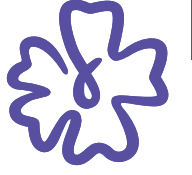


VOLUME: 11/1

OCAK 2023

ISSN 2147-6160

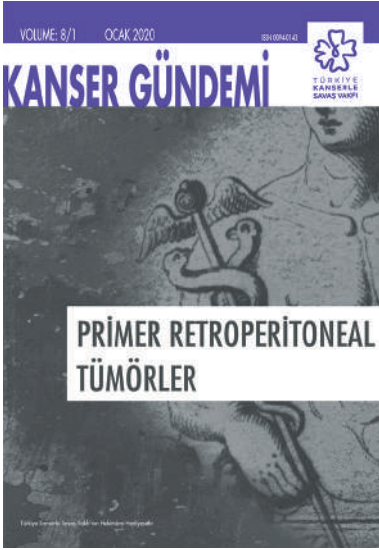
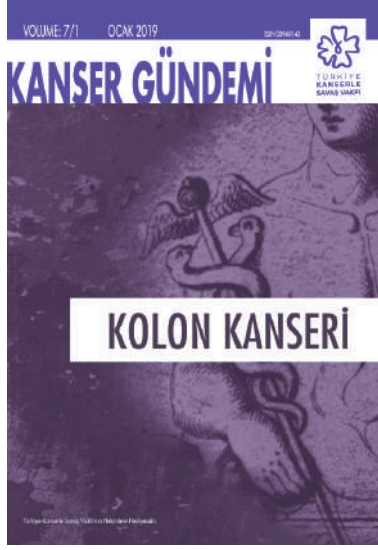


TÜRKİYE
KANSELERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*



KANSER GÜNDEMİ
Volume 11/1, Ocak 2023

PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Kasım 2023

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Cem Terzi

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Ali Önder Devay

Medicana Bursa Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Ersin Öztürk

Medicana Bursa Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Mehmet Füzün

Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Cem Terzi

Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi

Dr. Çiğdem Arslan

İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. İshak Aydın

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. İsmail Cem Eray

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Ömer Faruk Özkan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Muhammed Kadir Yıldırak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Gülçin Ercan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Hanife Şeyda Ülgür

Cihanbeyli Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Funda Obuz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Dr. Emine Acar Akkaya

Acıbadem Kent Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. Afag Aghayeva

Acıbadem Altunizade Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

Dr. Bilgi Baca

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Didem Dal

Ulus Liv Hospital, Anestezi Bölümü

Dr. Aygün Güler

Ankara Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Eğitim Kliniği

Dr. Aras Emre Canda, PhD

KRC Klinik Acıbadem Kent Hastanesi Konuk Hekim

KRC Private Center for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies

Dr. Tayfun Bişgin

Dokuz Eylül Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Alparslan Saylar

Viranşehir Devlet Hastanesi

Dr. Nuri Okkabaz

Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Erdal Polat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği

Dr. Ahmet Orhan Sunar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği

Dr. Gürşah Kats-Uğurlu

Groningen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ve Medikal Biyoloji Bölümü

Dr. Fatma Şen

Avrasya Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

Dr. Semra Demirli Atıcı

Acıbadem Kent Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

KRC Private Center for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies

Dr. Salih Nafiz Karahan

Koç Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Ahmet Rencüzoğulları

Koç Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Ufuk Karabacak

Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

Dr. Kürşat Karadayı

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Burcu Durmak İşman

Acıbadem Kent Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi

Dr. Osman Bozbıyık

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Can Uç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Mehmet Ali Koç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Cihangir Akyol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Niccolo Ettore Allievi

Peritoneal Malignancy Institute, Basingstoke and North Hampshire Hospital NHS Foundation Trust

Dr. Faheez Mohamed

Peritoneal Malignancy Institute, Basingstoke and North Hampshire Hospital NHS Foundation Trust

Dr. Ali Ekrem Ünal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Selim Tamam

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Cumhur Özcan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Tahsin Çolak

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Hizami Amin-Tai

Putra Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Bölümü, Malezya

Dr. Tuğçe Sırma

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı*

Dr. Mustafa Coşan Terek

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı*

Dr. Gürbüz Görümlü

Acıbadem Kent Hastanesi, Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. Cem Kaan Parsak

Çukurova Üniversitesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Serdar Gümüş

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

Dr. Tayfun Yoldaş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Sezer Sağlam

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü

Dr. Berke Manoğlu

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Birimi*

Dr. Wim Ceelen, MD PhD

*Gastrointestinal Cerrahi Departmanı, Ghent Üniversite Hastanesi ve Kanser Araştırma Enstitüsü
Ghent (CRIG), Belçika*

Türkiye Kansere Savaş Vakfı

Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul

IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul

IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul

IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Dergimiz, bu sayıyla 11 yaşına girdi. Zaman zaman gecikmeler, zorluklar yaşasak da, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı (TKSV) olarak, bu hizmeti 10 yıl boyunca sürdürdük ve her -tematik- sayımızı, konunun deneyimli akademisyen ve uzmanlarını davet ederek, yüksek bilimsel düzeyde yayınladık. Tabii burada, sayı editörlüğü tekliflerimizi nezâketle kabul eden ve başlık ve yazar seçimlerini yapan, konularının duayeni akademisyenlerin ve yine yazarlık tekliflerini kabul eden çok değerli uzmanların payı vazgeçilmezdir. Bu sayının temasının “**PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS**” olması fikri ise, bizzat Vakıf başkanımız sayın Prof. Dr. Metin Ertem’in sayın Prof. Dr. Cem Terzi ile bir karşılaşması sırasında doğmuştur. Konunun cerrahi yönünün gelişmesinin Türkiye’de öncülü olan sayın Prof. Dr. Mehmet Füzün liderliğindeki 9 Eylül Üniversitesi ekibinin başından beri içinde olan Cem Terzi hocanın bu işe soyunması, bizim için kaçırılmaz bir fırsat olmuştur! Bu konuda, sayın Terzi’nin de belirttiği gibi, derli toplu bir eser bulunmaması, bu sayıyı daha da değerli kılmaktadır. Hacmen ve içerik olarak “dergi” sınırlarını zorlayan, kitap değerindeki bu eserin, onkoloji camiasına çok yararlı olacağını düşünüyoruz. Cem Terzi hocamıza ve sayıya katkı sağlayan tüm değerli yazarlara şükranlarımızı sunuyoruz.

Bu yıl ülkemizin güneydoğusunda yaşadığımız deprem felâketi, hepimizi derinden sarsmıştır. Derin acılarını paylaşıyoruz. TKSv olarak, bölgeye yapılan maddi yardımlara katkı dışında, o bölgede okuyan ve/veya aileleri bölgede ikamet eden tıp fakültesi öğrencilerine burs vermeye başladık. Bursiyerlerimiz yaz sömestrellerini başarıyla tamamladılar.

Bu yılın önemli bir özelliği de, Cumhuriyet’imizin 100. yıldönümü olması. Cumhuriyet’i ve temel ilkelerini sonsuza kadar koruyacağız.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZ

Türkiye Kansерle Savaş Vakfı'nın yayın organı olan Kansер Gündemi Dergisi'nin bu sayısında “**PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS**” konusu tüm yönleriyle ele alındı.

Bu alanda Türkçe yayınlanmış bir kitap olmadığı için derginin bu sayısının bir kitap içeriği şeklinde geniş ve kapsamlı olarak hazırlandığını belirtmek isterim. On üçüncüsü Venedik'te gerçekleştirilen Periton Yüzey Maligniteleri Uluslararası Kongresi (PSOGI 2023), kendisine slogan olarak “We have come a long way, we have a long way to go” (Uzun bir yol kat ettik, daha gidecek uzun bir yolumuz var) seçmişti. Gerçekten uzun yıllar göz ardı edilen periton yüzey maligniteleri konusu günümüzde pek çok yayın yapılan ve kongre düzenlenen ana konulardan biri haline gelmiştir. Ancak, randomize çalışma yapılmasının etik olarak neredeyse imkânsız olduğu bu alan için, hala kanıt düzeyi yüksek, nitelikli bilimsel çalışmalara büyük ihtiyaç vardır.

Bu sayıda, hastalığın tanısından cerrahi tekniklere ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) dahil olmak üzere adjuvan tedavilere multidisipliner biçimde yer verildi. Yurtdışından üç değerli yazar makale yazdı. Bu makaleleri Türkçeye çevirerek yayımlıyoruz. Orijinal metinleri de İngilizce olarak ekledik. Makaleleri ile bu sayıya katkıda bulunan tüm yazarlara şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca Türkiye Kansерle Savaş Vakfı yönetim kuruluna bu konuyu seçtikleri ve beni görevlendirdikleri için çok teşekkür ederim.

Sık karşılaşılan, ülkemizde pek çok merkezde tedavi edilen peritoneal karsinomatozis sorunu için önemli bir gereksinimi karşılayacağını düşündüğüm bu sayının çok sayıda okuyucuya ulaşması en büyük dileğim.

Prof. Dr. Cem TERZİ
Emekli Öğretim Üyesi,
KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi

İÇİNDEKİLER

BİR ORGAN OLARAK PERİTON: CERRAHİ ANATOMİ VE PATOFİZYOLOJİ	13
Op. Dr. Ali Önder Devay ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Ersin Öztürk ⁽¹⁾ (1) <i>Medicana Bursa Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i>	
SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİNİN TARİHÇESİ	18
Prof. Dr. Mehmet Füzün ⁽¹⁾ (1) <i>Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i>	
KOLOREKTAL KANSER ORJİNİLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ	22
Prof. Dr. Cem Terzi ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Çiğdem Arslan ⁽²⁾ (1) <i>Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi</i> (2) <i>İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
KOLOREKTAL KANSER ORJİNİLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK ENDİKASYONLARI VE UYGUN HASTA SEÇİMİ	36
Op. Dr. İshak Aydın ⁽¹⁾ , Prof. Dr. İsmail Cem Eray ⁽²⁾ (1) <i>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı</i> (2) <i>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE EVRELEME VE SKORLAMA	45
Prof. Dr. Ömer Faruk Özkan ⁽¹⁾ , Op. Dr. Muhammed Kadir Yıldırak ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Gülçin Ercan ⁽²⁾ , Op. Dr. Hanife Şeyda Ülgür ⁽³⁾ (1) <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i> (2) <i>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i> (3) <i>Cihanbeyli Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i>	
PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE GÖRÜNTÜLEME	53
Prof. Dr. Funda Obuz ⁽¹⁾ (1) <i>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Kliniği</i>	
PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS HASTALARINDA PET/BT’NİN YERİ	62
Doç. Dr. Emine Acar Akkaya ^(1,2) (1) <i>Acıbadem Kent Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü</i> (2) <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı</i>	
PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS YÖNETİMİNDE LAPAROSKOPİNİN YERİ	71
Doç. Dr. Afag Aghayeva ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Bilgi Baca ⁽²⁾ (1) <i>Acıbadem Altunizade Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü</i> (2) <i>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ YAPILAN HASTALARDA ANESTEZİ VE PERİOPERATİF BAKIM YÖNETİMİ	76
Prof. Dr. Didem Dal ⁽¹⁾ , Uzm. Dr. Aygün Güler ⁽²⁾ (1) <i>Ulus Liv Hospital, Anestezi Bölümü</i> (2) <i>Ankara Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği</i>	
SİTOREDÜKTİF CERRAHİ: TEKNİK VE AMELİYATIN AŞAMALARI	84
Prof. Dr. Aras Emre Canda, PhD ^(1,2) , Prof. Dr. Cem Terzi ⁽³⁾ (1) <i>KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi Konuk Hekim</i> (2) <i>KRC Private Center for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies</i> (3) <i>Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi</i>	

HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTETAPİDE HANGİ İLAÇLAR KULLANILMALI?	109
Yard. Doç. Dr. Tayfun Bişgin ⁽¹⁾ (1) Dokuz Eylül Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ CİHAZLARI KULLANIM İLKELERİ TEKNİK ÖZELLİKLERİ AVANTAJLAR VE DEZAVANTAJLAR	122
Op. Dr. Alparslan Saylar ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Nuri Okkabaz ⁽²⁾ (1) Viranşehir Devlet Hastanesi (2) Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR VE YAŞAM KALİTESİ	125
Prof. Dr. Erdal Polat ⁽¹⁾ , Op. Dr. Ahmet Orhan Sunar ⁽¹⁾ (1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği	
SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK UYGULAMASINDA PATOLOJİK TANININ YERİ	134
Prof. Dr. Erdal Polat ⁽¹⁾ , Dr. Gürşah Kats-Uğurlu ⁽²⁾ (1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği (2) Groningen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ve Medikal Biyoloji Bölümü	
KOLOREKTAL KANSER ORJİNİLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS HASTALARINDA NEOADJUVAN VE ADJUVAN KEMOTERAPİNİN YERİ	139
Doç. Dr. Fatma Şen ⁽¹⁾ (1) Avrasya Hastanesi, Tıbbi Onkoloji	
PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSLİ KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZLARINDA NE YAPALIM?	149
Op. Dr. Semra Demirli Atıcı ^(1,2) , Prof. Dr. Cem Terzi ⁽³⁾ (1) KRC Private Centre for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies (2) Acıbadem Kent Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği (3) Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi	
KOLOREKTAL, GASTRİK VE APENDİSYAL KANSERLERDE PROFİLAKTİK VE PROAKTİF HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİNİN ROLÜ	154
Dr. Salih Nafiz Karahan ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Ahmet Rencüzoğulları ⁽¹⁾ (1) Koç Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
KOLOREKTAL KANSER ORJİNİLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE PALYATİF AMAÇLI SİTOREDÜKSİYON VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ ENDİKASYONU VAR MI?	162
Op. Dr. Ufuk Karabacak ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Kürşat Karadayı ⁽²⁾ (1) Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği (2) Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı	
PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİNİN ROLÜ	170
Uzm. Dr. Burcu Durmak İşman ⁽¹⁾ (1) Acıbadem Kent Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi	
YAŞLILARDA SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK'İN YERİ	176
Doç. Dr. Osman Bozbıyık ⁽¹⁾ , Op. Dr. Can Uç ⁽¹⁾ (1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
KOLOREKTAL KANSER ORJİNİLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS TEDAVİSİNDE ULUSAL VE ULUSLARARASI KILAVUZLAR	180
Doç. Dr. Mehmet Ali Koç ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Cihangir Akyol ⁽¹⁾ (1) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı	

PSÖDOMİKSOMA PERİTONEİ	186
Dr. Niccolo Ettore Allievi ⁽¹⁾ , Dr. Faheez Mohamed ⁽¹⁾	
(1) <i>Peritoneal Maligniteler Enstitüsü, Basingstoke, İngiltere</i>	
PSEUDOMYXOMA PERITONEİ	198
Dr. Niccolo Ettore Allievi ⁽¹⁾ , Dr. Faheez Mohamed ⁽¹⁾	
(1) <i>Peritoneal Malignancy Institute, Basingstoke and North Hampshire Hospital NHS Foundation Trust</i>	
MALİGN PERİTONEAL MEZOTELYOMADA SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ	209
Prof. Dr. Ali Ekrem Ünal ⁽¹⁾ , Op. Dr. Selim Tamam ⁽¹⁾	
(1) <i>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
MİDE KANSERİ ORJİNİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ VE BASINÇLI İNTRAPERİTONEAL AEROSOL KEMOTERAPİ	215
Op. Dr. Cumhur Özcan ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Tahsin Çolak ⁽²⁾	
(1) <i>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
(2) <i>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
OLAĞANDIŞI KANSER PRİMERLERİNDEN KAYNAKLANAN PERİTONEAL METASTAZ İÇİN SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK	222
Dr. Hizami Amin-Tai ⁽¹⁾ , Op. Dr. Semra Demirli Atıcı ^(2,3) , Prof. Dr. Aras Emre Canda, PhD ^(2,5) , Prof. Dr. Cem Terzi ⁽⁴⁾	
(1) <i>Putra Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Bölümü, Malezya</i>	
(2) <i>KRC Private Centre for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies</i>	
(3) <i>Acıbadem Kent Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği</i>	
(4) <i>Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi</i>	
(5) <i>KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi Konuk Hekim</i>	
CYTOREDUCTIVE SURGERY AND HIPEC FOR PERITONEAL METASTASIS FROM UNUSUAL CANCER PRIMARIES	231
Dr. Hizami Amin-Tai ⁽¹⁾ , Op. Dr. Semra Demirli Atıcı ^(2,3) , Prof. Dr. Aras Emre Canda, PhD ^(2,5) , Prof. Dr. Cem Terzi ⁽⁴⁾	
(1) <i>Surgical Department, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra, Malaysia</i>	
(2) <i>KRC Private Centre for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies</i>	
(3) <i>Acıbadem Kent Hospital, Dept. Surgery</i>	
(4) <i>Retired Faculty Member</i>	
(5) <i>KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi Konuk Hekim</i>	
OVER KARSİNOMLARINDA PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ	240
Op. Dr. Tuğçe Sırma ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Mustafa Coşan Terek ⁽¹⁾	
(1) <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı</i>	
NÜKS OVER KARSİNOMLARINDA PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ	249
Op. Dr. Tuğçe Sırma ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Mustafa Coşan Terek ⁽¹⁾	
(1) <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı</i>	
KOLOREKTAL DIŞI TÜMÖRLERİN PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSİNDE SİSTEMİK KEMOTERAPİ	253
Doç. Dr. Gürbüz Görümlü ⁽¹⁾	
(1) <i>Acıbadem Kent Hastanesi, Medikal Onkoloji</i>	
SARKOMATOZİS TEDAVİSİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK'İN YERİ	258
Prof. Dr. Cem Kaan Parsak ⁽¹⁾ , Uzm. Dr. Serdar Gümtüş ⁽²⁾	
(1) <i>Çukurova Üniversitesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
(2) <i>Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği</i>	

NORMOTERMİK ERKEN İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ: HALA YERİ VAR MI?	264
Doç. Dr. Tayfun Yoldaş ⁽¹⁾ (1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
BASINÇLI İNTRAPERİTONEAL AEOROSOL KEMOTERAPİ (PIPAC)	269
Op. Dr. Semra Demirli Atıcı ^(1,2) , Prof. Dr. Aras Emre Canda, PhD ^(2,4) , Prof. Dr. Cem Terzi ⁽³⁾ (1) Acıbadem Kent Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği (2) KRC Private Center for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies (3) Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi (4) KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi Konuk Hekim	
NEOADJUVAN İNTRAPERİTONEAL SİSTEMİK KEMOTERAPİ (NİPS)	273
Prof. Dr. Sezer Sağlam ⁽¹⁾ (1) Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü	
SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ PROSEDÜRÜ UYGULANAN HASTALARDA POSTOPERATİF YAŞAM KALİTESİ	277
Yrd. Doç. Dr. Berke Manoğlu ⁽¹⁾ (1) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Birimi	
PERİTONEAL METASTAZLAR VE İNTRAPERİTONEAL İLAÇ UYGULAMASI: GÜNCEL TRANSLASYONEL VE TEMEL ARAŞTIRMALAR	284
Dr. Wim Ceelen ⁽¹⁾ (1) Gastrointestinal Cerrahi Departmanı, Ghent Üniversite Hastanesi ve Kanser Araştırma Enstitüsü Ghent (CRIG), Belçika	
PERITONEAL METASTASES AND INTRAPERITONEAL DRUG DELIVERY: CURRENT TRANSLATIONAL AND BASIC RESEARCH	293
Wim Ceelen, MD PhD ⁽¹⁾ (1) Ghent University Hospital, Gastrointestinal Surgery, Ghent Belgium	
YAZIM KURALLARI	302



BİR ORGAN OLARAK PERİTON: CERRAHİ ANATOMİ VE PATOFİZYOLOJİ

Dr. Ali Önder Devay⁽¹⁾, Dr. Ersin Öztürk⁽¹⁾

(1) Medicana Bursa Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Özet:

Periton, yaygın bir şekilde, karın içi organları çevreleyen ve bu organların birbirine değdiklerinde zarar vermelerini engelleyecek akışkan bir sıvı üreten zar olarak bilinmektedir. Halbuki peritonun bundan çok daha kompleks bir yapısı ve fizyolojik görevi vardır.

Her ne kadar periton konusundaki araştırmalar periton diyaliz çalışmalarına dayansa da son yıllarda özellikle peritoneal karsinomatozis patofizyolojisindeki rolü nedeniyle, onkolojik cerrahide de ilgi odağı haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar, peritonun sadece bir zar olmaktan öte, sıvı elektrolit emilimi, koruyucu bir immün bariyer, doku onarım ve hücrel transfer gibi birçok önemli fonksiyonu olduğunu ortaya koymaktadır.

Abstract:

Peritoneum has always been mistaken for a serous membrane that surrounds abdominal organs to prevent them from harming each other by secreting a lubricious liquid. However, it has more a complex structure and physiology other than that.

Although studies about peritoneum have focused on continuous ambulatory peritoneal dialysis in general, recent studies look into its properties particularly in regards to cancer dissemination. It is now established that peritoneum has functions other than a protective membrane such as liquid and electrolyte absorption, immune barrier, tissue repair and cellular migration.

Uzun yıllardır periton, genel cerrahi pratiğinin yadsınmaz bir parçasıdır. Klinikte de periton irritasyon bulguları fizik muayenenin önemli bir parçası olmuştur. Ancak klasik tıp kitapları dahi peritonu, abdominal organları saran bir zar olarak görmüştür. Halbuki kendine ait önemli fizyolojik fonksiyonları ile birlikte düşünüldüğünde periton, ayrı bir organdır.

Peritonun anatomik pozisyonundan ziyade, fizyolojik özelliklerine ilk vurgu yapan De Lamballe'nin ardından Senn, bu görüşleri temel alarak bağırsak anastomozlarını, omental flaperle desteklemiştir⁽¹⁾. Anotomiden ziyade, fonksiyonellik üzerine yoğunlaşan yeni bilimsel perspektif, mezenterik yapıları da peritonun bir parçası olarak görmektedir⁽²⁾.

Bu makalenin amacı, peritonun embriyolojik gelişimi, fonksiyonları ve peritoneal karsinomatozis pato-

fizyolojisindeki yeri konusunda güncel bilgileri aktarmaktır.

Periton fonksiyonlarını, normal fizyolojik durumdaki fonksiyonlar ve patolojik durumdaki fonksiyonlar olarak ikiye ayırabiliriz.

Normal fizyolojik koşullarda peritonun temel görevi; karın içi organların yüzeylerini kaplamak ve salgıladığı akışkan, kaygan sıvı ile organların temas ettikleri anda, sürtünmeden doğabilecek yaralanmaları engellemektir. En basit tabiri ile periton, özellikle de omentum üzerindeki peritondan, bir duş başlığından akar gibi seröz, kaygan bir sıvı salgılamaktadır. Bunun miktarı günlük ortalama 50-75 mililitredir⁽³⁾.

Karın içi organların yüzeylerini kayganlaştıran bu sıvı, cul de sac, kadınlarda salpinx ovarii'lerin yüzeyin-

gelir^(5,6). Embriyonun ventral ve dorsal kısımlarında bu iki mezotelial plağın birleşmesi ile primitif mezenterler oluşur.

Bilindiği üzere primitif bağırsak; fore, mid ve hind-gut'tan oluşur⁽⁸⁾. Sonrasında her bir bölüm kendi içinde ileri farklılaşmaya gider. Foregut düzeyinde ventral mezenterden hepatik tomurcuk, dorsal mezenterden splenik tomurcuk gelişir. Dalak tomurcuğuna bağlı dorsal mezenter splenorenal ligamana, hepatik tomurcuğa bağlı ventral mezenter falciform ligamana, karaciğer ve mide arasındaki mezenterik yaprak küçük omentuma dönüşür⁽⁸⁾.

Midgut gelişiminde rotasyon olduğunu iddia edenler kadar, olmadığını da iddia edenler vardır⁽²⁾. Her koşulda ince ve kalın bağırsaklar buradan gelişir. Bu esnada sindirim kanalının bir kısmı mezenter ile asılı iken, bir kısmı retroperitona yapışık halde gelişir. Gözlemsel ve histoloji çalışmaları, embriyolojik hayatta nasıl gelişmiş olurlarsa olsunlar, tüm mezenterik yapıların bir bütünlük arz ettiğini ortaya koymaktadır⁽⁹⁾. Komplet mezokolik eksizyon felsefesi de temel olarak bu gözleme dayanmaktadır.

Embriyolojik hayatta önemli noktalardan biri “sol taraf asimetrisi”dir⁽⁷⁾. Özetle sol taraf, dorsal mezenter gelişirken, bağırsak mezosunun sol tarafta daha yoğun olmasına ve yapıların sola kaymasına yol açar. Gastrokolik ligaman ve omentum buradan gelişir. İnferior tarafta ise, periton pelvik boşluğunun tavanını ve kadınlarda uterus ve rektum arasındaki Douglas poşunu yapar.

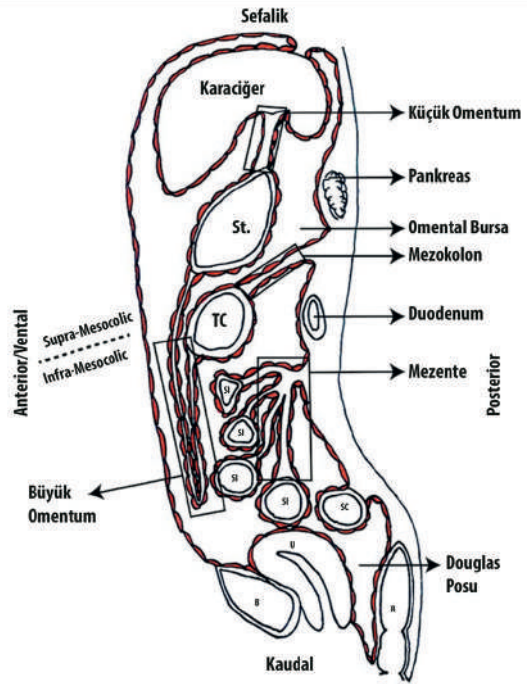
Sonuç olarak, sol taraf ağırlıklı bir mezodan oluşan sindirim kanalı gelişir ve embriyolojik periton organları yerinde tutacak ligamanları oluştururken, aynı zamanda karın boşluğunu bölümlere ayırır. Transvers kolon, karın boşluğunu; supra ve sub mezokolik kompartmanlara ayırır (**Resim 2**). Bu kompartmanlarda, kendi içinde bölümlere ayrılır ki, ilgili organ cerrahisi bu alanlarda lenfadenektomiye şart kılar. Ancak bu yapılanma, karın içi tüm boşlukların birbiri ile ilişkili olduğunun ve periton sıvısının tüm boşluklara girip çıktığının önemli bir kanıtıdır. Özellikle peritoneal karsinomatozis cerrahisinde tüm bu boşlukların açılması gerekir.

Peritonun Patofizyolojik

Durumlardaki Fonksiyonları

Mezotel hücreleri, karın içinde gelişen inflamatuvar hadiseleri tanır ve reaksiyon verir. TNF alfa ve IL-6 gibi inflamasyonu başlatan moleküller yanında, bu inflamatuvar yanıtın aşırıya kaçmaması için gereken

IL-10 gibi anti-inflamatuvar molekülleri de salgılayarak inflamasyonun şiddetini regüle eder⁽²⁾.



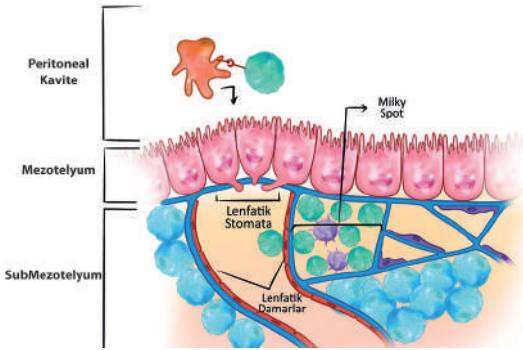
Resim 2: Abdominal kavitenin sagittal görünümü: St: mide, TC: transvers kolon, SI: İnce barsak, R: rektum, U: uterus, B: mesane

Ayrıca peritoneal mezotel hücrelerinde doğal bağışıklığın önemli komponentleri olan birçok molekülün eksprese edildiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Özetle periton, karın boşluğunda gelişen patolojik olaylarda ilk savunma hattıdır.

Mezotel hücreleri, submezotel olarak adlandırılan bazal bir doku üzerine inşa edilmiştir. Bu bazal yapıda kan damarları, lenfatik damarlar, bağ doku, makrofajlar, bazal membran, lenfositler, lenfatik stomata, adipositler vb. bulunur. Bu yapı peritondan sıvı alışverişi, patojen yakalama, patojenleri immün hücrelere sunma ve lenfatik drenaj gibi görevlerde mezotel hücrelerine yardımcı olurlar (**Resim 3**).

“Milky spots”larda yoğunlaşan lenfatik stomata ismi verilen periton boşluğu ve lenfatik sistem arasında direkt ilişki sağlayan yapılar vardır. Bu yapılar, kuboid mezotel hücreleri arasında bulunur ve periton boşluğundaki fazla sıvının, atıkların ve zararlı yapıların, lenfatik sistem tarafından uzaklaştırılması, gerektiği hallerde immün sisteme sunulması gibi çok önemli fonksiyonlarda görev alır. Peritoneal karsinomatozis patofizyolojisinde de kilit rol oynarlar. Ana tümörden dökülen ve epitelyal-mezenkimal transformasyon (EMT) yolağını

kullanan tümörler, buralara tutunarak peritoneal karsinomatozis gelişimine yol açarlar⁽¹¹⁾.



Resim 3: Mezotel organizasyon ve fonksiyon (**1a:** düz, **1b:** küboidal mezotel hücreleri). Suyun taşınması aquaporinler (beyaz oklar) vasıtasıyla olurken, zonula adharensler (iki başlı noktalı ok) destek ve seçici bariyer özelliklerini sağlar. Mezotelyal hücreler ayrıca bağışıklık indüksiyonu için patojenleri ayırabilir (beyaz kare), fagosit patojeni ve mevcut antijeni (siyah daire) yakalayabilir. Subepitelyal bazal membranı, bağ dokusu ve adipositleri içerir, ağırlıklı olarak lenfosit⁽²⁾ ve makrofajlar⁽³⁾ bulunur.

EMT, embriyolojik hayatta hücrelerin farklılaşması ve olmaları gereken yere göç etmelerine yarayan bir özelliktir. Bazı tümör hücreleri bu yolağı kullanarak, köken aldıkları dokudan ayrıldıklarında uygun ortam bulana kadar, kendilerini çevresel faktörlerden koruyacak bir duruma geçebilirler.

Peritoneal yapılarda lenfatik stomatalar bu hücreleri hapsedtiğinde, immün sistem tarafından yok edilemeyen tümör hücreleri tekrar EMT yolağını kullanarak, orijinal hallerine geçer ve bu bölgelere yerleşerek salgıladıkları moleküller ile bölgesel olarak oradaki hücreleri apoptoza zorlar, hücreler ölünce de yerlerine geçerek oraya yerleşirler. Daha sonra tümörlerin klasik süreçlerini geçirecek, büyümeye ve dokuda stabil bir konum elde etmeye başlarlar. Normal koşullarda periton boşluğundaki tehditleri uzaklaştıran bu alanlar, kanser durumunda tümör hücrelerinin peritonea yapışmasına ve peritoneal karsinomatozise yol açarlar.

Özetle inflamasyon esnasında lenfatik stomata ve “milky spots”, peritoneal boşluğunun temizlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Lenfatik stomata; bakteri

ve inflamasyon atıklarının drenajını sağlayarak fiziksel bir koruyucu mekanizma oluştururken, “milky spots”; inflamatuvar cevabın regülasyonu ve inflamatuvar ajanın ortadan kaldırılmasında görev alır⁽²⁾. Mezotel hücreleri de periton ve immün sistem arasındaki ilişkiyi sağlarlar.

Lemfatik stomatanın diğer önemli bir fonksiyonu da peritoneal sıvının drenajıdır. Lenfatik stomata periton boşluğundaki fazla sıvıyı drene ederken, diğer taraftan da periton çevresindeki lenfatik sistemin periton boşluğu ile temasını da sağlar. Laparoskopik cerrahiden önce kolondaki küçük lezyonları endoskopik olarak işaretlemek için kullanılan intralümenal boyaların ertesi gün cerrahi esnasında karın içine yayıldığını birçok cerrah gözlemlemiştir. Kolon duvarında perforasyon olmaksızın, kolon lenfatiklerinden emilen bu boyalar, ertesi gün ameliyat esnasında tüm peritonea ve özellikle de omentuma yayılmış şekilde görülür. Bu aslında, peritoneal karsinomatozis patofizyolojisini anlamak için çok güzel bir örnektir.

Peritonun diğer bir önemli fonksiyonu da doku tamiridir. Mezotel hücreleri karın içi gelişen bir hadise sonrası makrofajları temizlerken, aynı zamanda adezyonları engellemek için matriks metalloproteinaz aktivatör ve inhibitörlerini salgırlar. İnflamasyona cevap olarak değişime giden mezotel hücreleri, ancak inflamasyon ortadan kalktıktan sonra eski hallerine dönerler. Bu arada hem fibrinojenik hem fibrinolitik etki gösterirler. Bu da göstermektedir ki, mezotel hücreleri karın içi organların tamirinde görev alırken, aynı zamanda adezyonların gelişmesini engellemek üzere gerekli molekülleri de salgılamaktadırlar. Ancak yapılan çalışmalar, farklı inflamatuvar etkenlere karşı farklı mekanizmaların devreye girdiğini göstermiştir⁽²⁾. Fakat bu konunun aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; periton, sadece, karın içi organları kaplayarak onların yüzeyini kaygan hale getiren bir seröz zar olmayıp, karın boşluğunda meydana gelen, gerek infeksiyöz, gerekse tümör hadiselerde kritik rolü olan önemli bir organdır. Peritonu bu önemli fizyolojik fonksiyonları olan organ olarak anlamak ve tanımak, abdominal cerrahi ile ilgilenen her cerrahın yapması gereken bir görevdir.

