimioterapie, toxicitate, complexitate și acceptabilitatea terapiei.

Este de subliniat rolul decisiv al chirurgiei de citoreducție în cancerle digestive, scopul acesteia fiind a înlătura toate masele tumorale, necesitând rezecția organelor

afectate și a peritoneului. Statusul de rezecție este judecat după completarea citoreducției chirurgicale. A fost propus un index de citoreducție tumorală, efectuat pe 13 cadrane abdominale ipotetice: fiecare cadran primește un scor de la 0 la 3, unde „0” este considerat fără boală reziduală, „1” – tumori < 0,5 cm, „2” – tumori cu dimensiuni între 0,5-5 cm și 3 – tumori peste 5 cm. Ideal, citoreducția este considerată optimală dacă cel mai mare reziduu tumoral restant are < 2,5 mm în diametrul maxim.

Deși asocierea CIP în regim hipertermic pare să determine unele rezultate la anumite categorii de pacienți cu cancere digestive, este de remarcat absența studiilor prospective randomizate la pacienții numai cu carcinomatoză peritoneală. CIP nu poate fi propusă ca un standard actual de tratament în cancerele digestive [25,26].

CONCLUZII

Administrarea CIP în cancerul ovarian reprezintă o modalitate terapeutică promițătoare, deși accesibilă numai în centrele cu experiență în practicarea acestei metode. Regimurile IP utilizate actual nu reprezintă cu siguranță ultimul pas, luând în considerare toxicitățile observate. Este evident că în practica zilnică CIP nu poate fi admisă de rutină.

În cancerele digestive cu metastazare intraperitoneală, CIP singură / asociată hipertermiei, deși potențial benefică la o subcategorie de pacienți, rămâne în curs de studiu.

Obstacolele în calea implementării acestui tratament în practica clinică rămân toxicitatea crescută și absența expertizei tehnice în manevrarea cateterelor intraperitoneale. Sunt necesare noi modalități de ameliorare a profilului toxic, cum ar fi utilizarea a diferite tipuri de catetere, momentul optim de plasare a cateterului, durata chimioterapiei și utilizarea altor agenți. Este necesar a se studia dacă un număr mai redus de administrări de IP prezintă aceeași eficacitate. De asemenea, este de așteptat ca noii agenți biologici, cum ar fi bevacizumab, să prezinte beneficii superioare și o toxicitate mai redusă la pacientele cu CO în stadiu III cu citoreducție optimală comparativ cu cele cu boală mai extinsă.

BIBLIOGRAFIE

1. Dedrick RL, Myers CE, Bunga PM, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62: 1-9.
2. Bergman F. Carcinoma of ovary: A clinico-pathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966; 45: 211-231.
3. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer: rationale and results. In *Abstract book of 20th International Congress on Anticancer Treatment.* Paris, February 3-6, 2009: 140-142.
4. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, DePino RA, Weinberg RA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer-principles and practice of oncology.* 8-th edition, Philadelphia: Wolter Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1568-1594.
5. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, Bowtell D, Brady M, Casado A, Cervantes A, Eisenhauer E, Friedlaender M, Fujiwara K, Grenman S, Guastalla JP, Harper P, Hogberg T, Kaye S, Kitchener H, Kristensen G, Mannel R, Meier W, Miller B, Neijt JP, Oza A, Ozols R, Parmar M, Pecorelli S, Pfisterer J, Poveda A, Provencher D, Pujade-Lauraine E, Randall M, Rochon J, Rustin G, Sagae S, Stehman F, Stuart G, Trimble E, Vasey P, Vergote I, Verheijen R, Wagner U; Gynecologic Cancer Intergroup; AGO-OVAR; ANZGOG; EORTC; GEICO; GINECO; GOG; JGOG; MRC/NCRI; NCIC-CTG; NCI-US; NSGO; RTOG; SGCTG; IGCS; Organizational team of the two prior International OCC. 2004 Consensus statement on the management of ovarian cancer: final document of

- the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GICG 2004). *Ann Oncol.* 2005; 16 (suppl.8): vii7-vii12.
6. Ozols RF, Bundy BN, Greier BE et al. Paclitaxel and carboplatin compared to paclitaxel and cisplatin in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3194-3200.
 7. DuBois A, Harter P. The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17 (suppl.10): x235-x240.
 8. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000; 78: 269-274.
 9. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG182 - ICON5. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13 (suppl.2): 149-155.
 10. Vermorken JB. The role of intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2000; 10 (suppl 1): 26-32.
 11. Armstrong DK. Role of intraperitoneal therapy in the management of ovarian cancer - an overview. In: Perry MC, editor. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2006. p. 314-315.
 12. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996; 335(26): 1950-1955.
 13. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 1001-1007.
 14. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354(1): 34-43.
 15. Markman M, Reichman B, Hakes T, Rubin S, Lewis JL Jr, Jones W, Barakat R, Curtin J, Almadrones L, Hoskins W. Evidence supporting the superiority of intraperitoneal cisplatin compared to intraperitoneal carboplatin for salvage therapy of small volume residual ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1993; 50(1): 100-104.
 16. Bristow RE. Surgical Issues in intraperitoneal therapy. In: Perry MC, editor. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2006. p. 320-323.
 17. Markman M, Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol.* 2006; 24(6): 988-994.
 18. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, Reichman B, Jones W, Lewis JL Jr, Rubin S, Curtin J, Barakat R, Phillips M. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992; 10(9): 1485-1491.
 19. Krasner CN. New approaches for intraperitoneal therapy. In: Perry MC, editor. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2006. p. 323-330.
 20. Gore M. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18): 4528-4530.
 21. Ozols RF. The pros and cons on intraperitoneal therapy in ovarian cancer. In: *Abstract book of The 18th International Congress on Anti-Cancer Treatment*, Paris: 2007. p. 63-67.
 22. McGuire WP. Randomized trials of intraperitoneal therapy: what they reveal and what they do not. In: Perry MC, editor. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2006. p. 315- 320.
 23. Ozols RF. Intraperitoneal chemotherapy with cisplatin in ovarian cancer: comparison with standard intravenous carboplatin and paclitaxel. *Gynecol Oncol.* 2006; 106; 1-6.
 24. Rao G, Crispens M, Rothenberg ML. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: overview and perspectives. *J Clin Oncol.* 2007; 25(20): 2867-2872.
 25. Aebi S, Castiglioni M. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008; 19(suppl.2): i14-i16.

26. Levine EA, Ronnett B, Mansfield PF, Eng C. Overview of cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal dissemination of appendiceal and colorectal neoplasms. In: Govindan R, editor. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2008. p. 153-159.