KAYNAKLAR

- (1) Liebermann-Meffert, D: *The greater omentum. Anatomy, embryology, and surgical applications*, Surg Clin North Am, 2000, 80: 275-293.
- (2) Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez-Leal JL, ve ark: *The peritoneum: Beyond the tissue-a review*, Frontiers in Physiology, 2018, 9: 1-12.
- (3) Rudralingam V, Footitt C, Layton B: *Ascites matters*, Ultrasound, 2017, 25: 69-79.
- (4) Yuns S, Li FK, Cihan TM: *Peritoneal mesothelial cell culture and biology*, Perit Dial Int, 2006, 26: 162-173
- (5) Mutsaers SE: *Cells in focus: the mesothelial cell*, Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36: 9-16.
- (6) Van Baal JO, Van de Vijer KK, Nieuwland R, ve ark: *Review: the histopathology and pathophysiology of the peritoneum*. 2017, 49: 95-105.
- (7) Burn SF, Hill RE: *Left-right asymmetry in gut development: what happens next?*, Bioessays, 2009, 31: 1026-1037.
- (8) Blackburn SC, Stanton M: *Anatomy and physiology of the peritoneum*, Semin Pediatr, 2014, 23: 326-30.
- (9) Culligan K, Walsh S, Dunne C ve ark: *The mesocolon a histological and electron microscopic characterization of the mesenteric attachment of the colon prior to and after surgical mobilization*, Ann Surg, 2014, 260: 1048-56.
- (10) Turvey SE, Brodie DH: *Innate immunity*, J Allergy Clin Immunol, 2010, 125: 24-32.
- (11) Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K: *Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum*, World J Gastroenterol, 2016, 22: 7692-7707.



SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİNİN TARİHÇESİ

Dr. Mehmet Füzün⁽¹⁾

(1) Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Özet:

Peritoneal Karsinomatozis (PK) ilk defa 1908'de Miller ve Wynn tarafından tanımlanmıştır. 5 Fluorouracil'in kanser tedavisinde kullanılmaya başlanması ile bu hastalarda sağ kalım 6-12 aya çıkmıştır. Sitoredüktif Cerrahi (SRC) nin yani kanserin makroskopik olarak cerrahi ile azaltılmasının tedavide etkin olduğu ilk defa 1934'de Meigs tarafından bildirilmiştir. 1955 de Weisberger ilk defa PK'lı hastalarda İntraperitoneal Kemoterapi (İPK) uyguladı. SRC+HİPEK (Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi) Kombine tedavisi 1980 yılından sonra Dünya'da yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu tedavi ile PK da sağ kalımın 30-60 ayın üzerine kadar çıktığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Türkiye'de güncel anlamda (Sugarbaker'ın tanımladığı) PK da SRC+İPK 1995 yılında Dokuz Eylül Üniversitesinde uygulanmıştır. Yakın geçmişte yaptığımız bir ankette Türkiye'de en az 36 merkezde SRC+HİPEK tedavisinin yapıldığı anlaşılmıştır. 2023 yılı itibarı ile Türkiye'de SRC+İPK (tercihen HİPEK) uygulayan merkezlerin sayısının elliye aştığı tahmin edilmektedir.

Abstract:

Peritoneal carcinomatosis (PC) was first described by Miller and Wynn in 1908. Prior using of systemic chemotherapy for patients with PC survived <7 months. After 5-fluorouracil was used in the 1950s, survival reached 6-12 months. Cytoreductive surgery (CRS) or the macroscopic removal of peritoneal tumors to reduce cancer volume was described by Meigs in 1934. Weisberger first used intraperitoneal Chemotherapy (IPC) in 1955. Spratt et al. First used combination of hyperthermia and IPC after CRS in 1980. After 1980 Cytoreductive surgery plus Hypertermic Intraperitoneal Chemotherapy (CRS+HIPEC) was used very commonly. Many studies showed that using this combined therapy increased survival averages 30-60 months. CRS+IPC was first used Dokuz Eylül University Hospital in 1995, in Turkey. Recently a public survey performed by Füzün showed that this procedure is being used in at least 36 centers in Turkey. Today the number of centers using CRS+HIPEC is guessed nearly fifty.

Peritoneal karsinomatozis (PK) malign hastalıklar içinde prognozu çok kötü olan hastalıklardan biridir. Periton kanlanması çok az olması (Periton kardiak debinin %1-2 sini alır) nedeni ile PK'in tedavisinde sistemik tedavilerin başarı şansı pek olamamaktadır⁽¹⁾. PK tedavisinde sitoredüktif cerrahi (SRC) ve intraperitoneal kemoterapi (İPK)'nin birlikte kullanılması ile durum olumlu yönde gelişmiştir. PK sıklıkla appendiks, kolorektal ve mide kanserlerine bağlı olarak karşımıza çıkmakla beraber, diğer karın içi organlardan, primer

olarak peritondan ve çok nadiren karın dışı organlardan (meme, akciğer, melanoma gibi) da kaynaklanabilir⁽²⁾.

PK ilk defa 1908 de Miller ve Wynn⁽³⁾ tarafından tanımlanmıştır. Sistemik kemoterapi öncesi dönemlerde gastrointestinal kanser sonucu oluşmuş PK hastalarında beklenen ömür 1-7 ay kadar idi⁽⁴⁾. 1950'lerde 5-Fluorouracil (5-FU)'in kanser tedavisine girmesiyle bu hastalarda sağ kalım 6-12 aya çıkmıştır^(5,6,7,8). SRC, yani kanserin makroskopik olarak cerrahi ile azaltılması işlemi, 1934'de Meigs tarafından over kanserlerinin

tedavisinde başlatıldı⁽⁹⁾. Daha sonra 1955’de Weisberger, ilk defa PK li hastalarda karın içi kemoterapi (İPK) uyguladı⁽¹⁰⁾. Ancak SRC +İPK tedavisi 1970-1980 yıllarına kadar pek kabul görmedi. Dedrick ve arkadaşları 1978 yılında karın içine verilen kemoterapotik ilacın tümör dokusunda ancak 1-3 mm derinliğe girebildiğini bu yüzden önce makroskopik hastalığın çıkarılması gerektiğini ortaya koydu⁽¹¹⁾. Aynı yıllarda Larkin ve arkadaşları bu hastalarda tüm vücut sıcaklığının 42 santigrat dereceye çıkarılması ile tümörün daha kolay küçüldüğünü gösterdi⁽¹²⁾. Daha sonra rejyonel hipertermi ve değişik yollar ile İPK, yani erken Postoperatif İntraperitoneal Kemoterapi (EPIK) ve veya Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK) uygulamaları başladı^(13, 14, 15). Güncel anlamda SRC+HİPEK kombine tedavisi ilk defa 1980’de Spratt ve arkadaşları tarafından uygulandı⁽²⁾.

Dünyada PK de bu tedavilerin öğretilmesinde ve yapılmasında çok büyük rolü olan Sugarbaker 1995 yılında, 6 aşama içeren komplet peritonektomi yani komplet SRC işlemini tanımladı⁽¹⁶⁾. Daha sonra 1990’larda ve 2000’lerde yapılan çalışmalar, komplet SRC yapılması halinde yani tümör kalınlığının 2 mm veya altına indirilmemesi halinde tek başına EPIK veya HİPEK işleminin tedavi edici özelliğinin olmadığını, bu hastalarda ortalama yaşamın 6 ay civarında olduğunu, yani hiç cerrahi yapılmamış olanlar ile aynı olduğunu gösterdi^(17, 18, 19, 20). Günümüzde, sistemik kemoterapinin de kombinasyonu ile birlikte SRC+HİPEK uygulamaları appendiks ve kolorektal orijinli PK olgularında ortalama 30-60 ay yaşam şansı vermektedir^(21, 22, 23, 24, 25).

Türkiye’de önceki yıllarda Ankara Üniversitesinde Abdulmuttalip Ünal tarafından karın içi kemoterapi tedavilerinin yapıldığı, bazı kaynaklar tarafından bildirilmiştir. Güncel anlamda PK tedavisinde SRC+İPK uygulamaları kolorektal orijinli olgularda, 1994 yılında Washington DC de Paul Sugarbaker’ın departmanında eğitim aldıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesinde (DEÜ) 1995 yılında tarafından uygulanmaya başlamıştır. Bunun güncel tedavi bağlamında bakıldığında, Türkiye’deki ilk uygulama olduğu söylenebilir. DEÜ ekibine 1996’da Selman Sökmen, 1997’de Cem Terzi, 2006’da Emre Canda dahil olmuştur. Ekibin ilk yayını 1998’de basılmıştır⁽²⁶⁾. Ekibimiz başlangıçta koşullar gereği SRCden sonra İPK olarak EPIK uyguladı. 2008’de SRC den sonra, EPIK uygulaması yerini HİPEK uygulamasına bırakmıştır. İlk HİPEK uygulaması DEÜ de Cem Terzi’nin başkanlığında gerçekleşmiştir. 2000 yılından sonra yurt içinden ve yurt dışından birçok hekim DEÜ’deki uygulamalara katılmış veya iz-

lemişlerdir. Daha sonra Türkiye’de bu tedaviyi uygulayanların sayısı giderek artmıştır.

Yakın geçmişte Türkiye’deki son durumu belirleyebilmek amacıyla tarafımızdan bir anket çalışması yapıldı. Önce, bir ön sorgulama ile bu işlem (SRC+İPK) ile 47 merkezin veya hekimin uğraştığını değerlendirdik. Bu hekim ve ekipler ile yüz yüze veya telefon ile görüşerek aşağıdaki soruları yönelttik:

- 1- PK da SRC+İPK kombinasyon tedavisi yapıyor musunuz?
- 2- Ne zaman başladınız?
- 3- Son yıllarda ortalama yıllık olgu sayınız ne kadar?
- 4- EPIK mi HİPEK mi veya birlikte mi uyguluyorsunuz?

Birinci sorunun cevabı ile o süreçte 36 merkezin veya hekimin SRC+İPK uyguladığını gördük. 2. sorunun yanıtı **1. tabloda** görülmektedir. 3. sorunun cevabı **2. tabloda** gösterilmiştir. Bu tablolardan SRC+İPK uygulamalarının Türkiye’de giderek arttığı görülmektedir. 4. sorunun yanıtından hemen hemen tüm ekiplerin günümüzde SRC’den sonra EPIK değil, HİPEK uygulamaları anlaşılmıştır.

PK’nın güncel tedavisi olarak DEÜ de 1995’de başlattığımız SRC+İPK uygulamaları Türkiye’de giderek artmaktadır. 2023 yılı itibarı ile bu tedavi ile uğraşan birimlerin sayısının 50’yi çok aşmış olacağı tahmin edilmektedir.

Tablo 1: SRC+İPK yapan 36 merkez

Devlet Üniversitesi	22
Özel Merkez	6
Vakıf Üniversitesi	4
Devlet Eğitim ve Araştırma Hastanesi	4

Başlama Tarihi Merkez Sayısı

Tablo 2: Merkezlerin Başlama Tarihi

1995-2000	2
2000-2005	2
2005-2010	4
2010-2015	13
2015 sonrası	15

Tablo 3: Merkezlerin Yıllık Ortalama Olgu Sayısı

5’den az	13
5-10	6
10-15	3
15-20	4
20-30	3
30-45	2
50 den çok	5

KAYNAKLAR

- (1) Megan M. Harper, Joseph Kim, and Prakash K. Pandalai. *Current Trends in Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Peritoneal Disease from Appendiceal and Colorectal Malignancies. Journal of Clinical Medicine.* 2022 May 11 (10): 2840. Published online 2022 May 18. doi: 10.3390/jcm11102840.
- (2) Jafari M.D., Halabi W.J., Stamos M.J., Nguyen V.Q., Carmichael J.C., Mills S.D., Pigazzi A. *Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program.* JAMA Surg. 2014; 149: 170-175. doi: 10.1001/jamasurg. 2013.3640. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (3) Miller J., Wynn W.H.A malignant tumour arising from the endothelium of the peritoneum, and producing a mucoid ascitic fluid. *J. Pathol. Bacteriol.* 1908; 12: 267-278. Doi: 10.1002/path.1700120212. (CrossRef) (Google Scholar).
- (4) Chu D.Z., Lang N.P, Thompson C., Osteen P.K., Westbrook K.C. *Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors.* Cancer, 1989;63:364-367. Doi: 10.1002/1097-0142 (19890115)63: 2<364: AID-CNCR2820630228>3.0.CO; 2-V. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (5) Pletcher E., Gleeson E., Labow D. *Peritoneal Cancers and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.* Surg. Clin. N. Am. 2020; 100: 589-613. Doi: 10.1016/j.suc. 2020.02.009. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (6) Terzi C., Arslan N.C., Canda A.E. *Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: Where are we now?* World J. Gastroenterol. 2014; 20: 14371-14380. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14371. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (7) De Cuba E.M., Kwakman R., Knol D.L., Bonjer H.J., Meijer G.A., Te Velde E.A. *Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies.* Cancer Treat. Rev. 2013; 39: 321-327. Doi: 10.1016/j.ctrv. 2012.11.003. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (8) Seifert P., Baker L.H., Reed M.L., Vaitkevicius V.K. *Comparison of continuously infused 5-fluorouracil with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma.* Cancer. 1975; 36: 123-128. Doi: 10.1002/1097-0142(197507)36: 1<123: AID-CNCR2820360108>3.0.CO;2-C. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (9) Meigs J.V. *Tumors of the Female Pelvic Organs.* The Macmillan Company; New York, NY, USA:1934. (Google Scholar).
- (10) Goodman M.D., McPartland S., Detelich D., Saif M.W. *Chemotherapy for intraperitoneal use: A review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy.* J. Gastrointest. Oncol. 2016; 7: 45-57. Doi: 10.3978/j.issn. 2078-6891.2015.111. (PMC free ARTICLE) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (11) Dedrick R.L., Myers C.E., Bungay P.M., DeVita V.T., Jr. *Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer: Cancer Treat. Rep.* 1978; 62:1-13. (PubMed) (Google Scholar).
- (12) Larkin J.M., Edwards W.S., Smith D.E., Clark P.J. *Systemic thermotherapy: Description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects.* Cancer: 1977; 40: 3155-3159. Doi: 10.1002/1097-0142(197712)40: 6<3155: AID-CNCR2820400660>3.0.CO;2-E. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (13) Long R.T., Spratt J.S., Jr., Dowling E. *Pseudomyxoma peritonei. New concepts in management with a report of seventeen patients.* Am. J. Surg. 1969; 117: 162-169. Doi: 10.1016/0002-9610 (69) 90300-6. (PubMed) (Google Scholar).
- (14) Spratt J.S., Adcock R.A., Muskovic M., Sherrill W., McKeown J. *Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.* Cancer Res. 1980; 40: 256-260. (PubMed) (Google Scholar).
- (15) Shingleton W.W., Parker R.T. *Abdominal perfusion for cancer chemotherapy using hypothermia and hyperthermia.* Acta Unio Int. Contra Cancrum. 1964; 20: 465-468. (PubMed) (Google Scholar).

- (16) Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Ann. Surg.* 199; 221: 29-42. Doi: 10.1097/00000658-199501000-00004. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (17) Chua T.c., Moran B.J., Sugarbaker P.H., Levine E.A., Glehen O., Gilly F.N., Baratti D., Deraco M., Elias D., Sardi A., et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2449-2456. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (18) Levine E.A., Stewart J.H.T., Shen P., Russell G.B., Loggie B.L., Votanopoulos K.I. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Experience with 1000 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218: 573-585. doi: 10.1016/j.jamcollsurg. 2013.12.013. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (19) Gilly F.N., Beaujard A., Glehen O., Grandclement E., Caillot J.L., Francois Y., Sadeghi-Looyeh B., Gueugniaud P.Y., Garbit F., Benoit M., et al. Peritonectomy combined with inyraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: Phase I-II study. *Anticancer Res.* 1999; 19: 2317-2321. (PubMed) (Google Scholar).
- (20) Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete Cytoreduction in 174 Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Appendiceal Malignancy. *Ann. Surg.* 2004; 240: 278. doi: 10.1097/01.sla.0000133183.15705.71. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (21) Glehen O., Kwiatkowski F., Sugarbaker P.H., Elias D., Levine E.A., De Simone M., Barone R., Yonemura Y., Cavaliere F., Quenet F., et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 22: 3284-3292. doi: 10.1200/JCO.2004.10.012. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (22) Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F., Bereder J.M., Quenet F., Sideris L., Mansvelt B., Lorimier G., Msika S., Elias D. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 2010; 116: 5608-5618. doi: 10.1002/cncr.25356. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (23) Rosa F., Galiandro F., Ricci R., Di Miceli D., Quero G., Fiorillo C., Cina, C., Alfieri S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal metastases: Analysis of short-and longterm outcomes. *Langenbecks Arch. Surg.* 2021 doi: 10.1007/s00423-021-02353-z. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (24) Grotz T.E., Overman M.J., Eng C., Raghav K.P., Royal R.E., Mansfield P.F., Mann G.N., Robinson K.A., Beaty K.A., Rafeed S., et al. Cytoreductive Sugery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Moderately and Poorly Differentiated Appendiceal Adenocarcinoma: Survival Outcomes and Patient Selection. *ANN. Surg. Oncol.* 2017; 24: 2646-2654. doi: 10.1245/s10434-017-5938-8. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar).
- (25) Füzün M., Sökmez S., Terzi C., Canda AE., Cytoreductive approach to perito cancer: Turkish experience. *Acta Chir Iugosl.* 2006; 53 (2): 17-21. PMID: 17139879.
- (26) M.Füzün, B. Elverdi, G.Avcı, S.Sökmen, M.Hacıyanlı. Cytoreductive Approach to Peritoneal Carsinomatosis From Adenocarsinoma of the Large Bowel. *Regional Cancer Treatment*, 9: 223-226, 1998.



KOLOREKTAL KANSER ORİJİNLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

Dr. Cem Terzi⁽¹⁾, Dr. Çiğdem Arslan⁽²⁾

(1) Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi

(2) İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Doğal seyri yaklaşık 6 aylık kötü bir medyan sağkalım olan kolorektal kökenli peritoneal karsinomatoziste (KRKPK) agresif cerrahi ve multimodal tedavi sonuçları iyileştirilebilir. Hastalığın metastatik bir süreç değil, lokorejyonel bir yayılım gibi ele alınması ile sitoreduktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) küratif bir seçenek olmuştur. Son yıllarda bu yeni tedavi yöntemine ilişkin deneyim ve veriler hızla artmış ve beraberinde endikasyon, güvenlik ve etkinliği tartışan yeni soruları da getirmiştir. Elimizdeki veriler tartışmaz olarak hasta seçimi ve tam sitoreduksiyona ulaşabilirliğin KRKPK tedavisinde kilit rol oynadığını göstermektedir. Yeni teknolojilerle birlikte genetik ve hücresel düzeyde devam eden çalışmalar SRC ve HİPEK'in geleceği için umut vericidir.

Abstract:

Aggressive surgery and multimodal therapy can improve outcomes in peritoneal carcinomatosis of colorectal origin (CRCPC) which has a natural history of 6 months median survival. With the treatment of the disease as a locoregional spread rather than a metastatic process, cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have become a curative option. The experience and data on CRS and HIPEC have increased rapidly, raising new questions about indications, safety and efficacy. The available data indisputably show that patient selection and the ability to achieve complete cytoreduction play a key role. Ongoing studies at the genetic and cellular level together with new technologies are promising for the future.

Giriş

Periton, kolorektal kanserlerde (KRK) karaciğer ve akciğerden sonra metastazların en sık görüldüğü 3. bölgedir. Senkron kolorektal kökenli peritoneal karsinomatozis (KRKPK) sıklığı yaklaşık %8'dir ve bunların yarısında metastazların tek odağı peritondur^(1,2). Beş yıllık kümülatif metakron peritoneal karsinomatozis (PK) sıklığı geniş bir kanser veritabanı çalışmasında %4.2 olarak bulunmuştur⁽³⁾. Başka bir derlemede küratif KRK cerrahisi sonrası metakron PK görülme oran-

ları %4-19 arasında değişmektedir ve nüks nedeniyle laparotomi yapılan hastaların %44'ünde PK saptandığı bildirilmiştir^(4,5). Ölüm nedeni KRK olan hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında peritoneal yayılım %40-80 arasındadır⁽⁴⁾. Metastatik hastalıkta bağırsak tıkanıklığı, asit, iştahsızlık ve ağrı gibi yaşam kalitesini en çok bozan semptomların başlıca nedeni PK'dır. Küratif cerrahi sonrası nüks gelişen hastalarda PK varlığı diğer yerleşim yerlerine göre en kötü sağkalıma sahiptir^(6,7). Karaciğer ve akciğer metastazlarına göre daha

nadir görülmesine karşın daha kötü prognozlu olması KRKPK'yi araştırmaların odağına taşımıştır⁽⁶⁾.

Peritoneal karsinomatozisin yaygın bir terminal dönem hastalıktan çok peritoneal boşluğa sınırlı izole bir hastalık olduğu görüşü sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) yaklaşımının temelini oluşturmaktadır. Geçtiğimiz yirmi yıl boyunca, bu yeni tedavi yöntemine ilişkin deneyim ve veriler; beraberinde endikasyon, güvenlik ve etkinliği tartışan yeni soruları da getirerek hızla artmıştır. Bu makalede, KRKPK'ya genel bir bakışla birlikte tedavide SRC HİPEK'in yeri güncel kanıtlar ışığında gözden geçirilmiştir.

1. Patofizyoloji

Peritoneal karsinomatozisin gelişmesinden sorumlu olduğu düşünülen iki yol vardır. Birincisi tümörün serozaya ulaşmasıyla primer tümörden dökülen hücrelerin peritona yayılmasıdır ve daha çok senkron PK'dan sorumludur. İkincisi ise cerrahi sırasında lenfatiklerin ve damarların kesilmesi ya da primer tümörün bütünlüğünün bozulmasıyla hücrelerin peritoneal boşluğa dökülmesidir ve daha çok metakron PK'dan sorumludur⁽⁸⁾. Her iki durumda da 'tohum ve toprak' (seed and soil) mekanizması geçerlidir. Kanser hücrelerinin invazyon ve metastazını açıklayan bu hipoteze göre hücreler önce peritoneal boşlukta serbestçe dolaşmakta (eksfoliasyon), sonra submezotelyal dokuya tutunmakta (invazyon) ve daha sonra submezotelyal dokuda çoğalmaktadır (profilasyon)⁽⁹⁾. Bu süreçten tümör hücrelerinin yüzeyindeki çok sayıda lökosit ilişkili adhezyon molekülleri, integrinler ve selektinler kadar peritoneal stromadaki kemokinler ve büyüme faktörleri de sorumludur⁽¹⁰⁾. Tümör ve 'tümör mikroçevresi' arasındaki bu etkileşim çok sayıda gen ve proteinin rol oynadığı şüphesiz son derece bireysel bir süreçtir. Güncel deneysel çalışmaların odağını tümör ve hasta özelinde geliştirilmek istenen tedaviler oluşturmaktadır.

2. Klinik özellikler, doğal seyir ve palyatif kemoterapi

Tarihsel olarak KRKPK, 5-fluorourasil (5FU) bazlı kemoterapilerle palyatif tedavi edilen bir hastalıktır. Jinekolojik kökenli olmayan PK'nın doğal seyriyle ilgili ilk sonuçlar 1989'da Chu ve ark⁽¹¹⁾ tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmadaki 45 KRKPK hastası için ortalama sağkalım 6 aydır. Ana semptomlar asit (%34.9) ve bağırsak tıkanıklığıdır (%24.3). 2000'de yayınlanan çok merkezli prospektif EVOCAPE 1 çalışmasında jinekolojik kökenli olmayan PK ile takip edilen 370 hastada ortalama ve ortalama sağkalımlar 6 ve 3.1 ay-

dır⁽¹²⁾. Bu kısa sağkalım sürecinde distansiyon, ağrı, beslenememe gibi ilerleyen semptomlar için palyasyon sağlamak oldukça zordur ve yaşam kalitesi çok düşüktür. Hastaların büyük kısmı kemoterapi alacak kadar iyi durumda değildir. Stoma ve by-pass gibi palyatif cerrahilerde ortalama sağkalım 8 ay civarındadır ve mortalite %12-14, morbidite %22-47 arasında bildirilmiştir^(13, 14). Hastalığın doğal seyrini iyi yansıtan tüm bu sonuçların modern kemoterapi ve agresif cerrahi yaklaşımlardan önce olduğunu akıldan tutmak gerekir. Bu kötü sonuçlar, hastalığın bu aşaması için daha etkili bir yaklaşım bulma ihtiyacını doğurmuştur.

Kolorektal kemoterapötiklerdeki yenilikler, evre III ve IV hastalıkta sağkalımda önemli bir iyileşmeye yol açmıştır. Bu konuda az sayıda kanıt düzeyi yüksek çalışma vardır. Intergroup-0035 çalışması, evre III hastalıkta primer tümör rezeksiyonundan sonra adjuvan 5-FU'nun kontrol grubundaki %46'ya kıyasla sağkalımı anlamlı olarak %60'a yükselttiğini ortaya koymuştur⁽¹⁵⁾. Daha sonra, 2004 yılında MOSAIC çalışması 5-FU ve oksaliptatin (FOLFOX) ile ikili kemoterapinin 5 yıllık sağkalımı %75'e çıkardığını göstermiştir⁽¹⁶⁾. Evre IV hastalıkta ise 5-FU ile oksaliptatin (FOLFOX) veya 5-FU ile irinotekan (FOLFIRI) ikili tedavileri ve bunları anti-angiogenez ve anti-EGFR ajanları ile birleştiren üçlü tedavilerinin tümü sağkalımı iyileştirmektedir ve kademeli olarak kullanılabilir⁽¹⁷⁾.

Genel olarak evre IV hastalar için sonuçlar iyileşmiş olsa da KRKPK alt grubu için sağkalım hematojen metastazı olan hastalara göre halen önemli ölçüde daha düşüktür. Evre IV KRK'da çağdaş kemoterapi rejimlerinin uygulamaya girmesinde büyük rol oynayan 4 randomize klinik çalışma (CAIRO1, CAIRO2, N9741, N9841) sayılabilir^(18, 19). Bu çalışmalarda ortalama sağkalım PK'lı hastalarda (10-15 ay) PK'sız evre IV hastalığı olanlara (17-20 ay) kıyasla %30- 50 daha kısadır. Bunun nedeni, plazma-periton bariyerinin ilaç etkinliğini azaltması olabilir. Ayrıca peritoneal hastalıktaki yaşam kalitesini belirgin etkileyen ilerleyici semptomlar nedeniyle çoğu hastada tedavi planı kesintiye uğramakta, tamamlanamamaktadır. Rezektabl hastalığı olanlarda sistemik tedavinin SRC ve HİPEK ile kombine edilmesi doğrudan bu faktörü ele alır ve mikrometastatik kompartmanda istenen ilaç etkinliğini sağlayabilir.

3. Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Kolorektal kanserde küratif tek tedavi seçeneği cerrahidir. Hastalığın cerrahi olarak tamamen çıkarılması hangi evrede olursa olsun potansiyel küratif tek seçenektir. Bu noktada kısıtlayıcı olan metastatik hastalığın

yerleşimi ve yaygınlığıdır. Makroskobik olarak hayati anatomik bölgeleri tutmayan hastalık cerrahi olarak çıkarılabilir; hematogen ya da lenfatik yolla dolaşan mikroskobik hastalık modern kemoterapötiklerle tedavi edilebilir; ancak peritoneal kavitedeki makroskobik ve mikroskobik hastalık gerek milimetrik nodüllerin tamamen temizlenmesindeki zorluk gerekse gözle görülmeyen hücrelere ilaç erişiminin sınırlı olması nedeniyle PK'yı diğer bölgelerde yerleşen metastazlara göre daha zor kılmaktadır.

Hollanda faz 3 çalışmasından bu yana SRC ve HİPEK uygulayan merkezlerin sayısında önemli bir artış olmuş, 25'ten fazla ülke ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 80'den fazla merkezde prosedür aktif olarak uygulanmıştır⁽²⁰⁾. Artan merkez sayısı ve veriler, optimal rezeksiyon (CC0/CC1) elde edilebildiğinde SRC ve HİPEK'in cerrahi standart olarak kabul edilmesi ve birçok kılavuzda yer almasıyla sonuçlanmıştır.

3.1. Teknik

Sugarbaker⁽⁸⁾ PK tedavisinin metastatik bir süreç değil lokorejyonel bir hastalık gibi yapılması gerektiğini ileri sürdüğünden beri SRC ve HİPEK PK'da da küratif cerrahi seçenek haline gelmiştir. Sitoreduktif cerrahi Sugarbaker tarafından tanımlanan bir dizi viseral rezeksiyon ve peritonektomi prosedürüdür. Buna eklenecek intraperitoneal kemoterapi ile peritoneal boşlukta kalan canlı tümör hücrelerini elimine edecek terapötik konsantrasyonlara daha düşük doz kemoterapötiklerle ulaşılabilir. Bu da daha az sistemik yan etkiyle daha etkin bir tedavi anlamına gelmektedir. Kemoterapötiklerin intraperitoneal uygulamasının intravenöz yollardan daha üstün farmakokinetik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾. Peritoneal kan akışı ve tümör mikroçevresi üzerinde etkileri olan hipertermi, intraperitoneal kemoterapinin etkinliğini artırır⁽²²⁾. Bu nedenle, intraperitoneal kemoterapinin termal kemosenzitivasyonun maksimum olduğu 40-43 °C'de hipertermik bir ortamda uygulanması önerilmektedir⁽²³⁾. İntraperitoneal kemoterapi için çeşitli teknikler tanımlanmıştır, ancak literatürde sonuç, morbidite ve güvenlik açısından bir tekniğin diğerlerine göre üstünlüğünü doğrulayan yeterli kanıt yoktur⁽⁸⁾. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi açık (collesium) ya da kapalı teknikle uygulanabilir. Kapalı abdominal teknikte, SRC ve anastomozlar ve/veya stoma tamamlandıktan sonra drenler ve ısı problemleri yerleştirilir ve abdomen kapatıldıktan sonra HİPEK uygulanır. Kemoterapötiklerin 41-43 °C sabit periton içi sıcaklıkta perfüzyonu hipertermik perfüzyon sistemi ile gerçekleştirilir. Perfüzyon süresi kemoterapötik ajana göre 30-120 dakika arasında

değişmektedir. Bu yöntemin teorik avantajları arasında sabit hedef sıcaklığa daha hızlı ulaşılması ve daha kolay sürdürülmesi, yüksek intraabdominal basınç ile kemoterapötiklerin penetrasyonunun artması, ameliyathane-deki personelin güvenliği ve açık yöntemlere göre daha kolay uygulama yer almaktadır. İşlem tamamlandıktan sonra ısı problemleri çıkarılır ve drenler 2-3 gün boyunca karında bırakılır.

3.2. Hasta Seçimi ve Evreleme

Hastanın performans durumu SRC ve HİPEK'in morbiditesi göz önüne alındığında temel bir husustur. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) veya Dünya Sağlık Örgütü (WHO) endeksleri > 2 ve ciddi komorbiditeler (ciddi kardiyopulmoner hastalık veya böbrek yetmezliği) hastalık yaygınlığından bağımsız majör kontrendikasyonlar olarak kabul edilir⁽²⁴⁾.

Peritoneal karsinomatozis indeksi (PKİ) tümör yükü ve prognoz her ikisini de değerlendirmek için en çok kabul gören skordur⁽⁸⁾. Faron ve ark.⁽²⁵⁾ PKİ <10 için %53, 10-20 arası için %23 ve PKİ >20 için sadece %12 5 yıllık sağkalım gösterdikleri çalışmalarında hastalık yaygınlığının önemini vurgulamışlardır. Güncel kılavuzların çoğu PKİ >20'yi SRC ve HİPEK için kontrendikasyon kabul etmektedir⁽²⁶⁾. Peritoneal yüzey hastalığı şiddeti skoru (PSDSS) yaygın olarak kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış bir diğer preoperatif evreleme skorudur. Bazı uzmanlar PSDSS >IV (10 puan) hastalığı SRC için kontrendikasyon olarak değerlendirmektedir. Bu skor ve PKİ arasında prognostik açıdan bir fark gösterilememiştir⁽²⁷⁾.

Sitoreduksiyon skorunun tamlığı (CC) prognozu değerlendirmek için belki de en önemli araçtır. Hastalığın yaygınlığından; PKİ ve PSDSS'den bağımsız olarak hastalık tam olarak çıkarılabiliyorsa sonuçlar daha iyi olacak, görece erken bir hastalıkta CC1-2 rezeksiyonda sonuçlar daha kötü olacaktır. Makroskopik tam sitoreduksiyon SRC'nin uzun vadeli faydası için şarttır. Tam olmayan sitoreduksiyon ve debulking cerrahide sağkalımda iyileşme gösterilmemiştir. Bir başka deyişle, CC1'den (<2,5 mm) az sitoreduksiyon sağlanamıyorsa CRS ve/veya HİPEK uygulanmamalıdır. HİPEK'in penetrasyonu bu boyutlardan daha büyük nodüllerde etkin değildir⁽²⁸⁾.

Kolorektal kanser tanısı konan her hastada histopatolojik tanı ile birlikte abdomen ve toraks bilgisayarlı tomografisi ve tam kolonoskopi (yapılamıyorsa sanal kolonoskopi) yapılmalıdır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) rutin olarak önerilmemekle birlikte, PET'in ekstraabdominal hastalık şüphesi olan hastalarda ya-

rarlı bir araç olduğu düşünülmektedir. Asit, mezenterik invazyon, peritoneal nodüller, luminal daralma, peritoneal kalınlaşma ve belirginleşme PKİ'nin radyolojik tipik bulguları arasındadır. Preopratif PKİ skorunun belirlenmesi tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesi ve gereksiz cerrahiden kaçınmak için elzemdir. Bununla birlikte, radyolojik PKİ ile cerrahi PKİ ve tam sitoreduksiyona ulaşılabilirlik arasında önemli yanlışlık oranları gözlenmiştir⁽²⁹⁾. Bu durum radyolojik araçların düşük duyarlılığı nedeniyle tümör yükünün olduğundan az görünmesiyle ilişkili olduğu gibi tam sitoreduksiyona ulaşılabilirliğin cerrah ve merkez bağımlı bir faktör olmasıyla da ilişkilidir.

Primer tümöre eşlik eden lenf nodu metastazı varlığı rekürrens için kötü bir prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı varsa tümörün daha agresif biyolojide olduğu kabul edilebilir. Küratif SRC ve HİPEK sırasında lenf nodu pozitif olan hastalarda sağkalım daha kötüdür^(30, 31).

Eşzamanlı karaciğer metastazı ve PK yakın zamana kadar anrezektable kabul edilmekteydi. Ancak karaciğer metastazlarının peritoneal lezyonlardan daha zayıf bir metastatik potansiyele sahip olduğu ve modern sistemik kemoterapiye iyi yanıt verdiği (%60'a kadar) göz önüne alındığında, cerrahların yaklaşımı zaman içinde değişti. Son on yılda, birçok yayın SRC ve HİPEK'le birlikte uygulanan karaciğer metastazektominin uygulanabilirliğini öne sürmüş ve morbidite eklemeksizin sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir⁽³²⁻³⁴⁾. Tam sitoreduksiyon uygulanabiliyorsa karaciğer metastazı SRC ve HİPEK için kontendikasyon değildir⁽³⁵⁾.

3.3. Güvenli mi?

Sitoreduktif cerrahi gerektiğinde çok sayıda organın, karın duvarının, peritonun ve diyafragmanın çıkarıldığı; irili ufaklı nodüllerin tek tek çıkarıldığı ya da yakıldığı zorlu bir ameliyattır. Uzun ameliyat süresi, kan kaybı, hemodinamik ve fizyolojik dengesizlikler, hipotermi riski ve postoperatif yoğun bakım gereksinimi artmış postoperatif komplikasyon riskini de beraberinde getirmektedir. Hastaların çoğu geçirilmiş abdominal cerrahiler, neoadjuvan kemoterapi, malnütrisyon ve PK'ya bağlı semptomlar nedeniyle düşkündür ve komplikasyonlara yatkındır. İntraperitoneal kemoterapiye bağlı toksisite kendi başına sonuçları kötüleştirmekte ve diğer komplikasyonları da kolaylaştırmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 60 000 hasta PK tanısı almakta ve bunlardan ancak 1000'i cerrahiye yönlendirilmektedir⁽³⁶⁾. Doğru yönlendirmenin önündeki en büyük engel tedavinin güvenliği ve

etkinliği hakkındaki çekincelerdir. Bir anket çalışması klinisyenlerin %60'ının hastaları ileri tedaviye yönlendirirken komplikasyonlar ve güvenlik hakkında endişeli olduklarını ortaya koymuştur. Son 10 yıl öncesinde yapılan erken SRC ve HİPEK çalışmalarındaki %10-20 mortalite ve %40-60 morbidite oranları düşünülürse bu çekinceler anlaşılabilir⁽³⁷⁻³⁹⁾. Ancak bu sonuçlar son yıllardaki hasta seçimi ve cerrahi tekniklerdeki iyileşmenin etkisini yansıtmamaktadır. Peritoneal karsinomatosis cerrahisi hakkında bilgilerimiz ve tecrübelerimizin artmasına paralel olarak güncel çalışmalarda mortalite ve morbidite oranları sırasıyla %1-5 ve %10-30 düzeylerine gerilemiştir⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. Bu oranlar pankreatikoduodektomi ve özofajektomi gibi majör cerrahilerle benzerdir⁽³⁶⁾.

2019'da Piso ve ark.⁽⁴⁴⁾ Alman veritabanından 2149 hastanın sonuçlarını taramış, Clavien-Dindo evre 3-4 komplikasyon oranını %19.3 ve 30 günlük mortaliteyi %2.3 olarak bulmuşlardır. Bu komplikasyonlardan yaklaşık yarısı cerrahi komplikasyonlardır. Morbidite ile ilişkili bağımsız prognostik faktörler pankreatik rezeksiyon (OR: 2.4), rektal rezeksiyon (OR: 1.5) ve anastomoz varlığı (OR: 1.35) olarak bulunmuştur. Reoperasyon (OR: 8.7) ve yaş>70 (OR: 3.35) ise mortalite için bağımsız prognostik faktörlerdir⁽⁴⁴⁾. Hastalığın yaygınlığı ve PKİ'nin ve dolayısıyla sitoreduksiyon tamlığının (CC skoru) morbidite ile ilişkisi başka birçok çalışmada da gösterilmiş iyi bilinen risk faktörleridir^(45, 46). Komplikasyonlarla ilişkili diğer risk faktörleri arasında önceden geçirilmiş cerrahinin yaygınlığı, sigara, kötü fiziksel ve nütrisyonel durum, postoperatif yoğun bakımda kalış süresi, kan kaybı ve ameliyat süresi sayılabilir^(47, 48). Yaş tek başına bir kontrendikasyon değildir. Fiziksel performansı iyi ve yaşam beklentisi uzun olan 65 yaş üstü hastalarda SRC ve HİPEK genç hastalarla benzer sonuçlara sahiptir⁽⁴⁹⁾. Sitoreduktif cerrahi ve HİPEK sonrası anastomoz kaçığı oranı yaklaşık %10'dur ve yüksek mortalite ile ilişkilidir⁽⁵⁰⁾. Stomacın ve anastomozun HİPEK'ten önce/sonra yapılmasının kaçak ve komplikasyonlar üzerinde bir etkisi gösterilememiştir⁽⁵⁰⁾. İntraperitoneal kemoterapi rejiminin ve HİPEK tekniğinin (açık/kapalı) komplikasyonlar üzerine etkisiyle ilgili pek fazla veri olmamakla birlikte bir çalışmada oksaliplatin bazlı HİPEK cisplatin ve mitomisin-C'ye göre daha fazla morbidite ile ilişkili bulunmuş, HİPEK tekniğinin bir etkisi görülmemiştir⁽⁵¹⁾. Sugarbaker⁽⁴⁸⁾ bir çalışmasında inkomplet sitoreduksiyon ve taze donmuş plazma transfüzyonu gereksinimini komplikasyonlar için bağımsız risk faktörleri olarak bildirmiş ve özellikle nötropeninin ölümcül kompli-

kasyonlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca tek bir ciddi (evre 3 ve 4) komplikasyon gelişen hastalarda başka ciddi komplikasyonların da genellikle tabloya eklendiğine dikkat çekmiştir. Enfeksiyöz komplikasyonlar morbidite ve uzamış hastanede kalışın en sık nedenidir^(46, 52, 53). Şüphesiz HİPEK'in cerrahi ve enfeksiyöz komplikasyonlar üzerinde olumsuz etkisi vardır. Bir çalışmada hastaların yaklaşık ¼'ünde HİPEK'e bağlı hematotoksisite ve nefrotoksisite olduğu görülmüş ve yazarlar özellikle hematotoksisitenin geç postoperatif dönemde taburculuk sonrası da izlenmesi gerektiğine dikkat çekmişlerdir⁽⁴⁶⁾. Perioperatif komplikasyonların National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events kriterleriyle sınıflandırılması ve ilk 90 boyunca izlenmesi önerilmektedir⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK için perioperatif mortalite ve morbidite üzerinde etkili olabilecek faktörler şöyle gruplanabilir: 1) hastaya bağlı değişkenler, 2) cerrahi değişkenler, 3) HİPEK'e bağlı riskler, 4) merkez ve cerrah deneyimi. Bu faktörlerin büyük kısmı elektif cerrahi koşullarda düzenlenebilir ve optimum hale getirilebilir. Doğru hasta seçimi, hastaların ameliyata iyi hazırlanması (prehabilitasyon), enfeksiyonlardan ve tromboembolik komplikasyonlardan korunmak için uygun profilaksi; cerrahi süresinin, kan kaybının ve yoğun bakım gereksiniminin azaltılması, doğru ilaç ve doz seçimi perioperatif mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Tüm bu önlemler multidisipliner ve adanmış bir takımın (cerrah, onkolog, radyolog, patolog, anestezi, diyetisyen, fizyoterapist) uyum halinde çalışmasıyla gerçekleştirilebilir. Tedavi planlarının konseyde kararlaştırılması, hastaların ameliyat öncesinden taburculuğa kadar standart bir protokolle yönetilmesi ve yüksek merkez tecrübesi daha düşük morbidite ile ilişkilidir⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾. İyi cerrahi sonuçlar için öğrenme eğrisi 140-200 SRC ve HİPEK prosedürüdür^(62, 63). Hastaların SRC ve HİPEK konusunda yüksek tecrübeli merkezlerle yönlendirilmesi cerrahi ve onkolojik sonuçları iyileştirmektedir⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾.

Özetle, KRKPK tedavisinde SRC ve HİPEK hasta seçiminden periepratif yönetime kadar her aşamada standardizasyon sağlamış ileri merkezlerde uygulandığında güvenilir bir yöntemdir. Komplikasyonların büyük kısmı düzeltilebilir faktörlere bağlıdır ve optimum koşullarda cerrahi yapıldığında diğer majör abdominal cerrahilerden daha sık değildir.

3.4. Etkin mi?

Peritoneal karsinomatozis tedavisi ile ilgili yüksek kanıt düzeyli çalışmalar ne yazık ki hem hasta dahil etme hem de randomizasyonla ilgili güçlükler nedeniyle

le oldukça kısıtlıdır. Randomize çalışmalar ve tecrübeli merkezlerden gelen retrospektif sonuçlardan elde ettiğimiz en net görüş hastalığın yaygınlığı ve rezektabilitenin sağkalımı etkileyen en önemli faktörler olduğudur. Fransa'dan 523 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada tam sitoredüksiyona ulaşılamayan hastalarda medyan sağkalım (9 ay) sistemik kemoterapi ile benzer bulunmuştur⁽⁶⁵⁾. Aynı çalışmada tam sitoredüksiyon oranı %84 ve SRC + HİPEK yapılan hastalarda medyan sağkalım 33 ay olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada R2 rezeksiyon yapılan 43 hastada medyan sağkalım sadece 6.3 aydır⁽⁶⁶⁾.

Kolorektal kökenli peritoneal karsinomatoziste SRC ve HİPEK'le ilgili yüksek kanıt düzeyli ilk çalışma 105 hasta ile 2003'te Hollanda'da yapılmıştır. Verwaal ve ark. nın randomize çalışmasında sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında SRC ve HİPEK yaklaşık 2 kat daha iyi sağkalım ile sonuçlanmıştır (12.6 vs 22.3 ay, $p=0.032$)⁽²⁰⁾. Aynı çalışmanın 8 yıllık sonuçlarında kemoterapi kolunda progresyonsuz sağkalım 7.7 ay iken SRC ve HİPEK kolunda 12.6 aydır ($p=0.020$) ve tam sitoredüksiyona ulaşılan hastalarda 5 yıllık sağkalım %45'tir⁽⁶⁷⁾. Bu çalışmada kemoterapi kolundaki hastalarda modern ajanların kullanılmadığı akılda tutulmalıdır. Uppsala'dan hasta dahlindeki güçlük nedeniyle 48 hasta ile sonlandırılmış bir başka randomize çalışmada kemoterapi kolunda FOLFOX kullanılmış, cerrahi kolunda ise SRC ile birlikte erken intraperitoneal kemoterapi (EPIK) uygulanmıştır⁽⁶⁸⁾. Medyan sağkalım sistemik kemoterapi için 18 ay, SRC ve EPIK için 25 ay iken 2 yıllık sağkalım sistemik kemoterapi grubunda %38, SRC ve EPIK grubunda %54'tür ($p=0.06$). Her ne kadar HİPEK ile ilgili olmasa da bu çalışma agresif cerrahi ve bölgesel kemoterapinin tek başına modern intravenöz kemoterapiye üstün olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Yakın zamanda yayınlanan PRODIGE 7'ye kadar KRKPK'da SRC ve HİPEK ile ilgili çalışmaların çoğu randomize olmayan serilerin sonuçlarıdır⁽⁶⁹⁾. Ihemelandu ve ark.⁽⁷⁰⁾ 20 yıllık tek merkez sonuçlarını bildirdikleri 318 hasta içeren çalışmalarında tam sitoredüksiyona ulaşılan hastalarda 36.6 ay medyan sağkalım ve %42.5 genel sağkalım bildirmişlerdir. Diğer geniş gözlemsel çalışmalarda da 32-63 ay arasında benzer medyan sağkalımlar bildirilmiştir^(65, 68, 71, 72). 2008'de Elias SRC ve HİPEK yapılan 48 hastada 96 ay medyan takip süresinde 63 ay medyan sağkalım bildirmiştir⁽⁶⁵⁾. Aynı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım SRC ve HİPEK grubunda %51 iken sistemik KT grubunda %13'tür ($p<0.05$). Bu çalışmada HİPEK için "hızlı OXA" (30 dk oxaliplatin) ve intravenöz KT için

5-FU kullanıldığı ve KT kolundaki hastaların retrospektif olarak HİPEK öncesi dönemden seçildiği, ayrıca HİPEK kolundaki hastaların daha genç ve tümör difransiyasyonunun daha iyi olduğu ve akılda tutulmalıdır. Huang'ın 2017'deki metaanalizi⁷³, 1 randomize kontrollü ve 14 randomize olmayan kontrollü çalışmanın havuzlanmış analizinde SRC ve HİPEK'in palyatif cerrahi ya da sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (HR=2.67, CI: 2.21-3.23, p<0.00001). Metaanalize kontrollü olmayan çalışmalar da eklendiğinde toplam 76 çalışma için medyan sağkalım HİPEK grubunda 29 ay iken kemoterapi grubunda 17.9 aydır (p<0.0001).

2021'de sonuçları heyecanla beklenen PRODIGE 7 çalışması 41.2 ay medyan sağkalım ve %36.7 5 yıllık genel sağkalım ile SRC'nin etkinliğini göstermiş olsa da HİPEK'in gerekliliği hakkında birçok tartışmayı da beraberinde getirmiştir⁽⁶⁹⁾. Çalışmaya 17 merkezden en az 6 ay sistemik kemoterapi almaya uygun performansta olan ve cerrahi sonrası 1 mm'den daha az rezidü tümör kalan 265 hasta dahil edilmiştir. Bir gruba SRC ve intravenöz kemoterapi yapılmış, diğer gruba SRC ile birlikte intravenöz 5-FU ve 30 dk yüksek doz intraperitoneal oksaliplatin verilmiştir. Medyan 64 ay izlemde "hızlı OXA" PKİ 11-15 olan hastalar dışında sağkalımda bir iyileşme sağlamamıştır. Medyan sağkalım SRC grubunda 41.2 ay, SRC ve HİPEK grubunda 41.7 ay olarak bulunmuştur (p>0.05). Otuz günlük morbidite ve mortalite iki grup arasında benzerdir. Altmış günlük ciddi morbidite oranı HİPEK grubunda %26 iken SRC grubunda %15'tir (p=0.035). Bu sonuçlar yüksek doz ve kısa süreli oxaliplatinle yapılan HİPEK'in PKİ 11-15 olan hastalar dışında ek bir avantaj sağlamadığını göstermekte; KRKPK tedavisinde HİPEK'e bağlı komplikasyonlardan kaçınma ve daha iyi sağkalım elde etme açısından hasta seçiminin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Yine de bu çalışmaya bakarak HİPEK'in tamamen etkisiz olduğunu söylemek doğru olmaz.

Sitoredüktif cerrahiye eklenen HİPEK (PRODIGE 7) ve lokal ileri kanserler (PRODIGE15) ve ikinci bakıda uygulanan HİPEK'le ilgili (COLOPEC) üç olumsuz çalışmanın aynı intraperitoneal kemoterapi protokolüyle olması dikkat çekicidir^(69, 74, 75). Oksaliplatin, sistemik olarak kullanıldığında metastatik kolorektal hastalığın yönetiminde devrim yapmış bir modern ilaçtır ve HİPEK süresini önemli ölçüde kısaltma avantajına sahiptir. Geriye dönük çalışmalarda bildirilen 63 aya kadar sağkalım "hızlı OXA" rejimini daha da cazip kılmıştır⁽⁶⁵⁾. Tüm bunlar bu protokolün bazı dezavan-

tajlarını gölgede bırakmıştır. İlk olarak, zaten tek doz bir uygulama olarak işlev gören HİPEK'te sürenin de kısaltılması 90 ve 120 dakika ile kıyaslandığında hiperterminin etkisini azaltmaktadır. Daha uzun süreli oksaliplatin maruziyetinin daha etkili olduğu; oksaliplatin uygulamasında 30. dakikada apoptozun başlamadığı; 2 saat süren uygulamada apoptoz görüldüğü kanıtlanmıştır⁽⁷⁶⁾. Etkin bir uygulama için oksaliplatin dozunun perfüzyon solüsyonu hacmine göre titre edilmesi (2.5 lt/m2 için 410 mg/m2, 2 lt/m2 için 210 mg/m2) önerilmektedir⁽⁷⁷⁾. Bu protokolün daha çok komplikasyonla ilişkili olduğunu düşünürsek, tüm bunlara glikoz tabanlı taşıyıcı çözeltinin pro-onkojenik etkisi ve aynı anda verilen intravenöz 5-FU uygulamasının rolüne dair tartışmaları da ekleyebiliriz. Oksaliplatin tabanlı HİPEK'in daha yüksek intraabdominal kanama ve komplikasyon oranları olduğu gösterilmiştir^(78, 79). Ciddi postoperatif komplikasyonların daha kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu düşünülürse HİPEK'in potansiyel faydaları "hızlı OXA" rejimi nedeniyle elde edilememiş olabilir^(80, 81). Amerikan Peritoneal Yüzey Malignite-ri Derneği'nin yaptığı 539 hasta içeren bir çalışmada mitomisin-C ile uygulanan HİPEK sonrası sağkalım oksaliplatine göre daha iyi bulunmuştur (p=0.012)⁽⁸²⁾. Bir başka geniş katımlı Delphi çalışmasında katılımcılardan %90'dan fazlası 90 dk yüksek doz mitomisin (3 parça halinde) uygulanmasını önermiştir⁽⁸³⁾.

Sonuç olarak KRKPK'da potansiyel küratif tek tedavi cerrahidir. Tam sitoredüksiyon en önemli prognostik faktördür. İlave intraperitoneal kemoterapi hakkında ise başarısızlıkların kaynaklarına bakmalı ve HİPEK protokollerini daha fazla verimlilik ve daha düşük morbiditeyi bir araya getirmeyi amaçlayarak optimize etmeliyiz. Hasta seçimini ve perioperatif bakımı daha da iyileştirmeliyiz ve yeni HİPEK stratejileri geliştirmeliyiz. Küratif tedavi sınırlarını prospektif çalışmalarla daha da zorlamaya devam etmeliyiz.

4. Profilaksi, Proaktif Yaklaşım, İzlem

Erken KRKPK'nın klinik, biyolojik veya radyolojik belirteçlerle tespit edilmesi zordur. Metakron peritoneal metastazları erken saptamak için bazı yüksek risk kriterlerinin tanımlanması bu hastaları önceden tespit ederek proaktif yaklaşıma yardımcı olabilir. Metakron KRKPK için risk faktörleri ileri T evresi, lenf nodu metastazı, kötü difransiasyon, kolon primeri, inkomplet cerrahi, müsinöz histoloji, taşlı yüzük hücreli histoloji, acil cerrahi ve genç yaş olarak sıralanabilir⁽⁸⁴⁾. İlk cerrahisinde küçük peritoneal nodülleri olan hastalarda metakron PK gelişme riski yaklaşık %70, ovaryan metastazda %60 ve perfore tümörlerde %50'dir⁽¹⁰⁾.

Metakron PK için yüksek riskli hastaların yönetiminde iki yaklaşım söz konusu olabilir: 1) Profilaksi: Raslantısal olarak peritoneal metastaz, perforasyon, ovaryan metastaz ya da T4 tümör gibi yüksek riskli bulgular saptanan hastalarda aynı ameliyatta SRC ve HİPEK uygulanması, 2) Sistemik ikincil bakı: İlk ameliyatta yüksek riskli olan hastalarda SRC ve yakın takiple birlikte planlı ikincil bakıda SRC ve/veya HİPEK uygulanması.

Birinci yaklaşıma Canda ve ark.nın⁽⁸⁵⁾ insidental olarak saptadıkları KRKPK'da ilk ameliyatta uyguladıkları SRC ve intraperitoneal kemoterapinin sonuçları örnek verilebilir. Preoperatif tetkiklerinde peritoneal metastaz olmayan bu 19 hastanın hepsi acil koşullarda ameliyat edilmiş; 8'ine EPIK, 7'sine HİPEK ve 4'üne HİPEK + EPIK uygulanmıştır. Postoperatif mortalite görülmemiş ve 6 (%32) hastada morbidite görülmüştür. Medyan 40 ay izlemde tam sitoreduksiyon yapılan hastalarda sağkalım 87.7 ay, CC-1 ya da CC-2 cerrahide 20.3 ay ($p<0.001$) ve tüm hastalar için 5 yıllık genel sağkalım %63.2 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın yapıldığı merkezin KRKPK tedavisinde referans kurum olması, hasta onamlarında ileri tedaviye yer verilmesi ve HİPEK altyapısının 7/24 erişilebilir olması acil koşullarda yönetilen rastlantısal KRKPK'da proaktif yaklaşım olanak vermiştir. Barratti ve ark.nın⁽⁸⁶⁾ ilk cerrahide koruyucu HİPEK uyguladıkları 22 hastada cerrahiden 5 yıl sonra peritoneal nüks oranı yalnızca %9.3 iken retrospektif seçilmiş kontrol grubunda %42.5'tir.

Diğer yaklaşım olan sistematik ikincil bakıyla ilgili makalelerinde Elias ve ark.⁽⁸⁷⁾ ilk cerrahide makroskobik sınırlı nodüller, ovaryan metastaz ya da tümör perforasyonu olan hastaları yüksek riskli kabul etmişler, R0 rezeksiyon yapılan hastalara 6 ay adjuvan kemoterapi (FOLFOX ya da FOLFOXIRI) uygulamışlar ve 1. yılda planlı laparotomi (ikincil bakı) yapmışlardır. Klinik ve radyolojik olarak tamamen asemptomatik olan bu hastaların %56'sında ikincil bakıda metakron peritoneal metastaz saptanmıştır⁽⁸⁷⁾. İkincil bakıda KRKPK saptanan hastalara SRC + HİPEK uygulanmış, diğer hastalara sadece HİPEK uygulanmıştır. Mortalite 1 hastada görülmüştür ve grade 3-4 morbidite oranı %9.7'dir. Bu sonuçlar KRKPK'yı saptamada radyolojik duyarlılığın düşük olduğuna ve sistematik ikincil bakımın kabul edilebilir güvenilirlikte olduğuna dikkat çekmektedir. Bu çalışmada 5 yıllık genel sağkalım %90, hastalısız sağkalım %44'tür ve izlemde peritoneal nüks saptanan 7 hastanın 6'sı planlı laparotomide KRKPK saptanan hastalardır. Sugarbaker⁽⁸⁸⁾ yüksek riskli hastaların yönetimi için bir algoritma da önermiştir. Yüksek riskli has-

talarda fizik muayene, bilgisayarlı tomografi veya CEA düzeylerinde herhangi bir şüpheli bulgu durumunda hemen ikinci bakı yapılmasını ve herhangi bir bulgusu olmayan asemptomatik hastalarda ise birinci yılda planlı bir laparotomi yapılmasını önermiştir. Sugarbaker ikincil bakıda nüks tespit ederse SRC ve HİPEK uygulamakta, nüks görmediği hastalarda omentektomi, ooforektomi ve HİPEK uygulamaktadır. Tüm bu yaklaşımlar kanıta dayalı değildir ve uzman görüşü düzeyinde önerilerdir.

Metakron KRKPK için yüksek risk taşıyan hastalarda randomize kontrollü çalışmalar yapmak zordur. Erken ve sınırlı hastalıkta nüksü saptamada radyolojik duyarlılık çok düşüktür. Bu çalışmalarda kontrol kollarındaki tedavi almayan hastalarda ikincil bakı yapılmadığından gerçek nüks oranlarını bilmek imkansızdır. Tüm bu zorluklara karşın yapılan 3 randomize kontrollü çalışma proaktif yaklaşımın sağkalım üzerinde olumlu bir etkisini gösterememiştir ancak proaktif yaklaşım kollarında lokal kontrol oranları daha iyi ve peritoneal nüks riski daha düşük bulunmuştur^(74, 75, 89). Klaver ve ark.nın⁽⁷⁴⁾ 2019'da yayınlanan çalışmasında 204 perfore ve T4 tümör hastası rezeksiyon ve rezeksiyon + HİPEK gruplarına randomize edilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların bir kısmında ilk cerrahide hemen HİPEK verilirken bir kısmında 5-8. haftada verilmiştir. Hastaların hepsine 18. ayda planlı laparoskopi yapılmış, HİPEK grubundaki hastalarda %19 ve çalışma grubunda %23 KRKPK saptanmıştır ($p<0.005$). İki grup arasında 3 yıllık peritoneal nüksüz sağkalım arasında bir fark bulunmamıştır. İlginç olarak çalışma grubunda 5-8. haftalarda HİPEK verilen hastaların yaklaşık yarısında KRKPK saptanmıştır. Bu sonuçlar planlı laparoskopinin daha erken yapılması konusunda görüşleri ortaya atmıştır. Diğer randomize kontrollü çalışmanın sonuçları 2020 yılında Fransa'dan gelmiştir⁽⁷⁵⁾. Geore ve ark.⁽⁷⁵⁾ yüksek riskli 150 hastayı rutin izlem ve laparotomi gruplarına randomize etmiş, çalışma grubunda 1. yılda planlı laparotomi yapmışlardır. 51 aylık medyan izlem süresinde iki grup arasında 3 yıllık hastalısız sağkalım açısından bir fark bulunmamıştır (sürveyans grubunda %53, ikincil bakı grubunda %44). Yine bu çalışmada da ikincil bakı grubunun yarısında makroskobik KRKPK görülmüştür. Bu hastaların %89'unda tam sitoreduksiyona ulaşılırken izlem grubunda rutin tetkiklerle KRKPK saptanan hastaların yalnızca %65'inde tam sitoreduksiyona ulaşılabilmiştir. Bu sonuçlar KRKPK'nın erken saptanmasının önemini vurgulamaktadır. Bu 2 randomize çalışmayı da içeren yüksek riskli hastalarda HİPEK uygulaması ile ilgili 2020'de yayınlanan bir

metaanalizde 6 çalışmadan 603 hastanın sonuçları verilmiş, proaktif HİPEK ile metakron KRKPK oranının daha düşük olduğu (RR: 0.41, CI: 0.21-0.83, p=0.01) gösterilmiştir. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve komplikasyonlar HİPEK yapılan ve yapılmayan hastalarda benzerdir⁽⁷³⁾. Tüm bu çalışmalarda kullanılan HİPEK rejiminin “hızlı OXA” olduğu akılda tutulmalıdır.

Konuyla ilgili en güncel çalışma 2023'te İspanya'dan gelen HIPECT4 çalışmasıdır. Preoperatif evrelemede T4 tümör saptanan 184 hasta cerrahi ve cerrahi + HİPEK gruplarına randomize edilmiş, 36 aylık median izlem süresinde lokal kontrol oranı pT4 hastalar için kontrol grubunda %82.1 iken HİPEK grubunda %98.3 (p=0.03) olarak bulunmuştur⁽⁸⁹⁾. İki grup arasında hastalıksız sağkalım ve morbidite benzerdir. Bu çalışmada preoperatif tetkiklerde klinik olarak T4 düşünülen tüm hastalara ilk cerrahide düşük doz (30 mg/m²) 60 dk mitomisin-C uygulanmıştır. Final patolojide pT4 olmayan hastalara (yaklaşık %30) fazladan tedavi verilmiş olması başlıca soru işaretidir. Canda ve ark. çalışmasının aksine acil cerrahiler bu çalışmaya dahil edilmemiştir⁽⁸⁵⁾.

Metakron KRKPK için yüksek risk taşıyan hastalarda şu anda genel kabul görmüş yalnızca 1 koruyucu strateji bulunmaktadır: adjuvan sistemik kemoterapi. Ne yazık ki bu stratejinin yüksek riskli evre II (pT4) kolon kanserinde peritoneal nüks oranını azalttığını veya hastalıksız sağkalımı iyileştirdiğini gösteren hiçbir veri bulunmamaktadır. MOSAIC19 ve SACURA20 çalışmalarında yapılan post hoc analizler, yüksek riskli, evre II hastalarda intravenöz kemoterapinin koruyucu etkisini gösterememiştir^(90, 91). Kısıtlı randomize çalışmalarda sağkalım üzerinde etkisi gösterilememiş olsa da HİPEK'in T4 tümörlerde peritoneal nüksü azalttığı açıktır ve komplikasyon oranları da kabul edilebilir düzeylerdedir. Yakın zamanda yapılan 352 hasta içeren retrospektif karşılaştırmalı bir çalışma, pT4N0M0 hastalıkta cerrahi + HİPEK'i (lobaplatin ile) sadece cerrahi ile karşılaştırmış, HİPEK grubunda peritoneal nüksü anlamlı olarak daha düşük bulmuştur (%26.1 vs

%37.4)(92). Yine bu çalışmada da 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları iki grupta benzerdir. Tüm veriler daha uzun izlem süreli ve daha geniş çalışmaların gerekliliğini göstermektedir. Literatürdeki mevcut veriler metakron KRKPK'dan korunmak için gösterilen çabaları yavaşlatmamalıdır.

5. Re-Sitoredüksiyon ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Özellikle genç KRKPK hastaları nüks hastalık nedeniyle birden fazla SRC ve HİPEK prosedürüne aday olabilirler. Peritoneal karsinomatosis primer hastalığa göre değişen oranlarda olmakla beraber genel oran olarak % 31 - 57 oranında nüks etmektedir. Tekrarlayan sitoredüksiyon ve intraperitoneal kemoterapi sonrası genel morbidite yaklaşık %23, mortalite %1.7 oranında bildirilmiştir ve primer cerrahiye benzerdir⁽⁹³⁾. Bir çalışmada 158'inde (%7.3) resitoredüksiyon ve HİPEK yapılan 2157 hastanın verileri analiz edilmiş ve tekrarlayan SRC ve HİPEK'te sağkalım ve morbiditenin birincil cerrahiye benzer olduğu görülmüştür⁽⁹⁴⁾. Resitoredüksiyon için de tam sitoredüksiyona ulaşılabilirlik sağkalım için en belirleyici faktördür⁽⁹⁵⁾ ve doğru hasta seçiminde KRKPK için sağkalımın 79 aya vardığını gösteren çalışmalar vardır⁽⁹⁶⁾. Rekürrense kadar geçen sürenin 1 yıldan kısa olması, ilk amelyatta N+ hastalık olması, düşük PKİ ve ilk ameliyattan sonra hastanın adjuvan KT alabilmesi daha iyi prognozla ilişkilidir⁽⁹³⁾. Uygun hastalar için nüks ya da ilerleyici hastalıklarda tekrarlayan SRC ve HİPEK uygun bir tedavi seçeneğidir. Morbidite ve mortalite oranları, ilk ameliyatunkilerden önemli ölçüde farklı değildir ve tekrar ameliyat düşünülmeden önce engel teşkil etmemelidir.

Sonuç

Peritoneal karsinomatosis tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tedavi başarısını hasta seçimi ve endikasyonlar doğrudan etkilemektedir. Hastalığın erken evrede saptanması ve hastaların tecrübeli merkezlere yönlendirilmesi sonuçları iyileştirmektedir. Bilim insanları “tedavi edilemez” tabloyu değiştirmek için daha çok çalışmalıdır.

KAYNAKLAR

- (1) Segelman J, Granath F, Holm T, MacHado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2012; 99 (5). doi: 10.1002/bjs.8679.
- (2) Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer. www.bjs.co.uk.
- (3) Segelman J, Granath F, Holm T, MacHado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2012; 99 (5): 699-705. doi: 10.1002/bjs.8679.
- (4) Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence and current treatment strategies. *Ann Surg*. 2006; 243 (2): 212-222. doi: 10.1097/01.sla.0000197702.46394.16.
- (5) Van Gestel YRBM, Thomassen I, Lemmens VEPP, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014; 40 (8): 963-969. doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.001.
- (6) Pu H, Chen Y, Shen R, et al. Influence of the initial recurrence site on prognosis after radical surgery for colorectal cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2023; 21 (1): 137. doi: 10.1186/s12957-023-03015-8.
- (7) Breuer E, Hebeisen M, Schneider MA, et al. Site of Recurrence and Survival after Surgery for Colorectal Peritoneal Metastasis. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113 (8): 1027-1035. doi: 10.1093/jnci/djab001.
- (8) Chua C. Terence, Winston Liauw, David L. Morris. *Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy*. 2nd ed. (Paul. H. Sugarbaker, ed.). Cine-Med Inc.; 2017.
- (9) Paget S. THE DISTRIBUTION OF SECONDARY GROWTHS IN CANCER OF THE BREAST. *The Lancet*. 1889; 133 (3421). doi: 10.1016/S0140-6736(00)49915-0.
- (10) Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, et al. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7 (1). doi: 10.1038/s41572-021-00326-6.
- (11) Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989; 63 (2). doi: 10.1002/1097-0142 (19890115) 63: 2<364: : AID-CNCR2820630228>3.0.CO; 2-V.
- (12) Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000; 88 (2). doi: 10.1002/ (SICI) 1097-0142 (20000115) 88: 2<358: : AID-CNCR16>3.0.CO; 2-O.
- (13) Krouse RS. Surgical Palliation at a Cancer Center. *Archives of Surgery*. 2001; 136 (7). doi: 10.1001/archsurg.136.7.773.
- (14) Mann CD, Norwood MG, Miller AS, Hemingway D, Leicester Colorectal Specialist Interest Group. Nonresectional palliative abdominal surgery for patients with advanced colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2010; 12 (10). doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01926.x.
- (15) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: A final report. *Ann Intern Med*. 1995; 122 (5). doi: 10.7326/0003-4819-122-5-199503010-00001.
- (16) André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27 (19). doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771.
- (17) Falcone A, Cremolini C, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): updated survival results and final molecular subgroups analyses. *Annals of Oncology*. 2015; 26. doi: 10.1093/annonc/mdv335.02.
- (18) Klaver YLB, Simkens LHJ, Lemmens VEPP, et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. *European Journal of Surgical Oncology*. 2012; 38 (7). doi: 10.1016/j.ejso.2012.03.008.
- (19) Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with sys-

- temic chemotherapy: A pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group phase III trials N9741 and N9841. Journal of Clinical Oncology.* 2012; 30 (3). doi: 10.1200/JCO.2011.37.1039.
- (20) Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2003; 21 (20): 3737-3743. doi: 10.1200/JCO.2003.04.187.
- (21) Markman M. Review: Cytotoxic intracavitary chemotherapy. *American Journal of the Medical Sciences.* 1986; 291 (3). doi: 10.1097/00000441-198603000-00006.
- (22) Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia ($\geq 43^{\circ}\text{C}$) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *International Journal of Hyperthermia.* 2004; 20 (2). doi: 10.1080/02656730310001627713.
- (23) Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008; 44 (17). doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.038.
- (24) Klaver CEL, Groenen H, Morton DG, Laurberg S, Bemelman WA, Tanis PJ. Recommendations and consensus on the treatment of peritoneal metastases of colorectal origin: a systematic review of national and international guidelines. *Colorectal Disease.* 2017; 19 (3). doi: 10.1111/codi.13593.
- (25) Faron M, Macovei R, Goéré D, Honoré C, Benhaim L, Elias D. Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23 (1). doi: 10.1245/s10434-015-4627-8.
- (26) Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Retrospective analysis of 523 patients from a multicentric french study. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28 (1). doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
- (27) Ng JL, Ong WS, Chia CS, Tan GHC, Soo KC, Teo MCC. Prognostic Relevance of the Peritoneal Surface Disease Severity Score Compared to the Peritoneal Cancer Index for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Int J Surg Oncol.* 2016; 2016. doi: 10.1155/2016/2495131.
- (28) Mo S, Cai G. Multidisciplinary treatment for colorectal peritoneal metastases: Review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016. doi: 10.1155/2016/1516259.
- (29) Torkzad MR, Casta N, Bergman A, Ahlström H, Mahteme H. Comparison between MRI and CT in prediction of peritoneal carcinomatosis index (PCI) in patients undergoing cytoreductive surgery in relation to the experience of the radiologist. *J Surg Oncol.* 2015; 111 (6). doi: 10.1002/jso.23878.
- (30) Baumgartner JM, Tobin L, Heavey SF, Kelly KJ, Roeland EJ, Lowy AM. Predictors of Progression in High-Grade Appendiceal or Colorectal Peritoneal Carcinomatosis After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22 (5). doi: 10.1245/s10434-014-3985-y.
- (31) Kuijpers AM, Mehta AM, Boot H, et al. Perioperative systemic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis of lymph node positive colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of Oncology.* 2014; 25 (4). doi: 10.1093/annonc/mdu031.
- (32) El-Nakeep S, Rashad N, Oweira H, et al. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal metastases coupled with curative treatment of colorectal liver metastases: an updated systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11 (3). doi: 10.1080/17474124.2017.1284586.
- (33) Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology.* 2006; 32 (6). doi: 10.1016/j.ejso.2006.03.013.
- (34) Bushati M, Rovers KP, Sommariva A, et al. The current practice of cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal metastases: Results of a worldwide web-based survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *European Journal of Surgical Oncology.* 2018; 44 (12). doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.003.
- (35) Polderdijk MCE, Brouwer M, Haverkamp L, et al. Outcomes of Combined Peritoneal and Local Treatment for Patients with Peritoneal and Limited Liver Metastases of Colorectal Origin: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Surg Oncol.* 2022; 29 (3): 1952-1962. doi: 10.1245/s10434-021-10925-y.
- (36) Foster JM, Sleightholm R, Patel A, et al. Morbidity and Mortality Rates following Cytoreductive Surgery Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared with Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open.* 2019; 2 (1). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6847.
- (37) Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 1996; 77 (12). doi: 10.1002/(SICI) 1097-0142 (19960615) 77: 12<2622:: AID-CNCR28>3.0.CO; 2-T.
- (38) Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. In: *Annals of Surgery.* Vol 228.; 1998. doi: 10.1097/00000658-199809000-00007.
- (39) Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS, Sepetkovski A V., Kovacevic PA, Stamenkovic AB. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology.* 2005; 31 (2). doi: 10.1016/j.ejso.2004.09.021.
- (40) Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer.* 2006; 106 (5). doi: 10.1002/cncr.21708.
- (41) Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43°C after complete cytoreductive surgery: Mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (6). doi: 10.1245/s10434-007-9348-1.
- (42) Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15 (2). doi: 10.1245/s10434-007-9648-5.
- (43) Desantis M, Bernard JL, Casanova V, et al. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400 (1). doi: 10.1007/s00423-014-1253-z.
- (44) Piso P, Nedelcut SD, Rau B, et al. Morbidity and Mortality Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Data from the DGAV StuDoQ Registry with 2149 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26 (1): 148-154. doi: 10.1245/s10434-018-6992-6.
- (45) Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, et al. Predictors of Severe Morbidity After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Patients With Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23 (3): 833-841. doi: 10.1245/s10434-015-4892-6.
- (46) Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. In: *Annals of Surgical Oncology.* Vol 20.; 2013. doi: 10.1245/s10434-012-2853-x.
- (47) Agalar C, Sokmen S, Arslan C, et al. The impact of sarcopenia on morbidity and long-term survival among patients with peritoneal metastases of colorectal origin treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a 10-year longitudinal analysis of a single-center experience. *Tech Coloproctol.* 2020; 24 (4): 301-308. doi: 10.1007/s10151-020-02159-z.
- (48) Bakrin N, Deraco M, Glehen O, Morris DL, vander Speeten K. Cytoreductive Surgery&perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy. (sugarbaker paul h, ed.); 2017.
- (49) Arslan NC, Bisgin T, Altay C, et al. Is advanced age a hesitation for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in colorectal cancer? *JBUON.* 2018; 23 (1): 77-83.
- (50) Bisgin T, Sökmen S, Arslan NC, Ozkardesler S, Barlik Obuz F. The risk factors for gastrointestinal anastomotic leak after cytoreduction with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi.* 2023; 29 (3): 370-378. doi: 10.14744/tjtes.2023.52358.
- (51) Macri A, Arcoraci V, Belgrano V, et al. Short-term outcome of cytoreductive surgery and hy-

- perthermic intraperitoneal chemotherapy used as treatment of colo-rectal carcinomatosis: a multicentric study. *Updates Surg.* 2020; 72 (1): 163-170. doi: 10.1007/s13304-019-00691-8.
- (52) Capone A, Valle M, Proietti F, Federici O, Garofalo A, Petrosillo N. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2007; 96 (6). doi: 10.1002/jso.20837.
- (53) Arslan NC, Sokmen S, Avkan-Oguz V. Kolorektal Kanser Kökenli Peritoneal Karsinomatoz Tedavisinde Enfeksiyöz Komplikasyonlar ve Risk Faktörleri Surgical Complexity Scoring in Cytoreductive Surgery View Project Pure NOTES Appendectomy with Single Port Laparoscopy Instruments: Case Presentation View Project.; 2015. <https://www.researchgate.net/publication/287967884>.
- (54) Alyami M, Kim BJ, Villeneuve L, et al. Ninety-day post-operative morbidity and mortality using the National Cancer Institute's common terminology criteria for adverse events better describe post-operative outcome after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *International Journal of Hyperthermia.* 2018; 34 (5): 532-537. doi: 10.1080/02656736.2017.1367846.
- (55) Dranichnikov P, Graf W, Cashin PH. Readmissions after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy- A national population-based study. *World J Surg Oncol.* 2020; 18 (1). doi: 10.1186/s12957-020-01837-4.
- (56) Lee TC, Wima K, Sussman JJ, et al. Readmissions After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: a US HIPEC Collaborative Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2020; 24 (1): 165-176. doi: 10.1007/s11605-019-04463-y.
- (57) Raspé C, Flöther L, Schneider R, Bucher M, Piso P. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *European Journal of Surgical Oncology.* 2017; 43 (6): 1013-1027. doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.008.
- (58) Lu PW, Fields AC, Shabat G, et al. Cytoreductive Surgery and HIPEC in an Enhanced Recovery After Surgery Program: A Feasibility Study. *Journal of Surgical Research.* 2020; 247: 59-65. doi: 10.1016/j.jss.2019.10.042.
- (59) Cortés-Guiral D, Mohamed F, Glehen O, Pasot G. Prehabilitation of patients undergoing cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal malignancy. *European Journal of Surgical Oncology.* 2021; 47 (1): 60-64. doi: 10.1016/j.ejso.2020.01.032.
- (60) Liu JB, Schuitevoerder D, Vining CC, Berger Y, Turaga KK, Eng OS. Benchmarking Perioperative Outcomes of Cytoreductive Surgery for Cancer: Implications for Quality Measurement. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27 (13): 5039-5046. doi: 10.1245/s10434-020-08815-w.
- (61) Eng OS, Dumitra S, O'Leary M, et al. Association of fluid administration with morbidity in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *JAMA Surg.* 2017; 152 (12): 1156-1160. doi: 10.1001/jamasurg.2017.2865.
- (62) Kusamura S, González-Moreno S, Nizri E, et al. Learning Curve, Training Program, and Monitorization of Surgical Performance of Peritoneal Surface Malignancies Centers. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018; 27 (3). doi: 10.1016/j.soc.2018.02.009.
- (63) Andréasson H, Lorant T, Pählman L, Graf W, Mahteme H. Cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: Aspects of the learning curve. *European Journal of Surgical Oncology.* 2014; 40 (8). doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.001.
- (64) Noiret B, Clement G, Lenne X, et al. Centralization and Oncologic Training Reduce Postoperative Morbidity and Failure-to-rescue Rates After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: Study on a 10-year National French Practice. *Ann Surg.* 2020; 272 (5): 847-854. doi: 10.1097/SLA.0000000000004326.
- (65) Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27 (5): 681-685. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160.
- (66) Hompes D, D'Hoore A, Van Cutsem E, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin: A belgian multicentre prospective phase II clin-

- ical study. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (7). doi: 10.1245/s10434-012-2264-z.
- (67) Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, Van Slooten G, Van Tinteren H. 8-Year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15 (9): 2426-2432. doi: 10.1245/s10434-008-9966-2.
- (68) Cashin PH, Mahteme H, Spång N, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer*. 2016; 53: 155-162. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.017.
- (69) Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22 (2): 256-266. doi: 10.1016/S1470-2045 (20) 30599-4.
- (70) Ihemelandu C, Sugarbaker PH. Management for Peritoneal Metastasis of Colonic Origin: Role of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: A Single Institution's Experience During Two Decades. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24 (4). doi: 10.1245/s10434-016-5698-x.
- (71) Glehen O, Kwiakowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22 (16). doi: 10.1200/JCO.2004.10.012.
- (72) Esquivel J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: Survival outcomes and patient selection. *J Gastrointest Oncol*. 2016; 7 (1). doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.114.
- (73) Zhao PY, Hu SD, Li YX, et al. Clinical Efficacy and Safety of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients at High Risk of Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg*. 2020; 7. doi: 10.3389/fsurg.2020.590452.
- (74) Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4 (10): 761-770. doi: 10.1016/S2468-1253 (19) 30239-0.
- (75) Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (9): 1147-1154. doi: 10.1016/S1470-2045 (20) 30322-3.
- (76) Kepenekian V, Glehen O. Peritoneal metastases management: Towards the era of prospective randomized trials? *European Journal of Surgical Oncology*. 2021; 47 (1): 1-3. doi: 10.1016/j.ejso.2020.05.011.
- (77) de Jong LAW, Elekonawo FMK, de Reuver PR, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis: a clinical pharmacological perspective on a surgical procedure. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85 (1). doi: 10.1111/bcp.13773.
- (78) Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using Oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2010; 36 (6). doi: 10.1016/j.ejso.2010.04.005.
- (79) Charrier T, Passot G, Peron J, et al. Cytoreductive Surgery Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin Increases the Risk of Postoperative Hemorrhagic Complications: Analysis of Predictive Factors. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23 (7): 2315-2322. doi: 10.1245/s10434-016-5143-1.
- (80) Baratti D, Kusamura S, Iusco D, et al. Postoperative complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy affect long-term outcome of patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: A two-center study of 101 patients. In: *Diseases of the Colon and Rectum*. Vol 57.; 2014. doi: 10.1097/DCR.0000000000000149.
- (81) Nizri E, Kusamura S, Fallabrino G, Guaglio M, Baratti D, Deraco M. Dose-Dependent Effect of Red Blood Cells Transfusion on Perioperative and Long-Term Outcomes in Peritoneal Surface

- Malignancies Treated with Cytoreduction and HIPEC. Ann Surg Oncol.* 2018; 25 (11). doi: 10.1245/s10434-018-6630-3.
- (82) Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2014; 110 (7). doi: 10.1002/jso.23728.
- (83) Kusamura S, Bhatt A, Hubner M, et al. The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Methodology. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30 (4). doi: 10.1245/s10434-022-12990-3.
- (84) Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á, Ruffián-Peña S, et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (27): 3484-3502. doi: 10.3748/wjg.v25.i27.3484.
- (85) Canda AE, Arslan C, Terzi C, et al. Treatment of intraoperatively detected peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2018; 16 (1). doi: 10.1186/s12957-018-1369-7.
- (86) Baratti D, Kusamura S, Iusco D, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the Time of Primary Curative Surgery in Patients with Colorectal Cancer at High Risk for Metachronous Peritoneal Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24 (1): 167-175. doi: 10.1245/s10434-016-5488-5.
- (87) Elias D, Honoré C, Dumont F, et al. Results of systematic second-look surgery plus hipec in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg.* 2011; 254 (2): 289-293. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822638f6.
- (88) Sugarbaker PH. Early intervention for treatment and prevention of colorectal carcinomatosis. A plan for individualized care. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012; 21 (4). doi: 10.1016/j.soc.2012.07.009.
- (89) Arjona-Sánchez A, Espinosa-Redondo E, Gutiérrez-Calvo A, et al. Efficacy and Safety of Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Locally Advanced Colon Cancer. *JAMA Surg.* Published online April 26, 2023. doi: 10.1001/jamasurg.2023.0662.
- (90) Matsuda C, Ishiguro M, Teramukai S, et al. A randomised-controlled trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil versus surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. *Eur J Cancer.* 2018; 96. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.009.
- (91) Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: Subgroup analyses of the multicenter international study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2012; 30 (27). doi: 10.1200/JCO.2012.42.5645.
- (92) Li T, Yu J, Chen Y, et al. Preventive intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with T4 stage colon adenocarcinoma. *Tech Coloproctol.* 2021; 25 (6): 683-691. doi: 10.1007/s10151-020-02270-1.
- (93) Alzahrani NA, Valle SJ, Fisher OM, et al. Iterative cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A multi-institutional experience. *J Surg Oncol.* 2019; 119 (3): 336-346. doi: 10.1002/jso.25277.
- (94) Powers BD, Felder S, Veerapong J, et al. Repeat Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Is Not Associated with Prohibitive Complications: Results of a Multiinstitutional Retrospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27 (13): 4883-4891. doi: 10.1245/s10434-020-08482-x.
- (95) Spiliotis J, Prodromidou A, Ferfelis M, et al. Is there a role of repeat cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with relapse from peritoneal metastatic disease? A survival analysis. *Journal of BUON.* 2020; 25 (5).
- (96) Sutton PA, O'Dwyer ST, Barriuso J, et al. Indications and outcomes for repeat cytoreductive surgery and heated intra-peritoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Surg Oncol.* 2021; 38. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101572.



KOLOREKTAL KANSER ORİJİNLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK ENDİKASYONLARI VE UYGUN HASTA SEÇİMİ

Dr. İshak Aydın⁽¹⁾, Dr. İsmail Cem Eray⁽²⁾

(1) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

(2) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Kolorektal kanser tüm dünyada üçüncü en sık görülen kanserdir. Periton, kolorektal kanser metastazında üçüncü sıklıkta, rektum kanseri metastazında ise dördüncü sıklıkta tutulan bölgedir. Kolorektal kanserlerin peritoneal yayılımlarının genetik ve moleküler mekanizmalarının anlaşılması, tedavi, prognoz ve nüks için önemlidir. Peritoneal metastazlar bu hastalarda negatif prognostik bir faktördür. Sitoreduktif cerrahi, içinde makroskopik tümör tutulumu olan alanların çıkarılması esasına dayanan bir tekniktir. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin amacı kanser hücrelerinde proteinleri denatüre etmek, ve bazı kanser ilaçlarının etkinliğini artırmaktır. Kolorektal kanserli peritoneal metastazlı hastalarda tedavi için hasta gruplarının özenle seçilmesi gerekir.

Abstract:

Colorectal cancer ranks as the third most common cancer worldwide, often metastasizing to the peritoneum. The peritoneum is the third most commonly involved area in colorectal cancer metastasis, and fourth in rectal cancer metastasis. Understanding the genetic and molecular mechanisms of its peritoneal spread is essential for effective treatment, prognosis, and managing recurrence. Peritoneal metastases present a negative prognostic factor. Cytoreductive surgery focuses on removing regions with macroscopic tumor involvement. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy aims to denature protein and boost certain cancer drugs' efficacy. Careful patient selection is imperative for treating peritoneal metastasis in colorectal cancer.

1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser tüm dünyada üçüncü en sık görülen kanser olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerde ikinci sıradadır⁽¹⁾. Periton, kolon kanseri metastazında üçüncü sıklıkta, rektum kanseri metastazında ise dördüncü sıklıkta tutulan bölgedir⁽²⁾. Kolorektal kanserin birincil tedavisi için başvuran hastaların %5-10'unda, nüks hastalığı olanların %15-30'unda peritoneal metastazlar (PM) mevcuttur⁽³⁾.

Kolorektal kanserlerin peritoneal metastazları diğer metastaz bölgelerine göre daha kötü prognoza sahip

olsa da son 20 yılda sitoreduktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) gibi tedavi modalitelerinin seçilmiş vakalarda kullanılması, tek başına kemoterapi kullanılmasına göre sağkalım üzerine önemli faydalarının olduğu gösterilmiştir.

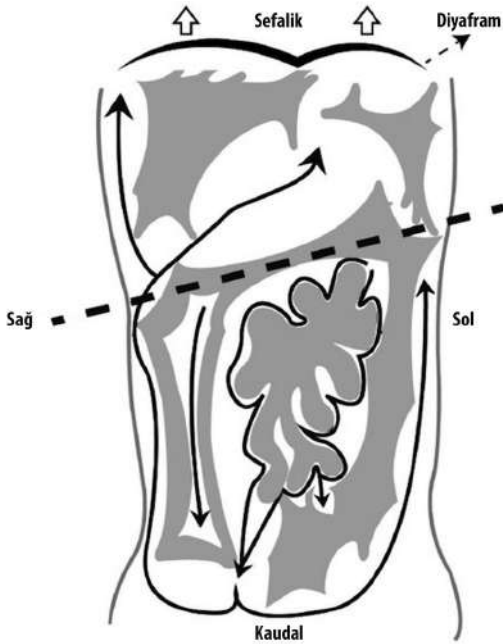
2. Kolorektal Kanserde Peritoneal Metastaz Patofizyolojisi

Kolorektal kanserlerin peritoneal yayılımlarının genetik ve moleküler mekanizmalarının anlaşılması, tedavi, prognoz ve nüks için önemlidir. Primer tümörün

bağırsak duvarını tam kat tutması veya yapılan cerrahi esnasında oluşan tümör dökülmelerinin serbest periton boşluğuna yayılması peritoneal tutulumun en sık sebebidir⁽⁴⁾.

İlk olarak, kanser hücreleri bağırsak duvarından spontan olarak, artan bağırsak lümen içi basıncı veya ameliyat sonucu yanlışlıkla yayılma şeklinde birincil kolorektal tümörden ayrılırlar. Saat yönünde dönen peritonel sıvı sayesinde, serbest kanser hücreleri pelvisten parakolik oluğa, diyafram altı boşluğa ve tekrar pelvise taşınır (*Şekil 1*).

Primer tümör yeri ile birlikte peritoneal sıvının hareket yönü metastaz yerleri üzerinde etkilidir. Kanser hücreleri daha sonra mezotelyal hücrelere veya peritonun submezotelyal lenfatiklerine bir dizi moleküler etkileşimle bağlanırlar⁽⁵⁾.



Şekil 1. Peritoneal sıvı akış yönleri⁽⁶⁾.

Periton boşluğunda canlı ve serbest bir kanser hücresinin çoğalması için periton yüzeyine yapışması gerekir. Postoperatif dönemde, reaktif oksijen türlerinin ve enflamatuvar sitokinlerin üretimi, spesifik hücre yüzeyi adezyon moleküllerinin düzenlenmesine yol açarak kanser hücrelerinin peritoneal yüzeye yapışmalarına yardımcı olur. Peritondaki cerrahi travmanın da peritoneal boşluktaki serbest tümör hücrelerinin metastazını arttırdığı bilinmektedir⁽⁷⁾. Bu, PM gelişimini destekleyen bir ortam yaratır. Bu süreçte yer alan bazı yapışma molekülleri, CD44, integrin $\alpha 2 \beta 1$ ve müsin 16'dır (MUC 16)⁽⁸⁾.

3. Klinik

Peritoneal metastaz, başlangıç aşamalarında herhangi bir semptom oluşturmaz. Hastalık ilerledikçe semptomlar nonspesifik olarak ortaya çıkar⁽⁹⁾.

Kolorektal kanser (KRK) hastalarının %28-30'unda başvuru anında asit ve eş zamanlı metastazlar görülür ve hastaların %8-20'sinde ince barsak obstrüksiyonu vardır⁽¹⁰⁾.

Erken tanı için peritoneal yayılım riski yüksek olan hastalarda görüntüleme çalışmaları ve tanısal laparoskopisi yapılmalıdır.

4. Kolorektal Kanserden

Peritoneal Metastaz Gelişimi

4.1 Risk Faktörleri

Nüfusa dayalı çalışmalar, tanı evresini de içeren KRK için metakron PM geliştirmeye yönelik bir dizi risk faktörü üzerinde hemfikirlerdir. Bağımsız bir risk faktörü olarak, pT4 evresi olan hastalarda PM insidansı %17-50 ve pT3 evresi için ise %5-10 olarak bildirilmiştir. Bunun yanı sıra tümörün intraabdominal kolon yerleşimli olması, özellikle sağ kolon kanseri, infiltratif ve ülsero-infiltratif karsinomlar, müsinöz adenokarsinom, 70-75 yaşından genç hastalar, tanı anında obstrüktif veya perforan kanser nedeniyle acil opere olanlar, ilk cerrahi sırasında lenf nodu metastazları ve radikal olmayan onkolojik rezeksiyon öyküsü bulunan hastalar risk grubundadırlar (*Tablo 1*)^(11, 12).

Tablo 1. Metakron Peritoneal Metastazlar İçin Risk Faktörleri⁽¹¹⁾.

İleri T evresi	Yetersiz primer tümör rezeksiyonu
Lenf nodu metastazı	Müsinöz adenokarsinom
Senkron over metastazı	Taşı yüzük histolojisi
Zayıf differansiyasyon	Acil cerrahi yapılmış olması
Kolon orijin (rektumla kıyaslandığında)	Genç yaş

4.2 Kolorektal Kanser Peritoneal Metastazda Hastalığın Doğal Evrimi

PM, metastatik KRK hastalarında olumsuz bir prognostik faktördür. Karaciğer ve akciğer gibi periton dışı metastazlı hastalar, izole peritonel metastatik KRK'lı hastalardan daha iyi genel sağkalım göstermişlerdir. Peritoneal metastaz ile aynı anda akciğer veya karaciğer tutulumunu izole peritonel metastazla karşılaştıran yakın zamanda yapılan büyük bir kohort çalışmasında, her iki grubun da benzer sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir.

Aslında, PM'nin kötü prognozu göz önüne alındığında, 2017'de yayınlanan TNM sınıflandırmasının sekizinci baskısında, peritonel metastazlı KRK M1c olarak kategorize edilmiştir.

Tarihsel olarak, peritoneal karsinomatozis terminal bir hastalık aşaması olarak kabul edildiğinden, hastalara yalnızca destekleyici tedavi veya palyatif kemoterapi uygulanırdı. Genellikle sağkalım 6 ayı aşmazdı ve hastalar karın şişliği, bağırsak tıkanıklığı ve tümöral kaşeksi nedeniyle son derece semptomatik olurlardı. 10Palyatif cerrahi daha iyi bir seçenek olmamakla birlikte yüksek bir perioperatif mortalite (%12'nin üzerinde) ve morbidite (%22'nin üzerinde) oranına sahipti⁽¹³⁾.

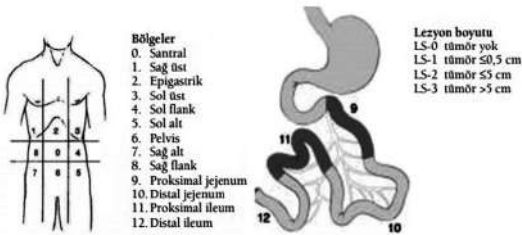
Şu anda, sadece sistemik modern kemoterapi ve destekleyici bakım ile tedavi edilen kolorektal kökenli PM için bildirilen en iyi sağkalım 15.2-23.4 aydır^(14, 15).

Bu kötü sonuçlar, hastalığın bu evresi için daha etkili bir yaklaşım bulma ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.

5. Peritoneal Karsinomatozis İndeksi (PCI)

Peritoneal Karsinomatozis İndeksi (PCI), Sugarbaker tarafından geliştirilen bir skorlama sistemidir. Batın içindeki periton yüzeylerinden nerelerin tutulduğunu ve tutulan bölgelerdeki tümörlerin büyüklüğüne göre yapılan bir puanlama sistemidir (*Şekil 2*). Batın 13 bölgede ele alınır ve her bölgedeki en büyük tümör boyutuna göre 0 ile 3 arası puan verilir⁽¹⁶⁾.

Eğer tümör yoksa 0 puan, tümör boyutu 5 mm'den küçük ise 1 puan; tümör 5mm'den büyük ancak 5cm'den küçük ise 2 puan ve 5 cm'den büyük ise 3 puan verilmektedir. Bu skorlamada toplamda en düşük puan 0 en yüksek puan ise 36'dır. Bu şekilde tümörün yaygınlığı hakkında standart bir terminoloji oluşturulmuştur.



Şekil 2. Peritoneal Karsinomatozis İndeksi

6. Sitoredüksiyon

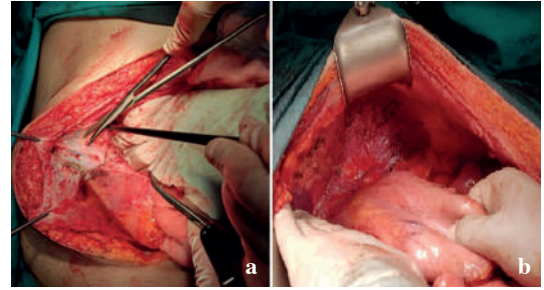
6.1 Sitoredüktif Cerrahi (SRC)

Sitoredüktif cerrahi, içinde makroskopik tümör tutulumu olan tüm alanların çıkarılması esasına dayanan ve yine Sugarbaker tarafından 1995 yılında tanımlanan cerrahi tekniktir⁽¹⁷⁾. Endikasyonlar sıklıkla mide, kolorektal veya overyan kanserlerin peritoneal yayımları, appendiks kanserine bağlı psödomiksoma peritonei ve peritoneal malign mezotelyomadır.

Bu teknikle; pariyetal peritonun çıkarılması yanı sıra, tümöral yayılımın olduğu viseral organlarında mümkünse çıkarılması esasına dayanmaktadır. Cerrahi prosedürde yapılan işlemler (*Tablo 2*)'de verilmiştir.

Tablo 2: Sitoredüktif cerrahide yapılan işlemler.

• Karın ön duvarının pariyetal periton diseksiyonu (<i>Resim-1</i>), • Mesanenin viseral peritoneal diseksiyonu, • Her iki parakolik oluğun pariyetal peritoneal diseksiyonu, • Sol subfrenik (diyafragmatik) periton diseksiyonu, • Omentektomi (büyük omentum) gastrokolik ligamentin çıkarılması,	• Sağ subfrenik (diyafragmatik) periton diseksiyonu, • Morrisonda periton diseksiyonu, prekaval alandaki peritonun diseksiyonu, • Falciform ve karaciğerin round ligamentinin çıkarılması, • Küçük omentumun rezeksiyonu, kolesistektomi ve hepatoduodenal ligament diseksiyonu • Mide, ince bağırsak, kolonun multivisceral rezeksiyonu, rektum, dalak, uterus, yumurtalık ve vajinanın rezeksiyonu (<i>Resim-2a</i>).
--	---



Resim 1. Peritonektomi

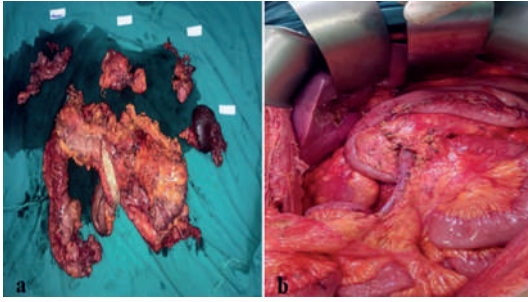
Sitoredüktif cerrahi yüksek komplikasyon, morbidite ve mortalite oranlarına sahip bir cerrahi prosedürdür. Bazı durumlarda SRC'nin yapıp yapılmamasına preoperatif karar vermek zordur. Sıklıkla laparotomideki bulgulara göre karar vermek gerekir. Daha önce anlatığımız peritoneal karsinomatoz indeksi cerraha bu konuda yol göstericidir.

6.2 Sitoredüksiyon Skoru (CC SKORU)

Sitoredüktif cerrahi uygulandıktan sonra geriye kalan ve gözle görülebilen tümör durumunu değerlendiren bir skorlamadır (*Tablo 3*). Cerrahi sonrası görülebilen bir tümör kalmadıysa CC-0 (*Resim 2b*), mikroskopik tümör kaldıysa CC-1, makroskopik tümör kaldığı görülüyor ise CC-1 olarak ifade edilir⁽¹⁸⁾.

Tablo 3. Sitoredüksiyon skoru (CC skoru)

CC 0	Rezidüel tümör yok (= R0 rezeksiyonu) (En blok rezeksiyon)
CC 1	<0.25 cm rezidüel tümör dokusu (Tam sitoredüksiyon)
CC 2	0.25-2.5 cm rezidüel tümör dokusu (Orta derecede rezidüel tümör oranı ile tamamlanmamış sitoredüksiyon)
CC 3	> 2.5 cm rezidüel tümör dokusu (Yüksek rezidüel tümör oranı ile tamamlanmamış sitoredüksiyon)



Resim 2a. Multivisceral rezeksiyon (Eski insizyon skarı, kolon, dalak, safra kesesi, falciform ligament, periton, ince bağırsak, omentum) **2b.** Rezeksiyon sonrası batın içi görünüm (CC:0)

7. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK)

Yapılan deneysel çalışmalarda 41-43 °C arasındaki ısılarda kanser hücrelerinin öldürülebileceği ortaya konmuştur. Hiperterminin kanser hücrelerindeki temel etkileri aşağıda sıralanmıştır⁽¹⁹⁾. DNA tamir mekanizmasının bozulması,

1. Kanser hücrelerinde proteinlerinin denatüre olması,
2. Oksidatif metabolizmalarını inhibe olması,
3. Bazı kanser ilaçlarının etkinliğinin artması,
4. Kanser ilaçlarının dokuya daha fazla emiliminin sağlanması.

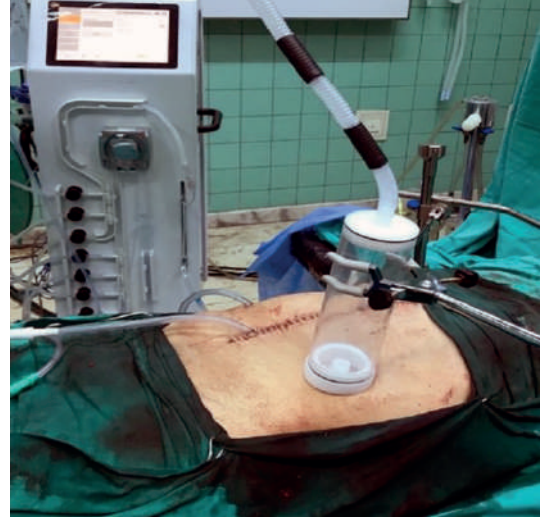
Ancak hipertermi kanser hücrelerinin tamamen ortadan kaldırılması için tek başına yeterli değildir. Bu nedenle hipertermi ile etkinliği artan bazı kemoterapi ilaçları birlikte kullanılmaktadır. Yukarıda saydığımız maddeler aynı zamanda HİPEK'in temel mekanizmasıdır. Bu tedavi, SRC işlemi tamamlandıktan sonra geride kalma ihtimali olan mikroskobik tümör odaklarının ortadan kaldırılabilmesi için batın içine 41.0-43.0°C ısıtılmış solüsyon içinde kemoterapi ilacının verilmesidir. Bu işlem esnasında hasta hala anestezi altındadır. İşlem, tümörün çeşidine, verilen kemoterapi ilacının çeşidine ve hastanın durumuna göre, 30 dakika ile 90 dakika arasında sürdürülebilmektedir. Bu işlem için batın içine verilecek sıvının tüm kadranslara ve tümör ekiminin olduğu tüm yüzeylere temas etmesi gerekmektedir (**Resim 3**).

8. Hasta Seçimi

8.1 Hastanın Genel Kondisyonu

Hastanın performans durumu, SRC+HİPEK'in morbiditesi göz önüne alındığında temel bir faktördür. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (**Tablo 4**) skoru >2 ve ciddi komorbiditeler (ciddi kardiyopul-

moner veya böbrek yetmezliği) önemli kontrendikasyonlar olarak kabul edilir⁽²⁰⁾. Yaş, genel olarak dikkate alınması gereken bir faktördür, ancak SRC ile birlikte HİPEK'e kontrendikasyon oluşturacak bir sınır yoktur.



Resim 3. HİPEK Uygulaması (Operasyon sonrası kemoterapi için yerleştirilen drenler ve kemoterapi perfüzyörü)

Tablo 4. ECOG Performans Skoru

PS 0	Normal aktivite
PS 1	Semptomatik, ancak hafif fiziksel aktivite
PS 2	Günün yarısında yatakta, ancak kendi bakımını yapabilir
PS 3	Günün yarısından fazlasında yatakta, kendi bakımını az yapabilir
PS 4	Yatağa bağımlı, bakımını yapamaz

8.2 Hastanın Nutrisyonel Durumu

Kolorektal kanserli hastaların üçte birine kadarının beslenme bozukluğu yaşadığı tahmin edilmektedir⁽²¹⁾. Beslenme durumunun değerlendirilmesi için Subjective and Global Assessment (SGA) ölçeği, BT taramasında sarkopeni varlığı veya yokluğu ve ameliyat öncesi serum albumin düzeyleri gibi birçok yöntem kullanılmıştır. SGA ile değerlendirilen malnütrisyonlu hastaların daha uzun hastane yatışlarının olduğu ve daha kötü sağkalıma sahip oldukları yapılan çalışmalar ile de gösterilmiştir.

Vugt ve ark. tarafından yapılan 206 SRC ve HİPEK hastasının retrospektif olarak incelendiği çalışmada sarkopenik hastaların, non-sarkopenik hastalara göre (%25.6'ya karşı %12.1; P = 0.012) daha yüksek reoperasyon ve komplikasyon oranları (%0.93; P = 0.018) tespit edilmiştir⁽²²⁾.

Valle ve ark. serum albumin düzeyi <35 mg/dl olan hastalarda komplikasyon ve enterokütanöz fistül oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir⁽²³⁾. Karın içi asit varlığı, SRC ve HİPEK ile tedavi edilen çoğu

hastalık için kötü bir prognostik faktördür. Yaklaşık 1000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, malign asitin CC-0/CC-1 rezeksiyonu olasılığını anlamlı şekilde azalttığı (%15'e karşı %59; $P < 0.001$) ve malign asitli hastaların daha kötü sağ kalımlarının olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Mevcut literatür beslenme yetersizliği ve bunun bir göstergesi olan hipoalbuminemisinin SRC ve HİPEK'te erken postoperatif olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu yönündedir. Bu hastaların preoperatif beslenme desteği sunulması olası morbiditeleri önlemek için önemlidir.

8. 3 Preoperatif skorlar: Prognoz ve Cerrahi endikasyon İçin Yol Gösterici Skolama Sistemleri

Peritoneal karsinomatoz indeksi (PCI): PCI, tümör yükünü değerlendirmek ve hastanın prognozunu tahmin etmek için en kabul gören skordur ve aynı zamanda cerrahi endikasyon için de yardımcı bir araç olarak önerilmektedir. Faron ve arkadaşları yaptıkları çalışmada: PCI <10 olan hastalar için 5 yıllık sağkalım %53, PCI 10-20 arası için %23 ve PCI >20 için %12 olarak bulunmuştur⁽²⁵⁾. Çoğu kılavuz PCI> 20'nin SRC ile birlikte HİPEK için bir kontrendikasyon olduğunu kabul etmektedir⁽²⁶⁾.

Peritoneal yüzey hastalığı ciddiyet skoru: Peritoneal yüzey hastalığı ciddiyet skoru (PSDSS), yaygın olarak kullanılan ve doğrulanmış bir preoperatif ciddiyet skordur. Bazı uzmanlar, PSDSS >IV (10 puan) olmasının, kötü sonuçlar nedeniyle SRC için bir kontrendikasyon olduğunu düşünmektedir. PSDSS'nin PCI üzerinde ek bir faydası gösterilmemiştir⁽²⁷⁾.

Sitoredüksiyonun tamamlanması skoru: Prognozu değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir başka skordur. Sitoredüktif cerrahi'nin uzun vadeli olumlu sonuçları için makroskobik tümörlerin tam rezeksiyonu gereklidir; bu nedenle, yetersiz rezeksiyonların veya debulkingin, sağkalım üzerinde olumsuz etkileri olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir^(28, 29).

Başka bir deyişle, SRC, CC1 (<2.5 mm) sitoredüksiyonunun sağlanamayacağı durumlarda gerçekleştirilmelidir (peritoneal hastalık için bu küçük miktardaki rezidüel tümörün HİPEK ile eradike edilmesi beklenir⁽³⁰⁾).

8. 4 Hasta Seçiminde Kemosenitivite ve Biyolojik Ajan Kullanımı

Klinik olarak rezektabl olmayan PM'lı hastalarda öncelikle neoadjuvan kemoterapi düşünülebilir. Neoadjuvan kemoterapiye yanıt, daha olumlu bir prognozun öngörücüsüdür. Passot ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, SRC ve HİPEK öncesi neoadjuvan kemoterapi

alan kolorektal kanser hastalarında, kemoterapiye tam veya önemli yanıt veren hastaların sağkalımının, hafif veya hiç yanıt vermeyenlere göre anlamlı bir şekilde daha iyi olduğu gösterilmiştir ($P = 0.0019$). Yapılan güncel çalışmalar ile neoadjuvan kemoterapiye yanıtın, kolorektal kanserden kaynaklanan peritoneal metastazların yönetimi için yeni bir prognostik araç olduğu tespit edilmiştir⁽³¹⁾.

Neoadjuvan tedavide hastanın aldığı kemoterapötik ajana yanıt tama yakın ise aynı ajanla HİPEK yapılması önerilir, fakat eğer yeterli yanıt yok ise ajan değişikliğinin yapılması gerektiği önerilir⁽³²⁾. Kolorektal kanser PM için önce bevacizumab verilmesi sonrası SRC ve HİPEK uygulaması, iki kat artmış morbidite ile ilişkilidir. Bevacizumabın HİPEK öncesi onkolojik fayda sağlayıp sağlamadığı daha fazla çalışma ile değerlendirilmelidir⁽³³⁾. Bevacizumab, SRC ve HİPEK planlanan hastalarda 6-8 hafta öncesinden bırakılmalıdır⁽³⁴⁾.

Bevacizumab gibi hedefe yönelik tedavilerin şu ana kadar kolorektal PM tedavisinde sağkalım oranlarını arttırdığına dair güçlü kanıtlar henüz gösterilememiş olsada bunlar değerlendirme aşamasındadır. Bununla bevacizumab'ın postoperatif morbiditeyi arttırabilecek antianjiyogenik etkilerine rağmen sitotoksik kemoterapi ile kombinasyonu, SRC ve HİPEK öncesi daha sık kullanılmaktadır. Preoperatif bevacizumab verilmesinin CC-0 veya CC-1 rezeksiyonu şansını arttırdığı tahmin edilmektedir⁽³⁵⁾.

HİPEK'ten önce bevacizumab kullanılmasının potansiyel onkolojik faydası henüz net olarak değerlendirilmediği için, verilerimiz bevacizumabın HİPEK rezeksiyonundan önce dikkatle uygulanması gerektiğini düşündürmektedir.

8. 5 Hasta Seçiminde Tümör Markırları

Serum karsinoembriyonik antijen'in (CEA), nükes için duyarlılığı %41-97 arasında değişmektedir ve kolorektal kanserin takibinde yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçtir⁽³⁶⁾. Kolorektal kanser takibinde yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, serum Ca 19-9, peritoneal metastazlar için serum CEA'ya göre daha yüksek özgüllüğe sahiptir⁽³⁷⁾.

Yapılan bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen 105 hastanın %27'sinin hastalık nüksünün ilk belirtisi olarak CEA ve/veya Ca 19-9 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Çin'de yapılan ve 870'den fazla hastanın incelendiği bir çalışmada, yüksek CEA ve CA 19-9 düzeylerinin peritoneal metastazlar için risk faktörleri olduğu bulunmuştur⁽³⁸⁾. Ancak mevcut literatürde tümör markır yüksekliği ile rezektabilité arasında net bir ilişki henüz tespit edilememiştir.

8. 6 Hasta Seçiminde Tümör Biyolojisi

Tümör histolojisi onkolojik sonuçlar üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Kolorektal kanserde adenokarsinom en yaygın histolojik alt tiptir. Müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom alt tipleri daha sık peritoneal tutulum gösterir⁽³⁹⁾. Yapılan birçok retrospektif çalışmada, taşlı yüzük hücreli histolojiye sahip PM hastalarında SRC/HİPEK ile sağkalımın daha kötü olduğunu, ortanca sağkalımın 12-14 ay arasında ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %0-7 arasında olduğunu gösterilmiştir^(40, 41). Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli kanserli hastalar PM açısından preoperatif olarak daha dikkatli değerlendirilmesi gereken hasta grubudur.

8. 7 Hasta Seçiminde Hastalığın Yaygınlığı İle İlgili Faktörler

2008 yılında yayınlanan bir konsensus raporuna göre, tam sitoredüksiyon elde etme olasılığını artıran sekiz klinik ve radyografik değişkeni listelenmiştir⁽²⁹⁾:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 1 veya daha az,
- Ekstra-abdominal hastalık belirtisi olmaması,
- Üç küçük, rezeke edilebilir parankimal karaciğer metastazı,
- Safra yolu tıkanıklığı belirtisi olmaması,
- Üreter tıkanıklığı belirtisi olmaması,
- Ciddi ince barsak tutulumu olmaması veya ciddi ince barsak obstrüksiyon bulgularının olmaması.
- Mesanede hastalık belirtisi olmaması,
- Gastro-hepatik ligamanda düşük tümör yükünün olması.

8. 8 Hasta Seçiminde Rezektabilite

SRC'nin kontrendikasyonları; retroperitonun masif tutulumu, mezenterik pedikülün invazyonu, tedavi edilemez ikinci malignite, çıkarılamayan karın içi ve/veya ekstraabdominal metastazlar ve büyük ince bağırsak tutulumudur (radikal rezeksiyondan sonra kısa bir bağırsak kalacaktır).

8. 8. 1 Radyolojik Görüntüleme

KRK teşhisi konulan her hastada, karın ve göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) ve tam kolonoskopi (veya bunun yapılmadığı durumlarda BT kolonografi) ile histopatolojik çalışma için biyopsiler yapılmalıdır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) rutin olarak önerilmez, ancak PET, ekstra-abdominal hastalık şüphesi olan vakalarda tümör yayılımının daha doğru bir değerlendirmesi için yararlı bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir. Karın BT taramasında peritoneal metastazların radyolojik bulgularının tespitine çok dikkat edil-

melidir. Bu belirtiler, asit, mezenterik sıvı, peritoneal nodüller veya kitleler, lümen daralması, peritoneal kalınlaşma ve kontrastlanmadır.

Preoperatif bir PCI değerlendirmesi, gereksiz cerrahilerden kaçınmak için tam tümör rezektabilitesinin ön değerlendirmesine olanak sağlar. Bununla birlikte, tümör yükünün yanlış değerlendirilmesi ve operatöre bağlı değişkenler radyolojik PCI ile cerrahi PCI arasında göz ardı edilemeyecek hata oranlarının gözlemlenmesine sebep olmuştur⁽⁴²⁾. İmplant boyutlarının 5 mm'den küçük olması ve yerleşim yerleri, hastalığın gözden kaçırılmasının temel sebepleridir⁽⁴³⁾. Manyetik rezonans görüntülemenin, özellikle ince bağırsağa (9 ile 12 nolu kadrantlar için) yerleşmiş implantlar için, BT taramasına göre daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir^(42, 44). Her iki görüntüleme yönteminin birleştirilmesi, preoperatif duyarlılığı artırabilir⁽⁴⁵⁾.

8. 8. 2 Senkron Lenf Nodu İnfiltrasyonunun Değerlendirilmesi

Lenf nodu infiltrasyonu, primer tümörün nüksü için kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilir. Bu konuda yapılan yayınlarda, lenf nodu metastazlarının daha agresif bir tümör biyolojisine sahip olduğu ve sağkalım üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir^(46, 47).

8. 8. 3 Senkron Karaciğer Metastazlarının Değerlendirilmesi

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada karaciğer metastazlarının rezeksiyonunun ek morbidite yüklemeyen yapılabildiğini ve sağkalım üzerine de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir^(48, 49). Tam rezeksiyon yapılabildiği sürece, SRC ile birlikte HİPEK endikasyonunu sınırlandıran karaciğer metastazlarının sayısı konusunda bir fikir birliği yoktur⁽⁵⁰⁾.

Sonuç

Kolorektal kanserden kaynaklanan PM, genellikle ileri evrede teşhis edilen ve modern kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi alan hastaların, kötü sonuçları olan bir hasta alt grubunu temsil etmektedir. SRC ve HİPEK'in kombinasyonlu tedavisi, peritoneal tutulumun sınırlı olduğu durumlarda umut verici sonuçlar sağlar. İyi sonuçların sağlanması için uygun hasta seçimi büyük önem taşır. PM'nin önlenmesi veya erken tedavisi için gelecekte umut vaat eden yeni stratejiler, devam eden randomize çalışmalarla doğrulanmalıdır. Aynı zamanda, agresif tedaviye uygun olmayan, yaygın hastalığı olan hastalar için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Siegel RL ve ark. : *Cancer statistics, 2023*, *CA Cancer J Clin*, 2023, 73 (1): 17-48.
- (2) van Gestel YRBM ve ark.: *Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer*, *Cancer Epidemiology*, 2014, 38 (4): 448-54.
- (3) Lemmens VE ve ark.: *Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A population-based study*, *International Journal of Cancer*, 2010, 128 (11): 2717-25.
- (4) Shepherd NA ve ark. : *The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation*, *Gastroenterology*, 1997, 112 (4): 1096-102.
- (5) Lemoine L ve ark. : *Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum*, *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (34): 7692-707.
- (6) Isaza-Restrepo A ve ark. : *The Peritoneum: Beyond the Tissue - A Review*, *Front Physiol*, 2018, 9: 738.
- (7) Joyce JA, Pollard JW: *Microenvironmental regulation of metastasis*, *Nat Rev Cancer*, 2009, 9 (4): 239-52.
- (8) Sluiter N ve ark.: *Adhesion molecules in peritoneal dissemination: function, prognostic relevance and therapeutic options*, *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33 (5): 401-16.
- (9) Russell AH ve ark.: *Adenocarcinoma of the proximal colon sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone*, *Cancer*, 1984, 53 (2): 360-7.
- (10) Sadeghi B ve ark.: *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies*, *Cancer*, 2000, 88 (2): 358-63.
- (11) Segelman J ve ark.: *Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*, *British Journal of Surgery*, 2012, 99 (5): 699-705.
- (12) Honoré C ve ark.: *Definition of Patients Presenting a High Risk of Developing Peritoneal Carcinomatosis After Curative Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review*, *Annals of Surgical Oncology*, 2012, 20 (1): 183-92.
- (13) Krouse RS: *Surgical Palliation at a Cancer Center*, *Archives of Surgery*, 2001, 136 (7): 773.
- (14) Klaver YLB ve ark.: *Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy*, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2012, 38 (7): 617-23.
- (15) Arjona-Sánchez A ve ark.: *Peritoneal metastases of colorectal origin treated by cytoreduction and HIPEC: An overview*, *World J Gastrointest Oncol*, 2014, 6 (10): 407-12.
- (16) Jacquet P, Sugarbaker PH: *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis*, *Cancer Treat Res*, 1996, 82: 359-74.
- (17) Sugarbaker PH: *Peritonectomy procedures*, *Ann Surg*, 1995, 221 (1): 29-42.
- (18) McMullen JRW ve ark.: *Peritoneal carcinomatosis: limits of diagnosis and the case for liquid biopsy*, *Oncotarget*, 2017, 8 (26): 43481-90.
- (19) Lepock JR: *How do cells respond to their thermal environment?*, *International Journal of Hyperthermia*, 2005, 21 (8): 681-7.
- (20) Klaver CEL ve ark.: *Recommendations and consensus on the treatment of peritoneal metastases of colorectal origin: a systematic review of national and international guidelines*, *Colorectal Disease*, 2017, 19 (3): 224-36.
- (21) Vashi PG ve ark.: *The relationship between baseline nutritional status with subsequent parenteral nutrition and clinical outcomes in cancer patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, *Nutr J*, 2013, 12: 118.
- (22) van Vugt JLA ve ark.: *Skeletal Muscle Depletion is Associated with Severe Postoperative Complications in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer*, *Annals of Surgical Oncology*, 2015, 22 (11): 3625-31.
- (23) Valle SJ ve ark.: *Enterocutaneous fistula in patients with peritoneal malignancy following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Incidence, management and outcomes*, *Surgical Oncology*, 2016, 25 (3): 315-20.

- (24) Randle RW ve ark.: Efficacy of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant ascites, *Annals of surgical oncology*, 2014, 21 (5): 1474-9.
- (25) Faron M ve ark.: Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer, *Annals of Surgical Oncology*, 2015, 23 (1): 114-9.
- (26) Elias D ve ark.: Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study, *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28 (1): 63-8.
- (27) Ng JL ve ark.: Prognostic Relevance of the Peritoneal Surface Disease Severity Score Compared to the Peritoneal Cancer Index for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis, *Int J Surg Oncol*, 2016, 2016: 2495131.
- (28) Benson AB ve ark.: NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2. 2018, *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16 (4): 359-69.
- (29) Esquivel J ve ark.: Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination, *Journal of Surgical Oncology*, 2008, 98 (4): 263-7.
- (30) Mo S, Cai G: Multidisciplinary Treatment for Colorectal Peritoneal Metastases: Review of the Literature, *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 1516259.
- (31) Passot G ve ark.: Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A New Prognosis Tool for the Curative Management of Peritoneal Colorectal Carcinomatosis, *Annals of Surgical Oncology*, 2014, 21 (8): 2608-14.
- (32) Sugarbaker PH: Preoperative Assessment of Cancer Patients with Peritoneal Metastases for Complete Cytoreduction, *Indian J Surg Oncol*, 2016, 7 (3): 295-302.
- (33) Eveno C ve ark.: Bevacizumab Doubles the Early Postoperative Complication Rate after Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin, *Annals of Surgical Oncology*, 2013, 21 (6): 1792-800.
- (34) King BH ve ark.: Preoperative bevacizumab does not increase complications following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, *PLoS One*, 2020, 15 (12): e0243252-e.
- (35) Chua TC ve ark.: Influence of Modern Systemic Therapies as Adjunct to Cytoreduction and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Patients With Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: A Multicenter Study, *Annals of Surgical Oncology*, 2011, 18 (6): 1560-7.
- (36) Nicholson BD ve ark.: Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015 (12): CD011134-CD.
- (37) Park IJ ve ark.: Serum Carcinoembryonic Antigen Monitoring After Curative Resection for Colorectal Cancer: Clinical Significance of the Preoperative Level, *Annals of Surgical Oncology*, 2009, 16 (11): 3087-93.
- (38) Liu F ve ark.: [Associated risk factors of peritoneal metastasis in colorectal cancer], *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2011, 14 (4): 254-6.
- (39) Hugen N ve ark.: Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype, *Ann Oncol*, 2014, 25 (3): 651-7.
- (40) Winer J ve ark.: Impact of Aggressive Histology and Location of Primary Tumor on the Efficacy of Surgical Therapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin, *Annals of Surgical Oncology*, 2013, 21 (5): 1456-62.
- (41) van Oudheusden TR ve ark.: Poor outcome after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis with signet ring cell histology, *Journal of Surgical Oncology*, 2014, 111 (2): 237-42.
- (42) Torkzad MR ve ark.: Comparison between MRI and CT in prediction of peritoneal carcinomatosis index (PCI) in patients undergoing cytoreductive surgery in relation to the experience of the radiologist, *J Surg Oncol*, 2015, 111 (6): 746-51.
- (43) Esquivel J ve ark.: Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study, *J Surg Oncol*, 2010, 102 (6): 565-70.

- (44) Low RN, Barone RM: *Imaging for Peritoneal Metastases*, *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27 (3): 425-42.
- (45) Dohan A ve ark.: *Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI*, *Br J Surg*, 2017, 104 (9): 1244-9.
- (46) Baumgartner JM ve ark.: *Predictors of progression in high-grade appendiceal or colorectal peritoneal carcinomatosis after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 (5): 1716-21.
- (47) Kuijpers AM ve ark.: *Perioperative systemic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis of lymph node positive colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, *Ann Oncol*, 2014, 25 (4): 864-9.
- (48) El-Nakeep S ve ark.: *Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal metastases coupled with curative treatment of colorectal liver metastases: an updated systematic review*, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11 (3): 249-58.
- (49) Elias D ve ark.: *Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer*, *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32 (6): 632-6.
- (50) Bushati M ve ark.: *The current practice of cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal metastases: Results of a worldwide web-based survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)*, *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44 (12): 1942-8.



PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSDE EVRELEME VE SKORLAMA

Dr. Ömer Faruk Özkan⁽¹⁾, Dr. Muhammed Kadir Yıldırak⁽¹⁾, Dr. Gülçin Ercan⁽²⁾,
Dr. Hanife Şeyda Ülgür⁽³⁾

(1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

(2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

(3) Cihanbeyli Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Özet:

Bilim ve teknolojiye ilerlemeler ile eskiden ameliyat edilemez olarak kabul edilen birçok batın içi malignite günümüzde komplike cerrahi rezeksiyonlara ve intraoperatif kemo-terapi gibi kombine tedavilere aday olarak gösterilmektedir. Ancak her ileri tedavi istenilen sağkalım süreleri ile sonuçlanmamakta, cerrahi prosedürün ağırlığı nedeni ile önemli morbidite ve mortalite oranları ile karşılaşmakta ve bu nedenle endikasyon sınırlandırılmaları günümüzde tartışılmaktadır. Hangi malign hastalığın hangi şartlar altında hangi tedaviye aday olacağı ise geçerliliği ispatlanmış skorlama sistemleri ile mümkün olabilmektedir. Biz de bu derlemede güncel literatüre göre mevcut skorlama ve evreleme sistemlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Abstract:

Innovations both in science and technology enabled advanced surgical procedures and adjuvant treatments, such as intraoperative chemotherapy, for patients with intraabdominal malignancies, who were deemed inoperable. However, some advanced treatments fail in achieving desired overall survival rates. Considering the high morbidity and mortality rates attributed to the aggressive surgical resections, indications are getting narrowed down. In order to decide what treatment to pursue in which tumors in which stage, validated scoring systems come to the fore. Therefore, in this review, we aimed to evaluate the contemporary scoring and staging systems.

Giriş

Günümüzde onkolojik cerrahi uygulamalarının önemli bir bölümünü peritoneal tutulumu olan abdominal tümörler oluşturmaktadır. Cerrahi teknik ve teknolojik anlamdaki gelişmelerle birlikte peroperatif hasta bakımındaki iyileşmeler daha önce ameliyata uygun görülmeyen peritoneal tutumlu abdominal kanserli hastalarda özellikle son üç dekatta cerrahi ile kombine tedavilerin de bir seçenek olabileceğini göstermiştir⁽¹⁾. Ancak bahsedilen tedavi kombinasyonları yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkili olabilmekte, hasta peroperatif komplikasyonsuz bir süreç geçirse dahi

uzun dönem sağ kalıma anlamlı bir katkı sağlanamama ihtimali de bulunmaktadır. Bu nedenle peritoneal karsinözlü hastalarda çeşitli endikasyon kısıtlamaları giderek önem kazanmaktadır⁽²⁾. Endikasyon belirlemede ise en önemli basamak uygun hasta seçimi olup, geçerliliği ispatlanmış skorlama ve evreleme sistemleri ile bu sağlanabilmektedir⁽³⁾. Bu nedenle bu derlemede güncel skorlama ve evreleme sistemleri değerlendirilmiştir.

Peritoneal Karsinomatozisde Evreleme

Peritoneal karsinomatozise (PK) neden olan tümörler dört başlık altında değerlendirilir. Primer periton tümörleri grubunda mezotelyomalar ve seröz karsinom-

lar yer alır. Peritoneal karsinomatozise en sık neden olan grupta başka odaklardan olan metastazlar bulunmaktadır. Bu grupta kolorektal, appendiks, mide, ince bağırsak ve yine sık karşılaşılan jinekolojik kaynaklı maligniteler yer almaktadır. Üçüncü grupta peritoneal sarkomatozis, dördüncü grupta ise psödömişoma peritonei yer almaktadır⁽⁴⁾.

PK tanısı alan hastada öncelikle bu durumun mezotelyoma gibi primer peritoneal kanser veya jinekolojik, kolorektal, mide ve diğer abdominal organ kaynaklı sekonder peritoneal metastaz olup olmadığı ortaya konulmalıdır. Bu noktada Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network NCCN) kılavuzunda da belirtildiği üzere sekonder gelişen tüm PK olguları evre IV olarak değerlendirilmektedir⁽⁵⁾. Başka bir organdan yayılım ile sonuçlanan PK'de evreleme temel olarak boyut, yerleşim, primer odak bazlı yapılmaktadır. Peritonun primer kanserinde ise (mezotelyoma) farklı bir evreleme söz konusu olup buradaki yaklaşım temel olarak peritonun, plevranın ve abdominal solid organları çevreleyen visseral peritonun tutulumuna göre yapılmaktadır. Bu aşamada yapılacak olan evrelendirme altın standart bir öneme sahiptir. Çünkü uygun olmayan hastalarda yapılacak cerrahi işlemler gelişebilecek morbiditeye ve iyileşme sürecine bağlı onkolojik tedavinin gecikmesine neden olabilmektedir⁽⁶⁾.

Evreleme aşamasında kullanılacak olan temel noninvazif yöntemler; ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR-G)'dir. Bu yöntemlerin başka bir konu başlığı altında değerlendirilecek olup güncel literatürde her ne kadar yüksek sensitivite ve spesifiteler bildirilse de gerek 1 cm'den küçük lezyonların mevcut yöntemler ile saptanamaması gerek bazı lezyonların Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT)'de tutulum göstermemesi cerrahları evrelemede yeni yöntemler aramaya itmiştir⁽⁷⁾.

Görüntüleme ile tanı almış PK olgularında laparoskopik işlemler; primeri bilinmeyen olgularda biyopsi için, neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi sonrası tekrar değerlendirme için, postoperatif takiplerde şüpheli radyolojik görüntüleme konfirmasyonu, peritoneal kanser indeksi (PCI) açısından laparoskopik evrelendirme ve sitoredüktif cerrahi sonrası tekrar değerlendirme olarak beş amaçla yapılmaktadır. Teknik olarak trokar yeri metastazı veya bir önceki ameliyata bağlı yapışıklıklar akıld tutularak tercihen USG eşliğinde Hasson trokar giriş tekniği kullanılarak batına girilmelidir. Önceki ameliyata bağlı yapışıklıklar ve omental kek nedeni ile

orta hattan ziyade midklavikuler hatta sol taraf veya sol ilia fossa tercih edilebilir⁽⁸⁾.

Laparoskopik PCI konusunda Garofalo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tam laparoskopik PCI değerlendirilmesi, 196 hastanın %93,4'ünde çift trokar tekniği ile sağlanmış olup 4 hastada ise mevcut hastalıktan daha düşük skorlama ile sonuçlanmıştır⁽⁹⁾. Bu çalışmada 2 hastada trokar yeri enfeksiyonu, 2 hastada diafram perforasyonu, 2 hastada intraoperatif kanama komplikasyonlar gelişmiştir. Geçirilmiş abdominal operasyon hikayesi olan sekonder olgularda ilk portun yerleştirilmesine dair zorluklar, özellikle port yerlerinde gelişebilecek metastazlar laparoskopik incelemede güncel sorunları teşkil etmektedir⁽⁹⁾.

Laparoskopik evrelemede PCI skorlama sistemine göre 13 bölgenin hepsinin incelenmesi, gerektiğinde yeni bir port girilerek omentum, pelvis ve diafragma'nın değerlendirilmesi, CC-0 peritonektomi yapılabilme olasılığının değerlendirilmesi, ince bağırsak mezenterik ve antimezenterik yüzlerinin değerlendirilmesi, peritoneal yıkama ve sitoloji alma kolaylığı bu yöntemin temel avantajları olup diafram tutulumundaki doku kalınlığının gösterilememesi ve pankreas tutulumunun net olarak değerlendirilememesi ise dezavantajları olarak bildirilmektedir⁽¹⁰⁾.

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) ile kombine sitoredüktif cerrahi (CRS), şu anda kolorektal kökenli PK hastaları için tek küratif seçenektir. Ameliyat öncesi titiz değerlendirmeye rağmen, ameliyat sırasında hastaların bir kısmında CRS ve HIPEK mümkün görünmemektedir. Van Oudheusden ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HIPEK ile birlikte CRS, ameliyat olan hastaların neredeyse dörtte birinde uygun görülmemiş ve laparotomide irrezektabl bulunmuştur. Dolayısıyla laparoskopik evreleme irrezektabilite açısından güçlü prediktör görüntüleme yöntemi değildir⁽¹¹⁾.

Laparoskopik evreleme sırasındaki yukarıda bahsedilen dezavantajlar içerisinde pankreas tutulumunun, karaciğer parankim tutulumunun ve diafram lezyonlarının değerlendirilmesinde intraoperatif USG gündeme gelmiştir. Sonuç olarak laparoskopik evreleme rezektabilitenin değerlendirilmesi ve gereksiz laparatomilerden sakınılması için önemli bir yol gösterici yöntem olup kabul edilebilir morbidite oranlarına sahiptir. PK'de sitoredüktif cerrahi yapılacak tüm cerrahi olgularda standart bir protokol olarak uygulanması önerilmektedir. En büyük avantajı ise yeterli laparoskopik deneyimi olan merkezlerde PCI skorunun laparoskopik belirlenmesi özellikle hastaya uygulanacak olan adjuvan tedavinin gecikmesini önlemektedir⁽¹¹⁾.

Prior Surgical Score (PSS)

Peritoneal yüzeyler malign hücreler karşısında defansif bir bariyer oluşturmakta ve bu bariyer zarar gördükçe skar dokusu içerisinde mikroskopik implantasyonlar artmakta ve küratif rezeksiyon ihtimali azalmaktadır⁽¹²⁾. Bu sebeple Prior Surgical Score (PSS) skorlama sistemi geliştirilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1. Prior Surgical Score

PSS	Tanım	Bölge/Operasyon Sayısı
0	Laparoskopik Tanı veya Biyopsi	0
1	Eksploratif Laparotomi ile Tanı	1-2
2	Eksploratif Laparotomi ve Minimal Rezeksiyon	2-5
3	Geçirilmiş Sitoreduktif Cerrahi	>5

Abdominal anatomik bölgelendirme bu derlemede ileride değinilecek olan PCI'ye göre yapılmaktadır. Primer peritoneal, appendiks ve kolorektal kaynaklı tümörlerde, ayrıca sarkomatöz tümörlerde yüksek PSS skoru kötü prognozla ve düşük R0 rezeksiyon oranları ile ilişkili bulunmuştur⁽¹³⁻¹⁷⁾. Jinekolojik malignitelerde yapılan multimerkezli bir çalışmada PSS değerinin 2 ve üzeri olması kötü prognoz ve başarısız komplet rezeksiyon ile ilişkili bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Ancak diğer maligniteler için belli bir sınır değer mevcut veri ile henüz oluşturulamamaktadır⁽¹³⁾.

Peritoneal Kanser İndeksi (PCI)

Sitoreduktif cerrahide en sık kullanılan skorlama sistemi olan PCI; visseral ve parietal peritoneal planları 13 alana bölüp her bir alandaki lezyonların boyutuna göre toplamda 0 ve 39 arasında değişebilen bir puanlama sistemidir (**Tablo 2, Tablo 3**). PCI cerrahi onkoloji pratiğinin temelini oluşturmakta ve güncel çalışmaların büyük bir çoğunluğu bu sisteme göre yapılmaktadır⁽¹⁹⁾. Ancak bu skorlama tümör biyolojisini göz ardı etmekte ve rezektabilite ile skorlama arasında korelasyon bulunmamaktadır. Yine de sıkça tercih edilen bu yöntemle göre tüm intraabdominal malignitelerde değişik kanıt düzeylerinde agresif cerrahi için çeşitli cut-off önerileri bulunmaktadır. Ancak her bir malignitenin PCI skoruna göre endikasyon skalası bu bölümün içeriğinin dışındadır.

Sadeleştirilmiş PCI

PCI skorlamasının anatomik olarak daha basitleştirilmiş hali olan sadeleştirilmiş PCI (Simplified PCI - SPCI) literatürde tanımlanmış ve çeşitli çalışmalarla geçerliliği gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Bu skorlamaya göre abdomen 7 bölgeye ayrılmıştır (**Tablo 4**). Her bir bölgedeki tümör tutulumları boyutlara göre şu şekilde puanlandırılır; 0 puan: Gözle görülür tümör yok, 1 puan: <1 cm tümör varlığı, 2 puan: 1-5 cm tümör varlığı ve 3 puan: >5 cm tümör varlığı.

Tablo 2: PCI Skorlaması İçin Anatomik Bölgeler

Bölge Numarası	Tanımı
0	Periumbilikal santral bölge
1	Sağ üst kadrant
2	Epigastrium
3	Sol üst kadrant
4	Sol flank
5	Sol alt kadrant
6	Pelvis
7	Sağ alt kadrant
8	Sağ flank
9	Proksimal jejunum
10	Distal Jejunum
11	Proksimal İleum
12	Distal İleum

Tablo 3. PCI Lezyon Boyutları

Lezyon Boyutu	n
Tümör yok	0
<0.5 cm	1
0.5-5 cm	2
>5 cm ya da ilgili bölgede birbiriyle birleşme eğiliminde multipl tümör depozitleri	3

Tablo 4. SPCI Bölgeleri

Bölge Numarası	Tanımı
I	Pelvis
II	Sağ alt abdomen
III	Büyük omentum, transvers kolon ve dalak
IV	Sağ diyafram altı
V	Sol diyafram altı
VI	Subhepatik alan ve Omentum Minus
VII	İnce Bağırsak ve Mezenter

SPCI'daki bölgelendirmelere göre N-Score sistemi geliştirilmiş ancak günlük pratikte PCI ve SPCI'nın üstünlüğü nedeni ile fazla yer bulamamıştır⁽²¹⁾.

Gilly Evrelemesi

Peritoneal karsinomatözle alakalı yapılmış birçok evreleme yöntemi içerisinde ilk zamanlarda kullanım alanı bulan bu yöntemle göre evreleme şu şekilde yapılmaktadır⁽²²⁾;

Evre 0 → Mikroskopik hastalık yok.
Evre 1 → 5 mm çaptan küçük, tek bir abdominal alana sınırlı malign granülasyonlar
Evre 2 → Tüm abdomene yayılmış 5 mm'den küçük malign granülasyonlar
Evre 3 → 5-20 mm arası lokalize veya yaygın malign granülasyonlar
Evre 4 → 20 mm lokalize veya yaygın malign granülasyonlar

Bu evreleme sistemi PCI skorlama sisteminin üstünlüğü nedeni ile günümüz pratiğinde fazla yer bulamamaktadır⁽²³⁾.

Delta Peritoneal Cancer Index (ΔPCI)

PCI skorlaması belli bir zamansal noktadaki malign hastalığın evresini skorlamak için kullanılmaktadır. An-

cak maligniteler, tümör biyolojileri de göz önüne alındığında dinamik süreçler olup PCI skorunun zamansal değişimi yapılacak işlemin uzun dönem sağ kalımı hakkında bilgi verebilmektedir. Yani sitoredüktif cerrahi ve beraberinde intraperitoneal sıcak kemoterapi uygulamasının yüksek morbiditeye karşın hastaya ne kadar fayda sağlayacağını değerlendirilmesi amaçlanmış ve bu nedenle delta PCI (Δ PCI) skoru kolorektal kanser tanılı hastalarda geliştirilmiştir⁽²⁴⁾. Hentzen ve ark. çalışmasına göre evreleme preoperatif dönemde tanısallaparakoskopi veya eksploratif laparotomi ile yapılmıştır⁽²⁴⁾. Preoperatif kesitsel görüntüleme ile değerlendirmede peritoneal karsinöz şüphesi olan hastalar öncelikle diagnostik laparoskopiyile değerlendirilmiş, laparoskopinin yeterli olmadığı durumlarda laparotomiye geçilmiş ve PCI skorları hesaplanmıştır. PCI skoru <15 hesaplanan hasta popülasyonu bir ay sonra tekrar ameliyata alınmış ve hastalık progresyonu PCI skoru farkından hesaplanmıştır. Bu hesaba göre Δ PCI 0-3 olan grup stabil hastalık, 4-9 olan grup hafif progresyon ve >9 olan grup ileri progresyon olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta yüksek Δ PCI, düşük ortalama sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu skorlama sistemi ümit vaat etmektedir ancak henüz sadece kolorektal kanserli hastalar üzerinde denenmiş olup farklı orjinli maligniteler hakkında henüz veri bulunmamaktadır⁽²⁴⁾.

Δ PCI skorlaması ile yeniden önem kazanmış olan bir diğer husus ise peritoneal tutulum evrelemesinin ne kadar minimal invaziv yöntemle yapılabileceği hususudur. Yukarıda belirtildiği gibi laparotomi peritoneal bütünlüğü bozmakta, malign hücreler için ekim noktaları oluşturmakta ve hastanın adjuvan tedavi almasını geciktirmektedir. Bu nedenle preoperatif radyolojik inceleme gündeme gelmiştir. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada preoperatif BT inceleme psödomiksoma peritonei ve kolorektal adenokarsinomlu hastalarda PCI skorunu ortalama 7.8 daha az hesaplamıştır⁽²⁵⁾. PRODIGE 7 çalışmasında ise preoperatif dönemde BT ile operasyona uygun olarak değerlendirilen hastaların %23'üne ileri seviye peritoneal kanser bulgularına peroperatif rastlanması nedeni ile sitoredüktif cerrahi yapılamamıştır⁽²⁶⁾. BT'nin bu dezavantajı nedeni ile güncel çalışmalarda MRG tanı sürecindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Hem kolorektal kaynaklı hem jinekolojik kaynaklı peritoneal karsinözlerde MRG düşük yanılma payları ile preoperatif evrelemede ön plana çıkmıştır^(27, 28). MRG'nin peritoneal karsinomatozisi saptamadaki sensitivitesi %90'a ulaşmaktadır.

Minimal invaziv yöntemler ile evrelemede kullanılabilecek bir diğer yöntem de Δ PCI'da yapıldığı gibi

intraoperatif evrelendirmedir. Bu amaçlı IV indosiyanin yeşili ile peritoneal implantlar tespiti güncel bir sistematik derlemede değerlendirilmiş ve evreleme ile birlikte cerrahi prosedür planlamasında faydalı olabileceği gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Ancak bu konu ile alakalı çoğu çalışma retrospektif nitelikte ve laparotomi ile birlikte yapılmıştır. Bu nedenle minimal invaziv amacıyla tanısallaparakoskopi ile ilgili kullanımı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Başka bir konu da bevasizumab ile moleküler işaretleme yöntemi ile evreleme olup bu konu ile alakalı kolorektal orjinli peritoneal karsinözli hastalarda yapılan bir çalışmada olumlu sonuçlar bildirilmiştir⁽³⁰⁾. Tüm bu literatür değerlendirildiğinde her bir kanser tipinin alt gruplarına göre preoperatif doğru evreleme, bu evrelemenin en az morbidite ile sonuçlanması için minimal invaziv yöntemle yapılması ve tümör agresifliğinin değerlendirilmesi açısından Δ PCI skorlama güncel bilimsel çalışma alanları olup ilerleyen dönemlerde yeni verilerin ışığında daha net ortaya konulabileceklerdir.

Kolorektal Kanser için Prognostik Skor

Kolorektal kanserler için kullanılan diğer bir skorlama sistemi de Prognostik Skordur (PS). Aşağıdaki formülle hesaplanır⁽³¹⁾:

$$PS = 0.592 \times C + 1.875 \times R + 0.448 \times D + 0.487 \times H + 0.343 \times Re$$

C = kolon kanseri (C = 1 kolon kanseri varsa, haricen 0)

R = rektal kanser (R = 1 rektal kanser varsa, haricen 0)

D = differensiasyon (orta/yüksek = 1, az = 2)

H = taşlı yüzük hücre (evet = 1, hayır = 2)

Re = abdomende tutulu bölgeler (1-7): pelvis, sağ alt abdomen, omentum ve transvers kolon, ince bağırsak ve mezenter, subhepatik alan ve mide, sağ subfrenik alan ve sol subfrenik alan.

Peritoneal Yüzey Hastalığı Şiddet Skoru (PSDS)

İlk olarak 1998'de Sugarbaker tarafından tanımlanan⁽³²⁾, Peritoneal Yüzey Hastalığı Şiddet Skoru (PSDS), klinik semptomları ve primer tümör histolojisini PCI ile birleştirir. Çalışmalarla prognoz tahmininde faydası gösterildikten sonra PSDS skoruna ilgi artmıştır. PSDS üç önemli prognostik belirteçten oluşmaktadır; klinik semptomlar, PCI ve tümör histopatolojisi (**Tablo 5**).

Sonuçta elde edilen PSDS skoruna göre PK evrelemesi dörde ayrılabilir⁽³³⁾:

PSDS <4 = Evre I

PSDS 4-7 = Evre II

PSDS 8-10 = Evre III

PSDS >10 = Evre IV

Tablo 5: Peritoneal Yüzey Hastalığı Şiddet Skoru (PSDS) indikatörleri

Klinik semptom	PCI skoru	Primer histopatoloji
Semptom yok (0 puan)	PCI < 10 (1 puan)	İyi veya ortalama diferansiye ve N0 (1 puan)
Hafif semptomlar (1 puan); %10'un altında kilo kaybı, hafif abdominal ağrı, asemptomatik asitler	PCI 10-20 (3 puan)	Ortalama diferansiye ve N1 veya N2 (3 puan)
Şiddetli semptomlar (6 puan); %10'un üzerinde kilo kaybı; hafiflemeyen ağrı, barsak obstrüksiyonu, semptomatik asitler	PCI > 20 (7 puan)	Az diferansiye veya signet hücre (9 puan)

PCI: peritoneal kanser indeksi

Kolorektal Peritoneal Skor (COREP)

Diğer bir prognostik skora sistemi olan kolorektal peritoneal skorunun (COREP) amacı, kansere özgü kısa sağ kalımı olan (sağkalım <12 ay olarak tanımlanır) CRS ve HİPEK için uygun olmayabilecek hastaları belirlemektir. COREP skorunun 6 veya daha yüksek olması 12 aydan az sağ kalım beklentili hastaların belirlenmesinde %92-100 spesifisite ve %75-80 sensitiviteye sahiptir. Esas olarak serum tümör belirteçlerine ve takip ile ameliyat arasındaki değişime dayanır. COREP skoru, tümör biyolojisini yansıtır ve hasta seçim sürecini iyileştirmek için radyolojiyi destekleyebilir. COREP skoru, bir histopatolojik değişken, hemoglobini, lökosit, dört serum tümör belirteci (CEA, CA125, CA19-9 ve CA15-3) ve bunların preoperatif dönemdeki değişimlerinden oluşur (**Tablo 6**). Literatürde COREP cut-off değeri 6 olan kötü prognozlu hastalar, PCI cut-off değeri 20 olan hastalar ile karşılaştırıldığında, COREP skoru, kötü prognozlu hastaları PCI skorundan daha iyi belirlemiştir⁽³⁴⁾.

Sitoredüksiyon Tamamlanma Skoru (Completeness of Cytoreduction Score / CC-S)

Cerrahi rezeksiyon sonrası makroskopik değerlendirme ile yapılan bu skorlamaya göre CC-0 (gözle görülür tümör depoziti kalmaması) ve CC-1 (<2.5 mm tümör depoziti varlığı) tam rezeksiyon olarak değerlendirilir. CC-2 (2.5mm-2.5cm) ve CC-3 (>2.5 cm) tümör varlığı ise tam olmayan cerrahi rezeksiyon olarak değerlendirilmekte olup HİPEK ile kombine edilse dahi yüksek nüks ve düşük sağ kalım oranları ile ilişkili bulunmuştur⁽³⁵⁾.

Tablo 6. Kolorektal Peritoneal Skor (COREP)

Bileşen	Tanım	Skor (0-18)
1	Taşlı yüzük hücre tümörü	1.5
2	Hb < 125 (g/L)	1
3	Lökosit > 9.0 (× 10 ⁹ /L)	1
4	CEA Normal (<3.1 µg/L) 3.1-70 µg/L >70 µg/L	0 1 2.5
5	CA125 Normal (<40 kU/L) 40-350 kU/L >350 kU/L	0 2 3.5
6	CA19-9 Normal (<37 kU/L) 37-70 kU/L >70 kU/L	0 1 2.5
7	CA15-3 Normal (<30 kU/L) 30-50 kU/L >50 kU/L	0 0.5 4.5
8	STM durumu STM normal veya regresyon Stabil veya mikst cevap STM progresyon	-5 0 1.5

Bileşen 1: primer tümörün veya biyopsinin patoloji raporundan gelir. **Bileşenler 2-7:** ameliyat için kabul sırasında yapılan testlerden gelir. **Bileşen 8:** sevk sırasında ve ameliyat için kabul sırasında alınan STM testlerinin bir karşılaştırmasıdır. **Hb:** hemoglobin, **STM:** serum tümör belirteci, **CEA:** karsinembriyonik antijen, **CA:** kanser antijeni

Rezidü Hastalık Skoru (R-Skor)

CC-S ile de gösterildiği üzere prognozda rezidüel hastalık varlığı önem arz etmektedir. Bu nedenle rezidüel hastalığı daha detaylı irdeleyen ve TNM sınıflandırması içerisinde öncelikle tanımlanan R-Score geliştirilmiştir⁽³⁶⁾. Genel hatlarıyla makroskopik tümör varlığına göre değerlendirme yapılmaktadır ancak çeşitli uygulayıcılar arasında farklılıklar görülmektedir. Bu farklılıkların nedeni bazı klinisyenlerin mikroskopik hastalık varlığını rezidüel hastalık kalmamasında kriter sayması, sitoredüktif cerrahi ile uğraşan disiplinlerin ise agresif cerrahi ve intraperitoneal sıcak kemoterapi uygulaması sonucu mikroskopik inceleme yapılmasının mümkün olmaması nedeni ile makroskopik tümör depozitinin kalmamasını rezidüel hastalık kalmamasında kriter saymalarıdır. Ancak günümüzde en çok kabul gören TNM sınıflandırması olup (**Tablo 7**)'de sunulmuştur⁽³⁷⁾.

Tablo 7. TNM Sınıflandırması

R- Skoru	TNM
0	Makroskopik Tümör Depoziti Yok
1	Cerrahi Sınırdaki Mikroskopik Tümör Depoziti Mevcut
2	Makroskopik Tümör Depoziti Mevcut

KAYNAKLAR

- (1) Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995; 221 (1): 29-42. doi:10.1097/0000658-199501000-00004.
- (2) Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *Scientific World Journal.* 2013; 2013: 978394. doi:10.1155/2013/978394.
- (3) Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, Howard R, Piso P, Nissan A, Gomez-Portilla A, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Shen P, Stewart JH, Sugarbaker PH, Barone RM, Hoefler R, Morris DL, Sardi A, Sticca RP. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol.* 2010 Nov 1; 102 (6): 565-70. doi: 10.1002/jso.21601.
- (4) McMullen JRW, Selleck M, Wall NR, Senthil M. Peritoneal carcinomatosis: limits of diagnosis and the case for liquid biopsy. *Oncotarget.* 2017 Jun 27; 8 (26): 43481-43490. doi: 10.18632/oncotarget.16480.
- (5) Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, Bakum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, Chen LM, Chitiyo VC, Cristea M, DeRosa M, Eisenhauer EL, Gershenson DM, Gray HJ, Grisham R, Hakam A, Jain A, Karam A, Konecny GE, Leath CA III, Leiserowitz G, Liu J, Martin L, Matei D, McHale M, McLean K, Miller DS, Percac-Lima S, Remmenga SW, Schorge J, Stewart D, Thaker PH, Vargas R, Hendrickson AW, Werner TL, Zsiros E, Dwyer MA, Hang L. *NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022.* *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Sep; 20 (9): 972-980. doi: 10.6004/jncn.2022.0047.
- (6) Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzì S, Iusco D, Ghermandi C, Melotti R, Baiocchi G, Giulini SM, Ansaloni L, Catena F. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 7; 19 (41): 6979-94. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.6979.
- (7) González-Moreno S, González-Bayón L, Ortega-Pérez G, González-Hernando C. Imaging of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J.* 2009 May-Jun; 15 (3): 184-9. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181a58ec3.
- (8) Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, Glehen O. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Aug; 32 (6): 597-601. doi: 10.1016/j.ejso.2006.03.002.
- (9) Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J.* 2009; 15 (3): 190-195. doi:10.1097/PPO.0b013e3181a58e93.
- (10) Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2006; 32 (6): 625-627.
- (11) van Oudheusden TR, Braam HJ, Luyer MD, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Peritoneal cancer patients not suitable for cytoreductive surgery and HIPEC during explorative surgery: risk factors, treatment options, and prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2015 Apr; 22 (4): 1236-42. doi: 10.1245/s10434-014-4148-x.
- (12) Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359-374. doi:10.1007/978-1-4613-1247-5-23.
- (13) Paul BK, Ihemelandu C, Sugarbaker PH. Prior Surgical Score: An Analysis of the Prognostic Significance of an Initial Nondefinitive Surgical Intervention in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of a Colorectal Origin Undergoing Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2018; 61 (3): 347-354. doi:10.1097/DCR.0000000000001003.
- (14) Loungnarath R, Causeret S, Bossard N, Faheez M, Sayag-Beaujard AC, Brigand C, Gilly F, Glehen O. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48 (7): 1372-9. doi: 10.1007/s10350-005-0045-5.
- (15) Mahteme H, Sugarbaker PH. Treatment of peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoid of appendiceal origin. *Br J Surg.* 2004; 91 (9): 1168-1173. doi: 10.1002/bjs.4609.
- (16) Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 pa-

- tients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg*. 2000 Nov; 87 (11): 1587-93. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01571.x.
- (17) Karamveri C, Pallas N, Kyziridis D, Hristakis C, Kyriakopoulos V, Kalakonas A, Vaikos D, Tentis AK. Cytoreductive Surgery in Combination with HIPEC in the Treatment of Peritoneal Sarcomatosis. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Mar; 10 (1): 40-45. doi: 10.1007/s13193-018-0782-2.
 - (18) Torun BC, Glehen O, Kepenekian V, Sardi A, Arjona-Sanchez A, Yonemura Y, Barat S, Morris D, Spiliotis J, Coccolini F, Sommariva A, Bartos A, Raza S, Spiteen KV, Akin L, Irez T, Canbay E; Multicenter International PMOC Group of PSOGI. Peritoneal metastasis of advanced epithelial ovarian carcinoma treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective international multicentric data analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Apr 13: S0748-7983 (23) 00385-2. doi: 10.1016/j.ejso.2023.03.214.
 - (19) Yoshida S, Kamada Y, Hida K, Okada K, Obama K, Morita S, Kitai T, Yonemura Y. Comparison of Cytoreductive Surgery and Resection of Isolated Peritoneal Metastases in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *J Anus Rectum Colon*. 2023 Apr 25; 7 (2): 91-101. doi: 10.23922/jarc.2022-065.
 - (20) Hommelgaard L, Funder JA, Verwaal VJ. The effect of metastasis location on outcome after cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. *Pleura Peritoneum*. 2022; 7 (3): 149-155. Published 2022 May 23. doi:10.1515/pp-2022-0106.
 - (21) de Bree E, Koops W, Kröger R, van Ruth S, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Feb; 32 (1): 65-71. doi: 10.1016/j.ejso.2005.09.016.
 - (22) Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2000; 88 (11): 2512-2519. doi:10.1002/1097-0142 (20000601) 88:11<2512::aid-cnrc12>3.0.co; 2-j.
 - (23) Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2005; 2 (1): 3. Published 2005 Feb 8. doi:10.1186/1477-7800-2-3.
 - (24) Hentzen JEKR, van der Plas WY, Kuipers H, Ramcharan S, Been LB, Hoogwater FJH, van Ginkel RJ, van Dam GM, Hemmer PHJ, Kruijff S. Delta peritoneal cancer index (Δ PCI): A new dynamic prognostic parameter for survival in patients with colorectal peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Apr; 46 (4 Pt A): 590-599. doi: 10.1016/j.ejso.2019.11.515.
 - (25) Fliceck K, Ashfaq A, Johnson CD, et al. Correlation of Radiologic with Surgical Peritoneal Cancer Index Scores in Patients with Pseudomyxoma Peritonei and Peritoneal Carcinomatosis: How Well Can We Predict Resectability? *J. Gastrointest Surg*. 2016;20(2):307-312. doi: 10.1007/s11605-015-2880-6.
 - (26) Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, Facy O, Arvieux C, Lorimier G, Pezet D, Marchal F, Loi V, Meeus P, Juzyna B, de Forges H, Paineau J, Glehen O; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb; 22 (2): 256-266. doi: 10.1016/S1470-2045 (20) 30599-4.
 - (27) Dresen RC, De Vuysere S, De Keyzer F, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI for operability assessment in patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. *Cancer Imaging*. 2019; 19 (1): 1. Published 2019 Jan 7. doi:10.1186/s40644-018-0187-z.
 - (28) Fischerova D, Pinto P, Burgetova A, et al. Preoperative staging of ovarian cancer: comparison between ultrasound, CT and whole-body diffusion-weighted MRI (ISAAC study). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022; 59 (2): 248-262. doi:10.1002/luog.23654.
 - (29) Baiocchi GL, Gheza F, Molfino S, et al. Indocyanine green fluorescence-guided intraoperative detection of peritoneal carcinomatosis: systematic review. *BMC Surg*. 2020; 20 (1): 158. Published 2020 Jul 17. doi:10.1186/s12893-020-00821-9.
 - (30) Harlaar NJ, Koller M, de Jongh SJ, van Leeuwen BL, Hemmer PH, Kruijff S, van Ginkel RJ,

- Been LB, de Jong JS, Kats-Ugurlu G, Linssen MD, Jorritsma-Smit A, van Oosten M, Nagengast WB, Ntziachristos V, van Dam GM. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec; 1(4): 283-290. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30082-6.
- (31) Keighley, M. R., & Williams, N. S. (Eds.). (2018). *Keighley & Williams' Surgery of the Anus, Rectum and Colon: Two-Volume Set*. CRC Press.
- (32) Sugarbaker P. H. *Management of Peritoneal Surface Malignancy Using Intraperitoneal Chemotherapy and Cytoreductive Surgery-A Manual for Physicians and Nurses*. 3rd. Grand Rapids, Mich, USA: The Ludann Company; 1998.
- (33) Ng JL, Ong WS, Chia CS, Tan GH, Soo KC, Teo MC. Prognostic Relevance of the Peritoneal Surface Disease Severity Score Compared to the Peritoneal Cancer Index for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Int J Surg Oncol*. 2016; 2016: 2495131. doi: 10.1155/2016/2495131.
- (34) Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Comparison of prognostic scores for patients with colorectal cancer peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2013 Dec; 20 (13): 4183-9. doi: 10.1245/s10434-013-3204-2.
- (35) Zhang J, Li XB, Ma R, Ji ZH, Bai W, Li Y. Long term survival of cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Transl Cancer Res*. 2021 Aug;10 (8): 3705-3715. doi: 10.21037/tcr-20-3233.
- (36) Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol*. 1994 Jan-Feb; 10 (1): 12-20. doi: 10.1002/ssu.2980100105.
- (37) Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun; 17 (6): 1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.



PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE GÖRÜNTÜLEME

Dr. Funda Obuz⁽¹⁾

(1) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Özet:

Peritoneal karsinomatozisin preoperatif görüntülenmesi tedavi planının belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Bu yazıda peritoneal karsinomatoziste görüntüleme bulguları, görüntüleme yöntemlerinin tanı ve evrelemedeki etkinlikleri ve tanıda yanlışlara neden olan durumlar tartışılmaktadır.

Abstract:

Preoperative imaging of peritoneal carcinomatosis plays an important role in determining a treatment plan. This article discusses imaging findings in peritoneal carcinomatosis, the effectiveness of imaging methods in diagnosis and staging, and conditions that cause diagnosis errors.

Peritonun primer veya metastatik tümörleri geçmişte inoperable olarak kabul edilirken sitoredüktif cerrahi ve hipertermik kemoterapinin (SRC-HİPEK) gelişmesi ile birlikte hastalığın yönetiminde önemli değişiklikler olmuştur. Peritoneal karsinomatozun preoperatif radyolojik tanısı ve evrelemesinin radyologlar tarafından iyi bilinmesi, disiplinler arasında ortak bir dilin oluşturulması, bu hastalığın daha uygun tedavisi ve prognozuz uzaması için çok önemlidir.

Peritonun kompleks anatomisi, tümör depozitlerinin bulunabileceği çok geniş bir alanın varlığı, pek çok farklı hastalığın benzer görünimleri oluşturması radyolojik bulguların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Anatomi

Periton vücudun en geniş ve kompleks seröz membrandır. Peritoneal kavite viseral ve parietal periton yaprakları arasında bulunan potansiyel bir boşluktur. Parietal periton diyafragmayı, batin duvarını ve retroperitoneal organların ön yüzlerini kaplar. Viseral periton abdominal organları tam veya pasiyel olarak kuşatır. Omentum majus en büyük periton katlantısı olup mide büyük kurvaturu ve transvers kolonun serbest yüzünden başlayarak pelvise kadar devam eder ve ince bağırsakları anteriordan kuşatır. Omentum minus, mide

ve duodenumun bulbus kesiminden komşu organlara uzanan çift katlı periton tabakasıdır. Gastrohepatik ve hepatoduodenal ligamanlar tarafından oluşturulur. Mezenter ince bağırsak segmentlerini posterior abdominal duvara bağlayan çift katlı periton tabakasıdır. Sol üst kadranda Treitz ligamanından sağ alt kadranda ileoçekal valve uzanır, vasküler yapılar, lenf nodları, sinirler ve yağ içerir⁽¹⁻³⁾.

Peritonun mezotel hücreleri seröz özellikte peritoneal sıvıyı salgılar. Sağlıklı bir kişide peritoneal kavitede 5-20 ml sıvı bulunur. Bu sıvı parietal ve visseral periton yapraklarını birbirinden ayırır ve yüzeyleri kayganlaştırır. Peritoneal sıvının hareketi yerçekimine ve diyafragmanın hareketiyle oluşan negatif basınca bağlıdır. Sıvı düşük subdiyafragmatik basınca bağlı üst abdomene ve yerçekimine bağlı pelvise doğru yer değiştirir. Peritoneal ligamanlar ve mezenter peritoneal sıvının akışını sınırlayıp kolaylaştırarak tümör hücrelerinin yayılımında rol oynarlar. Pelvik sıvı sağ parakolik boşluktan sağ subdiyafragmatik alana rahatlıkla geçerken soldaki frenikokolik ligaman sıvının sol subdiyafragmatik alana geçişini güçleştirir. Falsiform ligaman ise sağ subdiyafragmatik sıvının sola geçişini önler. Ancak fazla miktarda peritoneal sıvı varlığında bu bariyerler aşılr⁽¹⁻²⁾.

Peritoneal Karsinomatozun Yayılım Yolları

Peritoneal karsinomatoz diffüz peritoneal tutulumun en önemli nedenidir. Peritona metastaz direkt komşuluk yoluyla, hematojen, lenfatik veya intraperitoneal tümör saçılımı yoluyla olabilmektedir. Gastrointestinal kanserler ve over kanseri en sık peritona metastaz yapan tümörlerdir ve intraperitoneal sıvıya tümör hücrelerinin saçılımı yoluyla metastaz yaparlar. Meme kanseri peritona metastaz yapan en sık ekstraabdominal malignitedir, hematojen yolla metastaz oluşturur. Mide veya diğer interstinal kanserler peritoneal ligaman ve mezenterler aracılığıyla direkt yayılım gösterebileceği gibi lenfatik yolla longitudinal yayılım da oluşturabilir⁽²⁾.

Görüntüleme Bulguları

Peritoneal karsinomatozun en sık görülen bulgusu asittir. İlk kez başvuran hastaların yaklaşık %70'inde bulunmaktadır. Omental ve mezenterik infiltrasyon, peritoneal nodüller, parietal peritonda kalınlaşma diğer bulgulardır. Daha nadiren intestinal veya üriner obstrüksiyon da görülebilmektedir⁽³⁾.

Peritoneal karsinomatoz tanısında ve evrelemesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) bu amaçla kullanımı giderek artmaktadır. FDG PET-BT ve son yıllarda kullanım alanına giren PET-MR peritoneal karsinomatoz tanısı ve evrelemesinde önemli bir yere sahiptir. Ultrasonografi batında distansiyonu olan hastanın ilk değerlendirmesinin yapılmasında yararlı olsa da hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Histopatolojik tanı gereken durumlarda biyopsi amacıyla kullanılabilir⁽³⁻⁴⁾.

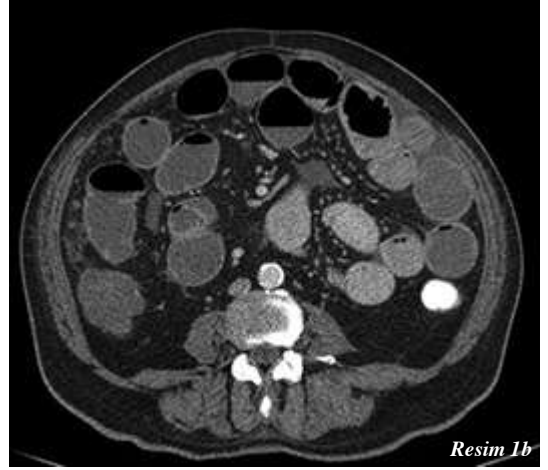
Bilgisayarlı Tomografi

Peritoneal karsinomatoz tanısı için kullanılan BT tekniği çok önemlidir. İnceleme toraks ve tüm batını içermeli, ince bağırsaklar ve kolonda iyi bir distansiyon sağlanmalıdır. Günümüzde daha çok tercih edilen negatif lüminal kontrastlardır. IV kontrast verilmesi sonrasında arteriyel ve portal fazda, çok kesitli BT cihazında 1-2 mm kesit kalınlığında aksiyal görüntüler alınarak, sagittal ve koronal planda yüksek kaliteli reformatlar oluşturulabilmektedir⁽⁵⁻⁶⁾.

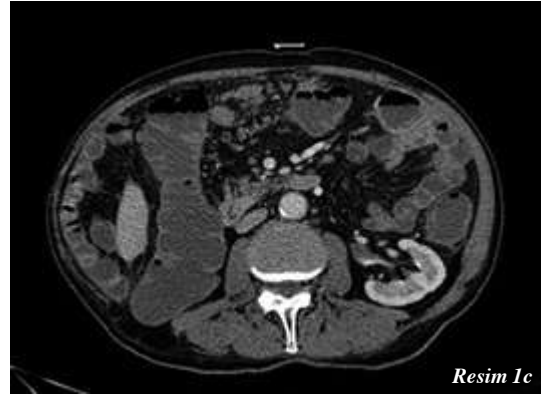
Omental tutulum hafif bir dansite artımı şeklinde olabileceği gibi, mikronodüller, daha büyük nodüller ve omental kek şeklinde karşımıza çıkabilir (*Resim 1a, b, c*).



Resim 1a



Resim 1b



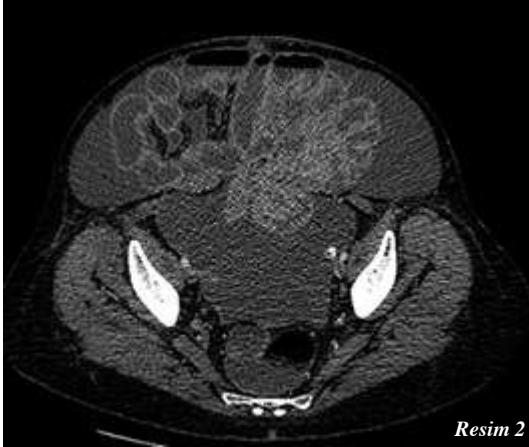
Resim 1c



Resim 1d

Resim 1. a- Over karsinomu olan hastada kontrastlı BT'de batında assit, omentum majusta erken dönem karsinomatoza bağlı heterojenite ve striasyonlar izleniyor. Ayrıca dalakta metastazlara ait hipodens lezyonlar dikkati çekiyor. **b-** Bir başka hastada omentum majusta mikronodüller, **c-** Omentum majusta büyük nodüller izleniyor. **d-** Omental kekle uyumlu diffüz tutulum görüldüyor.

Parietal peritonda kalınlaşma ve kontrastlanma, mide veya bağırsak segmentlerinde düzgün ve nodüler duvar kalınlaşması (serosal tutulum), ince bağırsaklarda konglomerasyon ve obstrüksiyon bulguları (**Resim 2**), mezenterik nodüller ve santral yıldız şeklinde kitle görülebilir^(1-3, 5-6).



Resim 2

Resim 2. İleri evre peritoneal karsinomatoziste kontrastlı BT'de yaygın assit, ince bağırsaklarda konglomerasyon ve obstrüksiyon bulguları izleniyor.

Peritoneal nodüller sıklıkla parakolik bölgelerde, Douglas boşluğunda, sigmoid mezokolonda, ileoçekal bölgede, batın anterior duvarı boyunca parietal peritonda bulunurlar. Kalsifik implantların BT'de saptanması kolaydır (**Resim 3**). Müsinöz neoplazmların peritoneal implantları kistiklidir (**Resim 4**) ve bağırsak yüzeyindeki ayırt etmek güç olabilir. Batında assit varlığı parie-

tal peritoneal implantların saptanmasını, yeterli lümenal distansiyon ve intraabdominal yağ dokusunun fazla olması ise viseral ve mezenterik implantların tanınmasını kolaylaştırır.



Resim 3

Resim 3. BT'de karaciğer yüzeyinde ve mide serozasında nodüler kalsifik implantlar izleniyor.



Resim 4a



Resim 4b

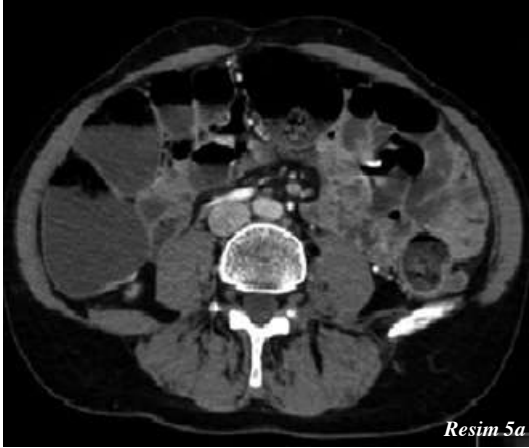
Resim 4. Müsinöz peritoneal implant. a- Kontrastlı BT ve b-koronal reformat görüntüde dalak yüzeyinde kistik implantlar, karaciğer yüzeyinde semisolid implant görüldüyor.

Peritoneal karsinomatoz tanısında BT'nin duyarlılığı %79-86, özgüllüğü %82-89'dur. Lezyon boyutu 5 mm'nin altında ise BT'nin duyarlılığı %43'e düşmektedir. Lezyonların saptanmasında lokalizasyonları da önemlidir. Omentum minus, ince bağırsak mezenteri ve serozası, sol subdiyafragmatik alan, ligamentum Treitz ve pelvis lezyon saptama duyarlılığının en düşük olduğu alanlardır⁽⁶⁾.

Yumuşak doku kontrastının az olması, peristaltizme bağlı artefaktlar, yetersiz lümenal distansiyon, postoperatif anatomik distorsiyon, peritoneal implant boyutunun küçük olması yalancı negatif sonuçlara neden olabilmektedir (*Resim 5*).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Peritoneal karsinomatozun görüntülenmesinde BT'ye göre daha az kullanılmaktadır. Günümüzde teknolojik gelişmeler sayesinde artefaktsız görüntüler elde edilebilmektedir. Özellikle BT'de saptanamayan subdiyafragmatik ve bağırsak serozasındaki milimetrik implantların gösterilmesinde yararlıdır. Lümenal distansiyon, spazmotik kullanımı ve IV kontrastlı geç faz (5-10 dakika) görüntülerin lezyon saptanma oranı-

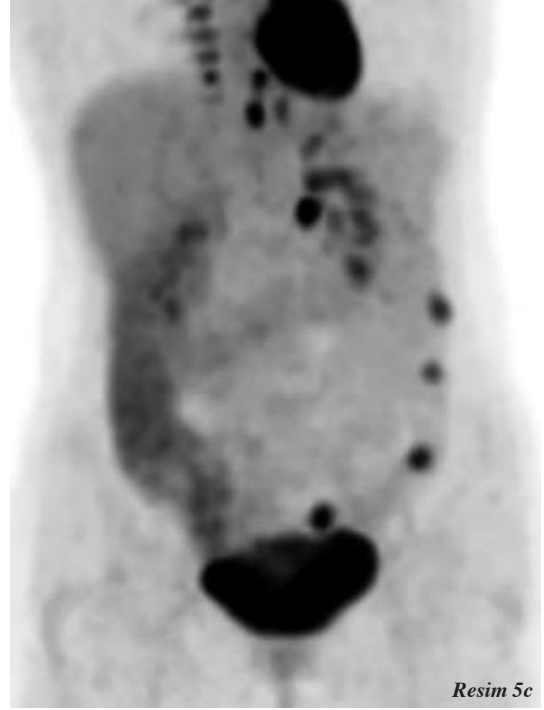


Resim 5a



Resim 5b

nı artırdığı bildirilmektedir. Ayrıca difüzyon MR'ın da lezyon saptama duyarlılığı yüksek olup rutin bir incelemede bulunması gerekmektedir (*Resim 6*)⁽⁷⁾.

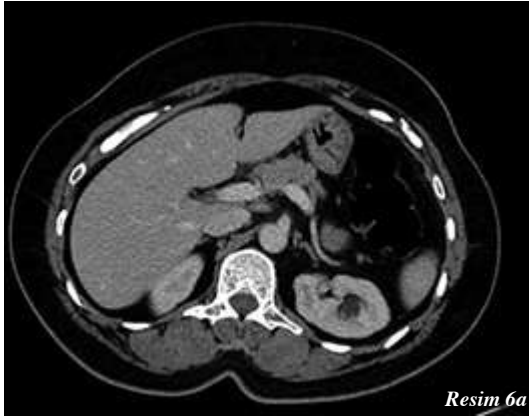


Resim 5c

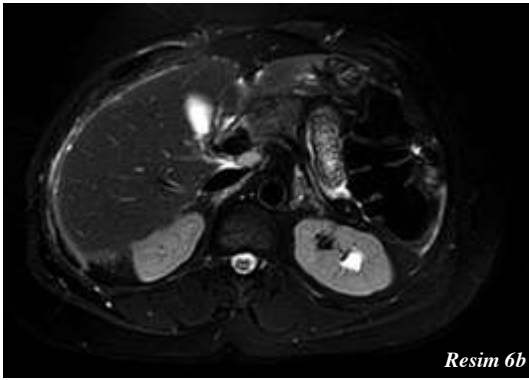
Resim 5. Opere kolon kanseri olan hastada *a, b-* BT'de sol parakolik alanda düşük dansiteli nodüler lezyonlar kollabe bağırsak ansı olarak değerlendirilmiş. *c-* Hastanın FDG-PET-BT görüntüsünde sol parakolik nodüler implantlardaki artmış FDG tutulumu görülmüyor.

T2 ağırlıklı görüntüler büyük peritoneal lezyonların lokalizasyonu için iyi bir anatomik bilgi verir, ancak küçük implantların ve hafif yağ dokusu değişikliklerinin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Çoğu peritoneal lezyon solid ve sellüleritesi yüksek olduğundan difüzyon kısıtlanmasına neden olur ve difüzyon görüntülerde hiperintens izlenir. Peritoneal lezyonlar yavaş kontrastlandıkları için 5 dakikadan sonra alınan yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde saptanma oranı artmaktadır⁽⁴⁾.

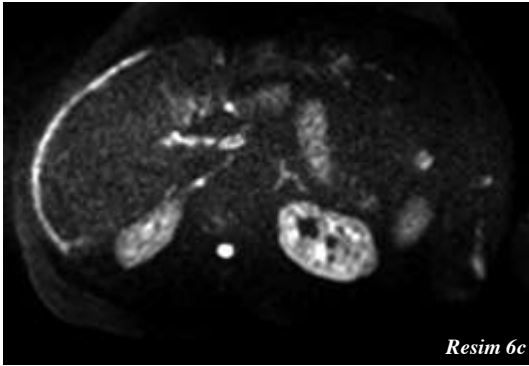
Difüzyon MR'da dalağın, reaktif lenf nodlarının ve bağırsak mukozasının hiperintens görünümü peritoneal implantların tanısında güçlü (yalancı pozitiflik) oluşturabilmektedir. Kistik / nekrotik ve müsinöz implantlar özellikle T2 ağırlıklı sekanslarda izlenebilmekte, ancak difüzyon MR'da ayırt edilememekte ve yüksek ADC değerleri vermektedir. Ayrıca müsinöz implantlar geç kontrastlı görüntülerde yavaş bir kontrastlanma göstermektedir. Bu da loküle peritoneal sıvıdan ayırımı sağlamaktadır⁽⁴⁾.



Resim 6a



Resim 6b



Resim 6c

Resim 6. *a-* Kontrastlı BT'de peritoneal karsinomatoza ait bir görüntüm seçilmiyor. *b-* Aynı hastanın yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüsünde karaciğer kapsülü üstünde diffüz, hiperintens kalınlaşma izleniyor. *c-* Difüzyon görüntüsünde karaciğer yüzeyindeki diffüz kalınlaşma ve sol üst kadrandaki nodüler implant net olarak ayırt edilebiliyor.

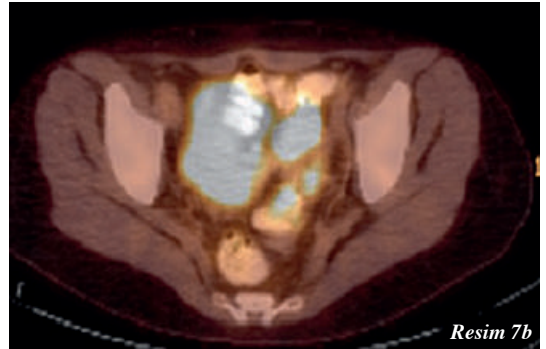
Peritoneal lezyonların tedaviye yanıtını değerlendirmek için difüzyon MR'daki ADC değerlerinin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Lezyon boyutu küçülmeden ADC değerinde artış olduğu gösterilmiştir. Yine tedavi öncesi yüksek ADC değerleri olan lezyonların tedaviye yanıtının kötü olacağı da öngörülmektedir^(4,8).

FDG PET-BT

FDG PET- BT peritoneal karsinomatozun tanısı ve evrelemesinde diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte ve daha çok problem çözücü olarak kullanılmaktadır. Peritoneal implantlar fokal veya diffüz FDG tutulumu gösterirler⁽⁹⁻¹⁰⁾ (**Resim 7**).



Resim 7a



Resim 7b

Resim 7. *a-* Kontrastlı BT'de pelviste mesane sol lateralinde nodüler peritoneal implantlar izleniyor. *b-* Aynı hastanın FDG PET-BT görüntüsünde bu lezyonlardaki belirgin FDG tutulumu görülmüyor.

PET-BT'nin peritoneal lezyonları saptama duyarlılığı %78-97, özgüllüğü %55-90 arasındadır. Boyutu uzaysal rezolüsyonun altında kalan lezyonlar, fizyolojik bağırsak aktivitesinden ayrılmayan yaygın milimetrik serozal implantlar, düşük metabolik aktivitesi olan müsinöz tümör implantları yalancı negatifliğe neden olabilmektedir⁽³⁾.

Klinik ve biyokimyasal bulgu vermeyen nükslerde PET-BT'nin duyarlılığı %72-100, özgüllüğü %40-90 arasındadır⁽¹¹⁾. PET-BT'nin preoperatif klinik kararı %30-60 oranında değiştirebildiğini gösteren çalışmalar olsa da, sitoredüktif cerrahi öncesi değerlendirmede standart görüntülemeye ek bir katkısı olup olmadığı hala tartışmalıdır^(3,12).

Son yıllarda kullanım alanına giren PET-MR sınırlı merkezde bulunmaktadır. Henüz yeterli veri olmamakla birlikte hem PET'in hem de MR'ın üstünlüklerini bir araya getirmesi gelecek için umut vaat etmektedir.

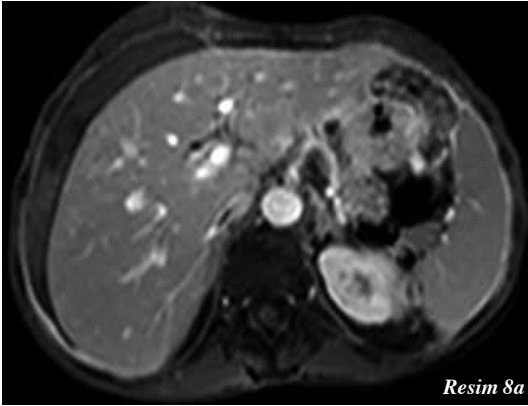
Peritoneal Karsinomatoziste Ayırıcı Tanı

Peritoneal karsinomatozu peritonu diffüz olarak tutan diğer hastalıklardan ayırt etmek önemlidir. Görüntüleme bulguları birbirine benzese de klinik bulgular yol gösterici olabilir. Lenfomatozis, mezotelyoma, primer peritoneal karsinom, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör, psödomiksoma peritonei, desmoid tümör, soliter fibröz tümör ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken neoplastik patolojilerdir. Nonneoplastik patolojiler arasında tüberküloz, aktinomikoz, endometriozis, splenozis odakları ve yabancı cisim reaksiyonu sayılabilir⁽¹⁻²⁾ (*Resim 8, 9*).

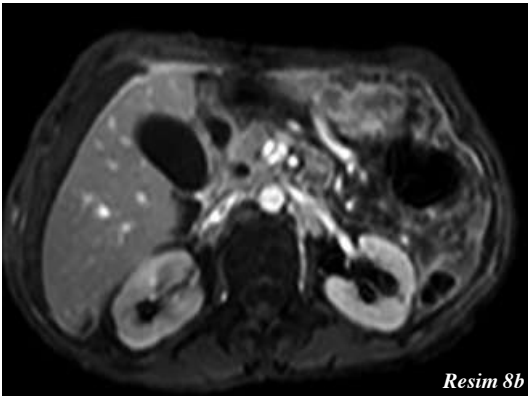
Sitoredüktif Cerrahi Öncesi

Radyolojik Değerlendirme

Uzak metastaz varlığı, plevra tutulumu ve retroperitoneal lenfadenopatiler preoperatif olarak araştırılmalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan görüntüleme yöntemi kontrastlı torakoabdominal BT'dir. Arada kalınan sorunlu olgularda MR ve PET-BT'den yararlanılabilir.

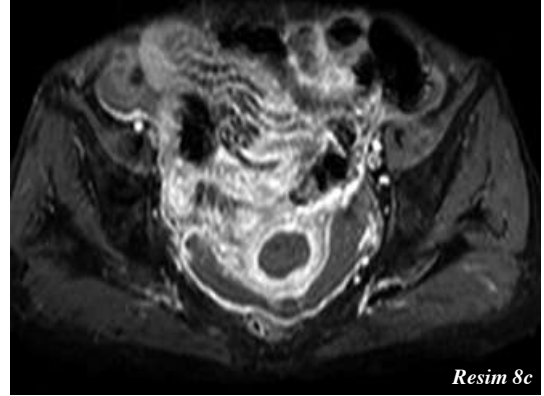


Resim 8a



Resim 8b

Karaciğer parankimindeki metastazlarla kapsüler implantların ayırt edilmesi önemlidir. Her bir peritoneal implantın boyutu ve lokalizasyonu, bağırsak duvarı, üreterler ve ana vasküler yapılarla ilişkisi belirlenmelidir. İnce bağırsakların fokal veya diffüz tutulumu, obstrüksiyon varlığı da kaydedilmelidir. Herni keseleri de peritoneal implantlar açısından dikkatle değerlendirilmelidir⁽¹³⁾.



Resim 8c

Resim 8. Peritoneal tüberküloz. *a, c-* Kontrastlı yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde orta derecede asit, parietal peritonda diffüz kalınlaşma, sol üst kadranda omentumda heterojenite izleniyor.

Porta hepatis tutulumu, diffüz ince bağırsak serozası ve mezenter tutulumu olan hastalar anrezektabl olarak kabul edilmektedir (*Resim 2, 10*).

Peritoneal Kanser İndeksi

Peritoneal karsinomatozisin yaygınlığı, Sugarbaker tarafından tanımlanan Peritoneal Kanser İndeksi (PKİ) ile belirlenebilmektedir⁽¹⁴⁾. Peritoneal kanser indeksi (PKİ) hesaplamasında, dokuz abdominopelvik bölge ve dört ince bağırsak segmenti incelenir. PKİ bu bölgelerde lezyon varlığı ve lezyon boyutu parametreleri dikkate alınarak hesaplanır (*Resim 11*).



Resim 9a



Resim 9b

Resim 9. Peritona yayılmış kist hidatik. **a, b-** Kontrastlı aksiyal ve koronal reformat BT görüntülerinde peritonda yaygın kistik lezyonlar izleniyor.

Lezyon boyutlarına (LB) göre sınıflamada LB0 (makroskopik tümör görülmedi), LB1 (tümör<0.5 cm), LB 2 (tümör 0.5-5 cm) ve LB 3 (tümör>5cm veya konflüens yapan implantların toplam boyutu >5 cm) evreleri vardır. Eğer birbirinden ayrı birden fazla implant varsa PKİ en büyük implantın en büyük boyutu ile hesaplanır. Eğer lezyon abdominal bölgeden pelvik bölgeye yayılıyor ise direkt LB3 olarak değerlendirilir. Tümör yayılımına göre toplamda 13 bölge (abdominopelvik bölgeler ve ince bağırsaklar) değerlendirilmektedir. Skor aralığı 0 ve 39 arasında değişmektedir. Değerlendirilen bölge-



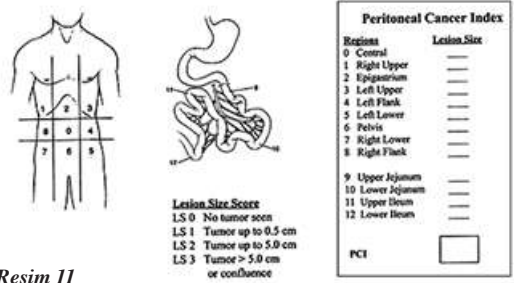
Resim 10a

ler; santral, sağ üst kadrn, epigastrik bölge, sol üst kadrn, sol flank bölgesi, sol alt kadrn, pelvik bölge, sağ alt kadrn, sağ flank bölgesi, proksimal jejunum, distal jejunum, proksimal ileum ve distal ileumdur. PKİ>20 olan hastalar sitoredüktif cerrahi için uygun bulunmamaktadır⁽¹⁴⁾.



Resim 10b

Resim 10. Mide karsinomuna bağlı peritoneal karsinomatoz. **a-b.** Kontrastlı BT görüntülerinde mide antrum kesiminde tümörall lezyona bağlı konsantrik duvar kalınlaşması, karaciğer yüzeyinde nodüler peritoneal implantlar ve portal hilustan fisürler boyunca devam eden tutulum izleniyor.



Resim 11

Resim 12. Sıgarbaker tarafından tanımlanan Peritoneal Kanser İndeksi (PKİ) şematik gösterim.

Peritoneal Karsinomatozun Tanısı ve Evrelemesinde Görüntüleme Yöntemlerinin Etkinliği

Kontrastlı BT ve PET-BT'nin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada, peritoneal karsinomatoz tanısında BT'nin duyarlılığı %82, PET-BT'nin duyarlılığı ise %57 bulunmuştur. Aynı çalışmada PKİ skorlamasında BT- cerrahi korelasyonu 0.53, PET-BT-cerrahi korelasyonu 0.12 saptanmıştır. En az saptanan lezyonlar ince bağırsak serozası ve mezenterinde yer almaktadır⁽¹⁵⁾. Kolorektal kansere bağlı peritoneal karsinomatozun evrelemesinde BT'nin etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada 5 mm'nin altındaki lezyonları

saptamada duyarlılık %11, 5 mm ile 5 cm arasındaki lezyonlarda %37, 5 cm'nin üzerindeki lezyonların belirlenmesinde ise %94 bulunmuştur⁽¹⁶⁾. On altı merkezin katıldığı prospektif bir çalışmada BT hastaların %33'ünü daha düşük evrelemiştir. Bunların %21'inde BT'de PKİ skoru düşük (<10) iken cerrahi olarak orta⁽¹⁰⁻²⁰⁾ bulunmuştur. Hastaların %8'inde BT'de düşük PKİ skoru verilmişken cerrahi olarak ileri (>20) skor saptanmış, yine BT'de olguların %4'ünde orta PKİ skoru, cerrahide ileri olarak tanımlanmıştır. İleri PKİ skoru olan hastalar inoperable kabul edildiğinden sadece %12 hastaya gereksiz laparotomi uygulandığı belirtilmektedir⁽¹⁷⁾.

Peritoneal karsinomatozun evrelemesinde konvansiyonel MR ve difüzyon MR'ın karşılaştırıldığı ve iki ayrı gözlemcinin bulunduğu çalışmada, lezyon bazlı değerlendirmede konvansiyonel MR'ın duyarlılığı %52-73, difüzyon ağırlıklı görüntülemenin %71-71, kombine değerlendirmenin duyarlılığı ise %84-90 olarak bildirilmektedir⁽¹⁸⁾. Over kanserine bağlı peritoneal karsinomatozda lezyon bazlı değerlendirmede BT'nin doğruluk oranı %75, PET-BT'nin %71, difüzyon MR'ın ise %91 bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Peritoneal metastazların tanısında 22 çalışmadan oluşan bir meta-analizde (n=934), BT'nin duyarlılığı %83, özgüllüğü %86, MR'ın duyarlılığı %86, özgüllüğü %88 olarak saptanmıştır. 22 çalışmanın 11'inde BT ile PKİ skoru değerlendirilmiş BT-PKİ skoru ile cerrahi-PKİ skoru korelasyonu yüksek bulunmuştur. BT'de düşük evreleme oranı %12-33'dür⁽²⁰⁾. BT, PET-BT ve difüzyon MR'ın karşılaştırıldığı 37 çalışmadan oluşan, lezyon bazlı değerlendirmenin yapıldığı bir başka meta-analizde,

BT'nin duyarlılığı %68, PET-BT'nin %80, difüzyon MR'ın %92, BT'nin özgüllüğü %88, PET-BT'nin %90, difüzyon MR'ın ise %85'dir⁽²¹⁾. Peritoneal metastazların tanısında 10 çalışmadan oluşan meta-analizde difüzyon MR'ın duyarlılığı %89, özgüllüğü %86 saptanmıştır⁽²²⁾.

Dokuz Eylül Üniversitesi'nde bizim yaptığımız çalışmada Aralık 2005 ve Ocak 2018 tarihleri arasında peritoneal karsinomatoz nedeniyle sitoredüktif cerrahi ve HİPEK uygulanmış 286 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Operasyondan önceki iki ayda kontrastlı BT'si olmayan, operasyonda PKİ skorlaması yapılmayan ve hastanemizde BT görüntülemesi bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 48 hastanın kontrastlı abdomen BT'leri iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirilerek PKİ skorları hesaplandı, bulunan veriler operasyon verileri ile karşılaştırıldı. Her iki gözlemcinin PKİ skorları ile cerrahi PKİ skorları arasında anlamlı fark saptandı. İki gözlemci arasında yüksek korelasyon vardı. BT'de PKİ'nin düşük saptanma oranı %64-66 idi⁽²³⁾.

Sonuç olarak peritoneal karsinomatoz tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olan BT'de duyarlılığın artırılması için optimum teknik parametreler kullanılmalıdır. İnce bağırsak serozası ve mezenterinde, pelviste yer alan lezyonlar ve <10 mm lezyonlar en fazla yalancı negatifliğe neden olmaktadır. PET-BT ve MR da günümüzde peritoneal karsinomatoz tanısında sıklıkla kullanılmakta, özellikle difüzyon MR umut vermektedir. Hastaların multidisipliner olarak tanı ve tedavilerinin yönetilmesi sağkalım oranlarının artmasına, nükslerin daha erken saptanmasına olanak tanıyacaktır.

KAYNAKLAR

- (1) Yoo E, Kim JH, Kim MJ et al. Greater and lesser omenta: Normal anatomy and pathologic processes. *RadioGraphics* 2007; 27: 707-720.
- (2) Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity : Imaging features with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2009; 29: 347-373.
- (3) Szadkowska MA, Palucki J, Cieszanowski A. Diagnosis and treatment of peritoneal carcinomatosis- a comprehensive overview. *Pol J Radiol* 2023; 88: e89-e97.
- (4) Duran MAM, Mora MC, Diaz CM et al. Role and usefulness of MR imaging in the assessment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Radiol* 2022; 156: 110519.
- (5) Franiel T, Diederichs G, Engelken F, Elgeti T, Rost J, Rogalla P. Multi-detector CT in peritoneal carcinomatosis: Diagnostic role of thin slices and multiplanar reconstructions. *Abdom Imaging* 2009; 34: 49-54.
- (6) Marin D, Catalano C, Baski M et al. 64-slice multi-detector row CT in the preoperative diagnosis of peritoneal carcinomatosis: correlation with histopathological findings. *Abdom Imaging* 2010; 35: 694-700.
- (7) Low RN. MR imaging of the peritoneal spread of malignancy. *Abdom Imaging* 2007; 32: 267-283.
- (8) van't Sant I, van Eden WJ, Engbersen MP, et al. Diffusion-weighted MRI assessment of the peri-

- toneal cancer index before cytoreductive surgery. *Br J Radiol* 2019; 106: 491-498.
- (9) Pfannenberger C, Königsrainer I, Aschoff P, et al. 18F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1295-1303.
 - (10) Soussan M, Guetz GD, Barrau V, et al. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. *Eur Radiol* 2012; 22: 1479-1487.
 - (11) Lopez-Lopez V, Cascales-Campos PA, et al. Use of (18)F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1824-1828.
 - (12) Ognong-Boulema A, Dohan A, Hoeffel C, et al. Adnexal masses associated with peritoneal involvement: diagnosis with CT and MRI. *Abdom Radiol* 2017; 42: 1975-1992.
 - (13) Dohan A, Hobeika C, Najah H, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Visc Surg* 2018; 155: 293-303.
 - (14) Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 359-374.
 - (15) Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging* 2008; 33: 87-93.
 - (16) Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 327-333.
 - (17) Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: A multi institutional study. *J Surg Oncol* 2010; 102: 565-570.
 - (18) Low RN, Sebrechts CP, Barone RM, Muller W. Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings-a feasibility study. *AJR* 2009; 193: 461-470.
 - (19) Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol* 2014; 24: 889-901.
 - (20) Laghi A, Bellini D, Rengo M, et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *Radiol Med* 2017; 122: 1-15.
 - (21) van't Sant I, Engbersen MP, Bhairosing PA, et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30: 3101-3112.
 - (22) Dong L, Li K, Peng T. Diagnostic value of diffusion-weighted imaging / magnetic resonance imaging for peritoneal metastasis from malignant tumors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2021; 100: e24251.
 - (23) Vardar B, Agalar C, Canda A, Sokmen S, Obuz F. Evaluation of preoperative computed tomography in staging peritoneal carcinomatosis patients. *Medical Journal of Izmir Hospital* 2021; 25: 251-258.



PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS HASTALARINDA PET/BT’NİN YERİ

Dr. Emine Acar Akkaya^(1, 2)

(1) Acıbadem Kent Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü

(2) Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı

Özet:

Günümüzde, Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntüleme onkoloji pratiğinde büyük öneme sahiptir. Peritoneal karsinomatoza düşük sağkalımla ilişkilidir. Peritoneal karsinomatozun saptanması, yaygınlığının değerlendirilmesi ve uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Bu derlemede, PET/BT’nin peritoneal karsinomatoza hasta yönetimindeki kullanım alanları ve kısıtlılıklarından bahsedilecektir.

Abstract:

Nowadays, Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) imaging is of great importance in oncology practice. Peritoneal carcinomatosis is associated with low survival. Detection of peritoneal carcinomatosis, assessment of its extent and determination of appropriate treatment options require a multidisciplinary approach. In this review, we will discuss the indications and limitations of PET/CT in the management of patients with peritoneal carcinomatosis

Giriş

Mezotelyal hücreler, mezodermal orijinli skuamoz hücrelerdir. Plevra, periton ve perikardı oluşturlar. Abdomende peritonun iki yaprağı bulunur (visseral ve pariyetal periton). İki periton yaprağının arası abdominal kavitedir. Periton ile abdominal kavite; sinirler, arterler, venler ve lenfatikler için güzergâhtır. Periton içerisinde bulunan minimal peritoneal sıvı, solunum sırasındaki negatif subdiaframatik basınç nedeniyle abdominal kavite içerisinde belli bir doğrultuda dolaşım gösterir. Malignite varlığında peritoneal sıvı artış gösterebilir⁽¹⁾.

Kanser hücreleri, kan ve lenfatikler yoluyla metastaz yapabilirler veya direk yayılabilirler. Direk yayılım; invazyon ve peritoneal ekim olarak iki komponentten oluşur. Gastrointestinal ve jinekolojik maligniteler peritona genellikle direk yayılır ve peritoneal ekime neden olur. Meme tümörleri, akciğer tümörleri, malign melanom gibi maligniteler ise mezenterik arteri kullanarak genellikle hematojen ve lenfatik metastaza neden olurlar⁽²⁾.

Peritoneal sıvının akış yönüne sekonder bazı alanlarda daha sık peritoneal karsinomatoza (PK) izlenir. En sık PK alanları; Douglas poşu, ince barsak mezenteri, ileoçekal alan, sağ ve sol parakolik alanlar, hepatorenal fossa (Morrison poşu) ve sağ subfrenik alandır. PK hastalarının %50’sinde Douglasta, %20’sinde sigmoid mezokolonda, %18’inde sağ parakolik alanda peritoneal tutulum izlenir⁽³⁾.

Kolorektal kansinömlü hastaların %10’una tanı anında peritoneal karsinomatoz eşlik eder. Metastatik kolon kanseri hastalarının %30’unda PK izlenirken, metastatik rektum kanseri hastalarında bu oran %5’tir⁽⁴⁾. Kolorektal kanser nüksünde %10-35 PK tespit edilirken, mide kanseri nüksünde bu oran %50’lere çıkmaktadır⁽⁵⁾. PK asemptomatik olabilir. Semptomatik olduğundaki en sık semptomları; abdominal distansiyon, abdominal rahatsızlık hissi, abdominal ağrı, anoreksiya, halsizlik ve nefes darlığıdır.

Kolorektal kanser hastalarında PK risk faktörleri; genç yaş, lokal ileri tümör, lenf nodu metastazı varlığı,

uzak metastaz varlığı, opere olan olgularda cerrahi sınır pozitifliği, obstrükte veya perforate tümör, müsinöz histoloji, infiltratif büyüme paterni, perinöral invazyon ve venöz invazyondur⁽⁴⁾.

Diğer sistemik metastazlar dışlandığında, PK lokorejyonel hastalık olarak kabul edilir. Hastanın sitoreduktif cerrahi şansı varsa opere etmek gerekir. Operasyona giden yolda, hastalık yaygınlığının tespiti çok önemlidir. Peritoneal karsinomatoz indeksi (PKİ) intraperitoneal hastalık yaygınlığını belirlemede en sık kullanılan yöntemdir. PKİ, abdomen içerisinde 13 ayrı anatomik bölgedeki peritoneal metastazlarının boyutu ile hesaplanır. Skorlama 0 ile 39 arasında değişebilir.

PK yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Onkoloji, genel cerrahi, patoloji, radyoloji, girişimsel radyoloji, radyasyon onkolojisi ve nükleer tıp uzmanının katıldığı tümör konseyleri hastalık yönetiminde eşsiz öneme sahiptir.

Periton Tümörleri

Çoğu peritoneal tümörler, ekstraperitoneal lezyonlardan köken alır. Peritoneal tümörlerin sınıflandırılması (**Tablo 1**)’de izlenmektedir.

Tablo 1: Peritoneal tümörler

Primer periton tümörleri	Peritoneal karsinomatoz
Peritoneal mezotelyoma	Genital tümörler (over, endometrium, serviks)
Primer peritoneal karsinom	Gastrointestinal tümörler (mide, kolon, pankreas, bilier sistem, karaciğer, ince barsak)
Dezmoplastik yuvarlak hücreli tümör	Psödodoksoma peritonei
Leomyomatozis	Sarkomatozis
	Lenfomatozis
	Prostat kanseri
	Meme kanseri
	Malign melanom
	Akciğer kanseri
	Adrenal tümörler

Peritoneal lenfomatozis, lenfomanın nadir görünümelerindendir. Yaygın peritoneal tutulum yapan lenfoma alt tipleri Burkitt lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfomadır⁽⁶⁾.

Literatürde hepatoselüler karsinom rüptürüne sekonder PK tanımlanmıştır⁽⁷⁾.

Psödodoksoma peritonei genellikle appendiksten köken alırken, diğer intrabdominal organlardan da köken alabilir.

PK Görüntüleme Tetkikleri

Preoperatif PK görüntülemesi bazı durumlarda zor olabilmektedir. Genellikle en sık kullanılan tetkik bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). PK tanısında, BT’nin duyarlılığı %64-93, özgüllüğü %92-100 olarak bildirilmiştir.

Küçük volümlü hastalık varlığında görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı düşmektedir. 1 cm’nin altındaki lezyonlarda MR duyarlılığı %85-90 iken, BT duyarlılığı %22-33’tür⁽⁸⁾. Küçük volümlü hastalıkta, geri plan aktivitenin düşük olması nedeniyle Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ek katkı sağlayabilmektedir. PET/BT, anatomik ve fonksiyonel görüntülemeyi hibrid olarak barındırması nedeniyle avantajlıdır. Ancak 5 mm’nin altındaki lezyonlarda tüm görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı düşüktür⁽⁹⁾.

FDG PET/BT’nin maliyetinin yüksek olması nedeniyle, seçilmiş olgularda kullanılması önerilir. Tümör belirteç yüksekliği izlenen hastalarda, konvansiyonel görüntüleme tetkikleri ile herhangi bir patoloji bulunamadığında veya şüpheli lezyon varlığında FDG PET/BT, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek katkı sağlayabilir.

FDG PET/BT

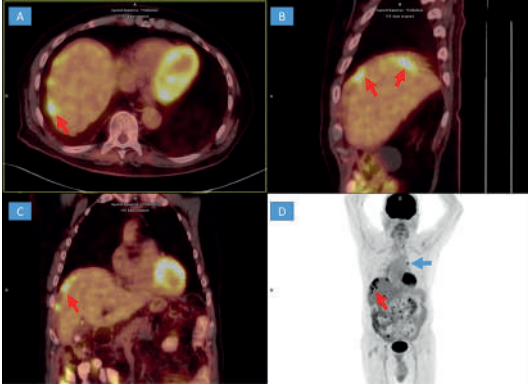
PET/BT; fizyolojik süreçleri, hücre metabolizmasını, anjiogenezi, reseptör durumunu, ilaç tutulumunu, hücre proliferasyonu tespit edebilen non-invaziv bir tekniktir. Florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT; kanser tanısı, evrelemesi, yeniden evrelemesi, kemosensitivitenin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyoaktif ajandır. 1924 yılında Otto Warburg, kanser hücrelerinin yoğun glukoz tükettiğini saptamıştır. FDG, bir oksijeni çıkarılarak, oksijen yerine radyoaktif florun (F-18) eklendiği bir glukoz analogudur. Dolayısıyla FDG PET/BT tümör metabolizmasını gösterir.

FDG PET/BT’de en sık kullanılan semikantitatif parametre, standart tutulum değeridir (SUV=standardized uptake value). Lezyon içerisindeki en yüksek aktivite tutulumunu gösteren değer ise “SUVmax”tır. Vücuttaki tüm tümör alanlarının metabolik hacmini belirten “metabolik tümör volümü (MTV)” ve tümör volümü ile tümörün radyoaktivite tutulumunu birlikte hesaplayan “tümör lezyon glikozisi (TLG)” değeri de önemli parametrelerdir. FDG’nin glukoz analogu olması nedeniyle, tokluk sürecinde veya serum glukozunun çok yüksek olduğu süreçlerde FDG ile kan glukozu yarışmaya girer. Bu durum tümör içerisine daha az FDG girişine neden olur. Böylece tümörün dedeksiyon olasılığı düşer ve bu durum semikantitatif parametrelerin yanlış hesaplanmasına neden olur.

FDG PET/BT’nin tüm vücut görüntüleme yöntemi olması sayesinde, ekstraperitoneal hastalığı da gösterir. Over kanserli, tanı anında PK olan hastalarda yapılan bir çalışmada %41 hastada FDG PET/BT ile ekstraperi-

toneal hastalık tespit edilmiş olup, bu hastaların büyük kısmı neoadjuvan kemoterapi almıştır⁽¹⁰⁾.

(**Şekil 1**)’de 65 yaşında, kolon malign neoplazmı nedeniyle opere olan, tümör belirteç yüksekliği izlenmesi üzerine elde edilen abdomen MR’da peritoneal implant açısından şüpheli lezyonları bulunan olgunun FDG PET/BT görüntüleri izlenmektedir.

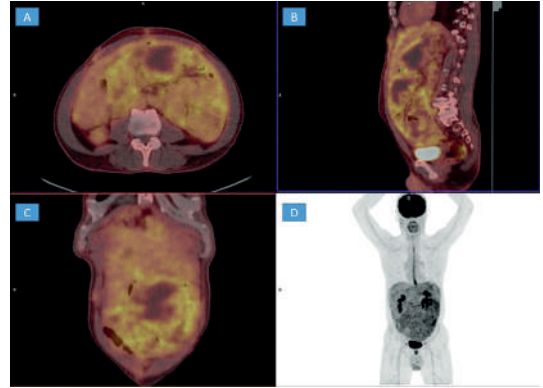


Şekil 1: FDG PET/BT füzyon transvers (A), sagittal (B) ve koronal (C) görüntülerde yaygın karaciğer serozal implantları izlenmektedir (kırmızı oklar). Maksimum yoğunluk projeksiyonu (D) görüntülerinde, ekstrapitoneal hastalık ile uyumlu, sol hiler hipermetabolik lenf nodu izlenmektedir (mavi ok).

Peritoneal karsinomatozda diffüz tutulum, nodüler tutulum veya omental kek görünümü izlenebilir. Bazı beklenmeyen yerlerdeki küçük boyutlu implantlar konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden kaçabilir. Bu implantlar yüksek metabolik aktivite gösteriyorsa FDG PET/BT ile kolayca saptanabilir. FDG PET/BT ile ince barsak segmentlerini (9-12. bölgeler) değerlendirmek güçtür⁽¹¹⁾. Bu alanlar hem yanlış negatifliklere neden olmakta, hem de çalışmalarda PKİ karşılaştırmasını güçleştirmektedir. En yüksek doğrulukta tespit edilen bölgeler ise; 0, 1, 2, 3, 5, 6 ve 7. bölgelerdir^(10, 12).

(**Şekil 2**)’de kolon kansinomu tanılı olguda yaygın PK izlenmektedir. Batın ve pelvis içerisinde peritonda, omentumda ve tüm serozal yüzeylerde diffüz FDG tutulumu izlenmiştir. Çoğu zaman değerlendirilmesi zor olan, jejunal ve ileal segmentlerde de diffüz tutulum rahatlıkla vizüalize edilebilmektedir.

Berthelot ve ark.larının⁽¹³⁾ çalışmasında, patolojik olarak PK tanılı 28 hastanın retrospektif bakışında FDG PET/BT ile PK tespitinin duyarlılığı %82, özgüllüğü %100 olarak hesaplanmıştır. Panagiotidis ve ark.larının⁽¹⁴⁾ tümör belirteç yüksekliği izlenen, ancak konvansiyonel tetkiklerle malignite saptanamayan intraabdominal maligniteli olguların %72’sinde FDG PET/BT ile nüks tespit edilmiştir.



Şekil 2: Yaygın peritoneal karsinomatoz. FDG PET/BT füzyon transvers (A), sagittal (B), koronal (C) ve MIP (D) görüntüleri

Literatürde 14 çalışmanın dahil edildiği, gastrointestinal sistem ve genitouriner sistem malignitesi tanıları olan 671 hastanın metaanalizinde; peritoneal karsinomatoz tespitinde FDG PET/BT’nin duyarlılığı %87, özgüllüğü %92 olarak hesaplanmıştır⁽¹⁵⁾.

Kolorektal kanserli hastalarda FDG PET/BT ile peroperatif PKİ’nin karşılaştırıldığı bir çalışmada; adenokanserli hastalarda PET/BT ile median PKİ 4-5 olarak saptanırken, intraoperatif PKİ 9.5; müsinöz tümürlü hastalarda PET/BT ile median PKİ 3-4 olarak saptanırken, intraoperatif PKİ 11’dir⁽¹⁶⁾. Yapılan korelasyon çalışmasında FDG PET/BT, PKİ skoru açısından düşük korelasyonludur.

Liberal ve ark.larının kolorektal kanserli hastalarda FDG PET/BT ile intraoperatif PKİ karşılaştırması yaptıkları çalışmalarında FDG PET/BT duyarlılığının %85, özgüllüğünün %88.5 olduğunu belirtmişlerdir⁽¹¹⁾.

Delvallee ve ark.larının⁽¹⁷⁾ over kanseri ve peritoneal karsinomatozlu hastalarda yaptığı retrospektif çalışmasında; FDG PET/BT’nin over lezyonu saptama duyarlılığı %67.8, kolon lezyonu saptama duyarlılığı %61.25, epiploik alandaki lezyonları saptama duyarlılığı %41.7, paraaortik lenf nodu metastazı saptama duyarlılığı ise %61.5 olarak bildirilmiştir. FDG PET/BT doğruluğu %76 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada Ca-125 değeri ile FDG PET/BT’de lezyon tespiti arasında bağlantı bulunmadığı bildirilmiştir. Aksine, Dragosavac ve ark.larının⁽¹⁸⁾ çalışmasında ise Ca-125 yüksekliği bulunan hastalarda FDG PET/BT ile lezyon saptama duyarlılığının yüksek olduğu bildirilmiştir.

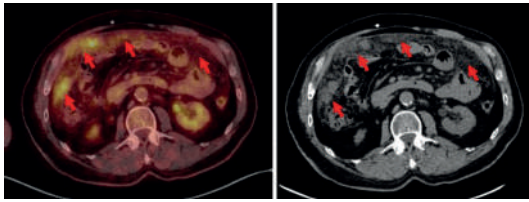
Over kanserli hastalarda BT, MR ve FDG PET/BT ile intraoperatif PKİ’nin karşılaştırıldığı bir çalışmada; intraoperatif PKİ ortalama 18 iken, BT ile PKİ 4.2, MR ile PKİ 4.4 ve FDG PET/BT ile PKİ 5.3 olarak bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Vakaların çoğunda görüntüleme yöntemlerinde tanımlanandan daha yaygın hastalık olduğu/olabileceği akıldan bulundurulmalıdır.

Fulham ve ark.ları⁽²⁰⁾ over kanseri hastalarında, konvansiyonel görüntülemelere göre FDG PET/BT ile %60 hastada hasta yönetiminin orta ya da yüksek düzeyde değiştiğini bildirmiştir. Yuan ve ark.ları⁽²¹⁾ ise FDG PET/BT’nin BT ve MR’a göre daha fazla metastatik lenf nodu tespit ettiğini saptamışlardır.

Over kanserine sekonder PK’sı olan hastalarda 5 mm boyutunun üzerindeki implantlarda FDG PET/BT ile laparoskopi bulgularının yüksek korelasyonu olduğu bildirilmiştir⁽²²⁾.

Rekürren over kanserinde SUVmax cut-off değerinin 2.0 alındığı, FDG PET/BT çalışmasında; %77.6 doğruluk, %87.5 özgüllük ile peritoneal implantlar tespit edilmiştir⁽²³⁾. PET/BT’nin hibrid görüntüleme olması nedeniyle, olguyu sadece SUVmax tutulumuna göre değerlendirmek doğru değildir. FDG tutulumu göstermeyen birçok implant olabileceği için, değerlendirmede hem BT özellikleri, hem PET özellikleri hem de hasta anamnezi mutlaka değerlendirilmelidir.

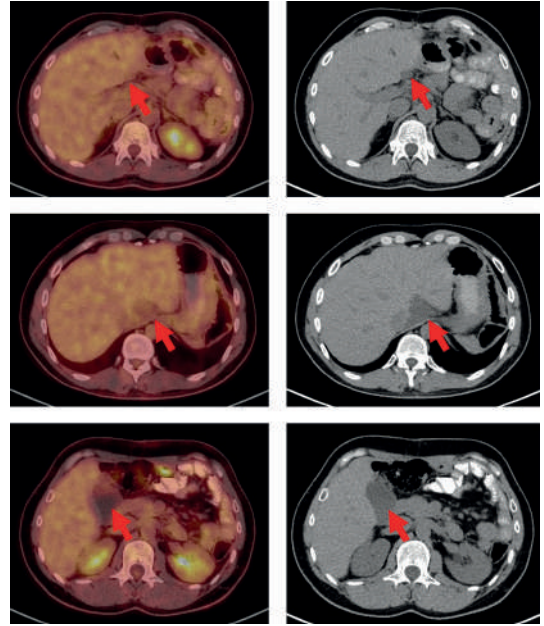
(Şekil 3)’te primer peritoneal mezotelyoma tanılı 75 yaşındaki olgunun görüntüleri izlenmektedir.



Şekil 3: Primer peritoneal mezotelyoma tanılı olgunun FDG PET/BT füzyon görüntülerinde ve BT görüntülerinde omentumda yaygın heterojenite alanları ve omental kek görünümü izlenmektedir (kırmızı oklar).

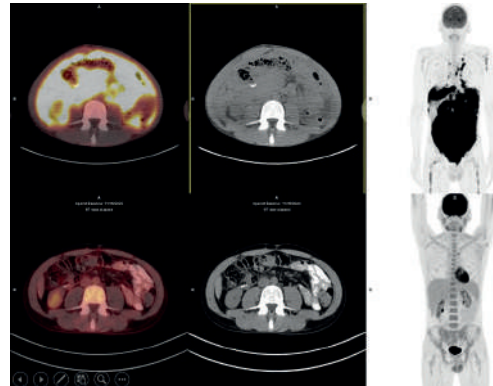
Psödomiksoma peritoneide FDG tutulumu heterojen ve değişkendir. Genellikle psödomiksoma peritonei tümörlerinin selülaritesinin düşük olmasından kaynaklı, lezyonlarda FDG tutulumu düşük düzeydedir. Hotta ve ark.larının⁽²⁴⁾ çalışmasında PET ile elde edilen PKİ skorunun progresyonsuz sağkalımla yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada SUVmax değerinin progresyonsuz sağkalım saptamada anlamsız olduğu belirtilmiştir.

(Şekil 4)’te psödomiksoma peritonei tanılı hastanın psödomiksoma odakları izlenmektedir. Odaklarda FDG tutulumu mevcut değildir. FDG tutulumu olmayan tümörlerin takibinin radyolojik tetkiklerle yapılması uygun olur. Ancak FDG tutmuyor olması, bu tümörlerin FDG PET/BT ile tespit edilemeyeceği anlamına gelmez. FDG PET/BT’nin hibrid görüntüleme olması nedeniyle, değerlendirme sırasında sadece PET görüntülerinin değil, BT görüntülerinin de dikkatlice değerlendirilmesi gerekir.



Şekil 4: Karaciğer çevresinde FDG tutulumu göstermeyen psödomiksoma peritonei odakları (kırmızı oklar)

(Şekil 5)’te 29 yaşında, diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı alan erkek hastada, evreleme amacıyla elde edilen FDG PET/BT görüntülerinde, batin içerisinde yaygın lenfomatosis bulguları izlenmektedir.

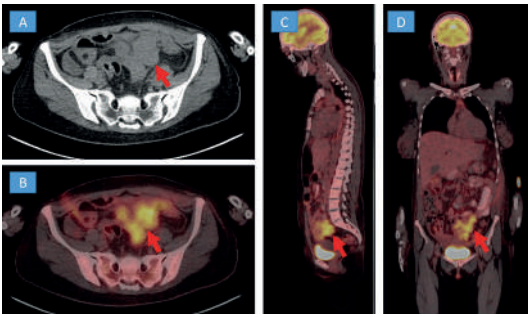


Şekil 5: Üst satırda diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastanın evreleme FDG PET/BT görüntülerinde yaygın lenfomatosis izlenirken, alt satırda 6 kür kemoterapi sonrası tam yanıt elde edildiği izlenmektedir.

(Şekil 6)’da üreme çağındaki kadın hastada pelvis orta hat ve sol yarısında multipl kitleler izlenmiştir. Over malign neoplazmı / primer peritoneal karsinom ön tanılı olguda, operasyon sonrası patoloji sarkomatozis olarak raporlanmıştır.

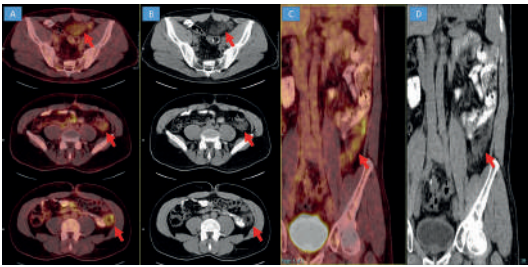
Çalışmaların hepsinde görüntüleme yöntemlerini değerlendiren doktorların hastaların anamnezine, kliniğine, geçirilmiş operasyonlarına, laboratuvar bulgu-

larına ve diğer radyolojik görüntü sonuçlarına hakim olmayarak, kör değerlendirme yapıldığı bildirilmiştir. Görüntüleme yöntemini doğru değerlendirmek için, test öncesi olasılığı bilmek yorumlamanın doğruluğunu arttıracaktır. Örneğin yüksek riskli hasta ile düşük riskli hastanın görüntülerinin yorumlanması, tümör belirteç yüksekliği olan ile tümör belirteçleri normal değerlerde olan hastaların değerlendirilmesi veya klinik semptomlar değerlendirmeyi değiştirebilmektedir. Bu durumda, güncel hayatta yapılan görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığının, literatürde bildirilen değerlerden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir.



Şekil 6: Pelvis orta hat ve solunda sarkomatosis (kırmızı ok). Transvers BT görüntüsü (A), FDG PET/BT füzyon transvers görüntüsü (B), FDG PET/BT füzyon sagittal görüntüsü (C) ve FDG PET/BT füzyon koronal görüntüsü (D).

(Şekil 7)'de kolon malign neoplazmı nedeniyle opere olan olgunun, operasyonda 1 yıl sonraki takip MR'ında PK şüphesi tanımlanması üzerine elde edilen FDG PET/BT görüntüleri izlenmektedir.

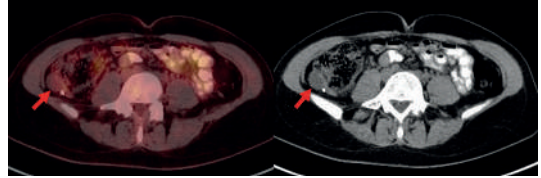


Şekil 7: Kolon malign neoplazmı nedeniyle 1 yıl önce opere olan olgunun MR'da PK şüphesi tanımlanması üzerine elde edilen FDG PET/BT görüntüleri. FDG PET/BT füzyon transvers görüntüleri (A), Transvers BT görüntüleri (B), FDG PET/BT koronal füzyon görüntüsü (C), koronal BT görüntüsü (D). Pelviste orta hatta ve inen kolon çevresinde hafif düzeyde FDG tutulumu gösteren yaygın heterojenite alanları izlenmektedir (kırmızı oklar). Sadece görüntüler değerlendirilirse, bulgular PK görüntüsüne uymaktadır. Ancak olgunun anamnezine bakıldığında, rutin kolonoskopi sırasında hastaya sigmoid kolondan polipektomi yapılmış. Polipektomi patolojisi: 2.4x1.7x1.4 cm boyutundaki polipektomi materyalinde 5

mm boyutunda, mukoza ve submukoza invazyonu olan, polip başına sınırlı intramukozal karsinom izlenmiştir. Ardından olguya sigmoid rezeksiyon operasyonu uygulanmış ve materyalde maligniteye rastlanmamıştır. Olgu PK açısından çok düşük risklidir. 1 yıl sonra yapılan MR'ında tanımlanan PK şüphesi alanları ve FDG PET/BT görüntüleri, hasta anamnezi ile birlikte değerlendirildiğinde; bulguların asemptomatik anastomoz kaçağı ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Tümör belirteç yüksekliği de saptanmayan hastanın takibine devam edilmektedir.

FDG PET/BT Yanlış Pozitifler

Genital organ ışınlaması yapılacak olan üreme çağındaki kadınlarda, overleri radyoterapi alanından çıkarmak amacıyla over asma operasyonu sıklıkla uygulanır. Overlerde fizyolojik aktivite tutulumu sıklıkla izlenir. Over asma operasyonu uygulanan olgularda, overler normal pozisyonunda olmayacağı için, beklenmeyen alandaki nodüler lezyonların implant olarak değerlendirilmesi yanlış pozitifliğe neden olur. Hastaların görüntülemeleri değerlendirilirken, hastanın anamnezi ve geçirilmiş operasyonları hakkında bilgi sahibi olmak, dikkat etmek gerekir. (Şekil 8)'de over asma operasyonu uygulanmış hasta izlenmektedir.



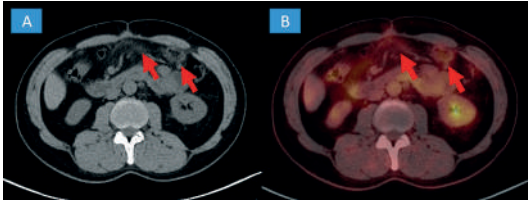
Şekil 8: 28 yaşında kadın hastada rektum malign neoplazmı nedeniyle radyoterapi alanından çıkması amacıyla over asma operasyonu uygulanmıştır. Sağ iliak fossada FDG tutulumu göstermeyen over ile uyumlu nodüler lezyon ve komşuluğunda operasyon materyali izlenmektedir (kırmızı ok).

Fokal ince barsak ve kolon aktiviteleri, üreterde izlenen fokal aktiviteler, peritoneal fibrozis, yağ nekrozu alanları, adenomiyozis, anastomoz kaçaqları yanlış pozitiflik nedenleridir⁽²⁵⁻²⁷⁾.

(Şekil 9)'da over malign neoplazmı nedeniyle opere olmuş olgunun postoperatif yağ nekrozu ile uyumlu omental heterojenite alanları izlenmektedir. Tanımlanan alanlar hafif düzeyde FDG tutulumu gösteriyor. Bu alanlar PK olarak yorumlanması yalancı pozitifliğe neden olur.

Tüberküloz peritoniti ve Ig-G4 ilişkili hastalıklar peritoneal karsinomatoz görünümüne neden olabilir^(28, 29).

Benign olması nedeniyle FDG tutulumu göstermeyen peritoneal lezyonlar; kistik lenfanjioma, lipoma, splenozistir.

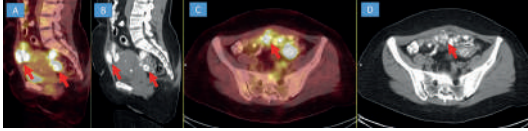


Şekil 9: Total abdominal histerektomi, bilateral ooferektomi ve lenf nodu disseksiyonu uygulanan over malign neoplazmi tanımlı olgunun postoperatif dönemde omentumunda BT (A) ve FDG PET/BT füzyon (B) görüntülerinde izlenen yağ nekrozu alanları (kırmızı ok).

FDG PET/BT Yanlış Negatifleri ve Kısıtlılıkları

Kistik lezyonlar, küçük volümlü hastalık, milier peritoneal tutulum, müsinöz tümörler, taşlı yüzük hücreli tümörler, kötü diferensiyasyonlu tümörler, mesanede ve barsaklarda izlenen fizyolojik aktiviteye sekonder üst-üste binen görüntü (**Şekil 10**) yanlış negatiflik nedenleridir.

PET/BT uzaysal rezolüsyonu 4 mm’ye kadar inmiş durumdadır⁽³⁰⁾. Ancak 4 mm rezolüsyon bile peritoneal implantlar için büyüktür. Bu nedenle de FDG PET/BT, PKİ skorlamasındaki skor 1’i büyük oranda tespit edememektedir.



Şekil 10: Sigmoid kolon malign neoplazmi tanımlı olgunun pre-operatif evreleme FDG PET/BT görüntülerinde omentumda ve rektouterin fossada multipl kalsifik, hipermetabolik implantlar izleniyor (kırmızı oklar). Oral kontrast uygulanan olguda, barsak lümenlerinde kontrast maddeye sekonder hiperdens alanlar ve barsaklarda fizyolojik FDG tutulumu mevcut. Olguda fizyolojik bulgular ile PK bulguları birbirine çok yakın komşuluktadır. Dikkatli inceleme yapılmadığı takdirde PK gözden kaçabilir.

FDG PET/MR

PET ve MR kombinasyonunun bazı yumuşak doku alanlarında PET/BT’ye üstünlük sağlayabileceği bilinmektedir. İntraoperatif, PET/MR ve MR ile PKİ skoru karşılaştırılan bir çalışmada; PET/MR’ın intraoperatif PKİ’i ile daha yüksek korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir. İleal segmentlerde PET/MR’ın MR’a göre duyarlılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽³¹⁾. FDG PET/MR ile over kanserinde PK tespiti doruluğu %97 olarak bildirilmiştir⁽⁸⁾.

Ga-68 FAPI PET/BT

Kanser ilişkili fibroblastlar, tümör mikroçevresinde bulunup, kanser büyümesinde ve metastazında anahtar

hücrelerdir. Kanser ilişkili fibroblastların hücre membranlarında fibroblast aktive edici protein (FAP) yoğun olarak bulunur. Son yıllarda FAP inhibitörleri (FAPI), PET görüntüleme ve radyoligand tedavide kullanılmaya başlanmıştır. FAPI’nin böbrekten atılımı nedeniyle yoğun üriner aktivite izlenmektedir. FAPI ile tümör mikroçevresinin görüntülenebilmesi ve FAPI’nin tümöre spesifik bir ajan olmaması nedeniyle “pan-tümöral görüntüleme” terimi de kullanılmaktadır.

Sarkomlar, özofageal kanserler, meme kanserleri, kolanjiyosellüler karinomlar, akciğer kanserleri yoğun FAPI tutulumu göstermektedir⁽³²⁾.

Peritonun çok ince olması nedeniyle, peritoneal küçük tümörlerde glikolitik aktivite görmek zordur. FAPI PET ile FDG PET’e göre daha fazla peritoneal tümör gösterilebilir⁽³²⁾. Ayrıca birebir karşılaştırmada FAPI PET’in FDG PET’e göre SUVmax değerlerinin daha yüksek olması lezyon tespitini artırabilir⁽³³⁾.

Gege ve ark.larının⁽³⁴⁾ 340 hastanın dahil edildiği metaanalizinde; PK hastalarında Ga-68 FAPI PET/BT ile hasta bazlı ve lezyon bazlı duyarlılık sırasıyla %98.2 ve %99.9 iken, FDG PET/BT’de sırasıyla %55.9 ve %27.3’tür.

FAPI PET/MR ile FDG PET/BT’nin karşılaştırıldığı mide kanseri hasta grubunda; FAPI PET ile tümör tespiti %100 iken, FDG PET ile %71 olarak bildirilmiştir⁽³⁵⁾. Zaho ve ark.larının⁽³⁶⁾ intraabdominal malignitelerde izlenen PK ile yaptıkları çalışmada da FAPI PET ile FDG PET’e göre anlamlı derecede yüksek PKİ skorlaması yapılmıştır.

(**Şekil 11**)’de müsinöz kolon malignitesi nüksünde Ga-68 FAPI PET/BT görüntülemesi yapılan olgu izlenmektedir.

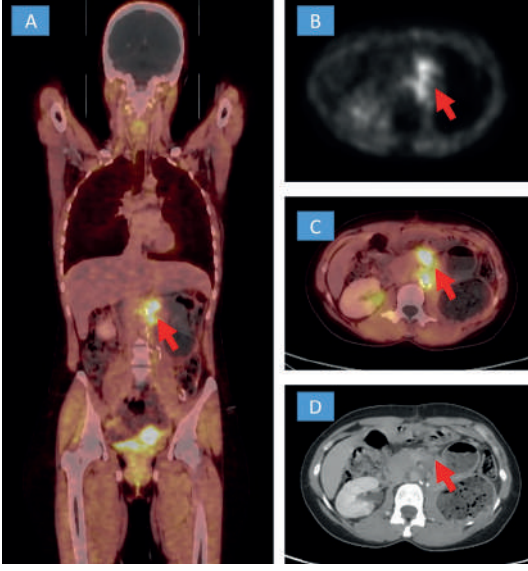
FDG’nin genellikle tutulum göstermediği müsinöz karinomlar ve taşlı yüzük hücreli karinomlarda da tutulum göstermesi nedeniyle FAPI PET/BT gelecek vadede bir tetkiktir. Henüz ülkemizde SGK geri ödeme listesi içerisinde yer almamış olup, belirli merkezlerde çalışma kapsamında görüntüleme yapılabilmektedir.

FAPI çalışmalarında duyarlılığın %100 olduğu birçok çalışma vardır⁽³⁴⁾. Bu çalışmalar hasta, lezyon seçimi ve değerlendirmede taraflılık olabileceğini aklara getirmektedir.

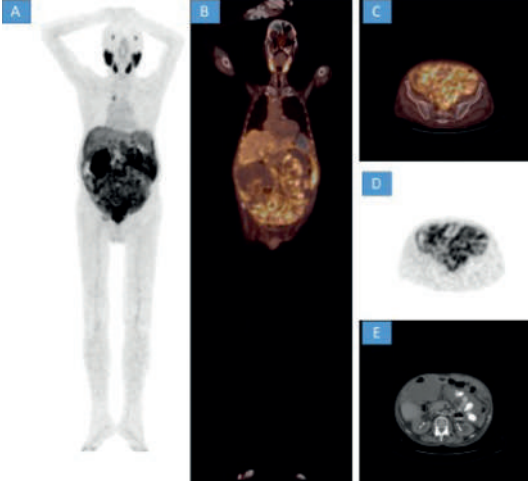
Diğer Tümöre Özgü PET Ajanları

Nadir de olsa prostat kanseri de PK’ye neden olabilir. FDG PET/BT prostat kanseri görüntülemesinde düşük duyarlılığa sahiptir. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET/BT prostat kanseri primer lezyo-

nunu ve metastazlarını saptamada yüksek duyarlılık ve doğruluğa sahiptir. (Şekil 12)'de PSMA PET/BT ile saptanan prostat kanseri hastasındaki yaygın PK bulguları izlenmektedir.



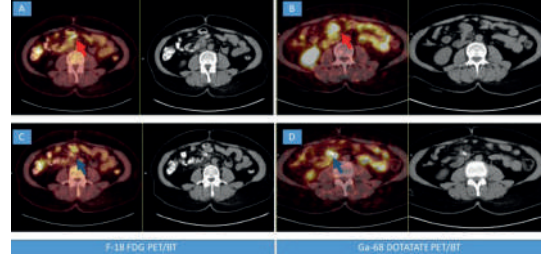
Şekil 11: Kolon malign neoplazmi hastalık nüksünde Ga-68 FAPI PET/BT (kırmızı oklar). Müsinöz kolon malign neoplazmi nedeniyle takip edilen, primer tümörün FDG tutulumu olmadığı bilinen olgunun nüksünün tespiti amacıyla elde edilen FAPI PET/BT görüntülerinde; batın içerisinde orta hattın solunda FAPI tutulumu gösteren nodüler lezyonlar (implantlar) ve lenf nodları izleniyor.



Şekil 12: PSMA PET/BT ile yaygın PK bulguları. MIP (A), koronal füzyon (B), transvers füzyon (C), transvers PET (D) ve BT (E) görüntülerinde PSMA pozitifliği gösteren yaygın PK bulguları izlenmektedir.

Özellikle ince barsak tümörlerinde sık olmak üzere, nöroendokrin tümörlerde de PK görülebilir. Nöroendokrin tümörlerin iyi diferensiyasyonlu olması nedeniyle FDG tutulumları düşüktür. Bu vakalarda Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntüleme eşsiz öneme sahiptir.

(Şekil 13)'te USG'de yaygın karaciğer metastazı saptanan olguda primer tümör lokalizasyonu belirlemek amacıyla elde edilen FDG PET/BT görüntüleri izleniyor. FDG PET/BT ile düşük düzeyde FDG tutulumu gösteren ileum tümörü ve komşu metastatik lenf nodları nodüler implantlar izlenmiştir. Karaciğer biyopsisi iyi diferensiyasyonlu nöroendokrin karsinom raporlanan olguya yapılan Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntülerinde; ileum tümöründe ve komşuluğundaki implant ile uyumlu peritoneal lezyonda yoğun somatostatin reseptör pozitifliği dikkati çekmiştir.



Şekil 13: FDG PET/BT görüntülerinde primer ileal tümör lokalizasyonu (A, kırmızı ok), Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntülerinde primer tümör görüntüsü (B, kırmızı ok), FDG PET/BT görüntülerinde implant/metastatik lenf nodları (C, mavi ok), Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntülerinde implant/metastatik lenf nodları (D, mavi ok).

Over ve endometrium tümörü görüntülemesinde, östrojen analogu olan F-18 FES ile çalışmalar yapılmaktadır⁽⁹⁾.

Sonuç

Belirli hasta grubunda, PK tanısı ve hastalık yönetimine FDG PET/BT ile ek katkı sağlanmaktadır. FDG PET/BT değerlendirirken hastanın anamnezine, laboratuvar tetkiklerine ve diğer görüntüleme yöntemleri verilerine hâkim olmak, tetkik duyarlılığını belirgin oranda artırır.

KAYNAKLAR

- (1) Mikula-Pietrasik J, Uruski P, Tykarski A, Książek K. The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2018; 75 (3): 509-25.
- (2) Capobianco A, Cottone L, Monno A, Manfredi AA, Rovere-Querini P. The peritoneum: healing, immunity, and diseases. *The Journal of pathology*. 2017; 243 (2): 137-47.
- (3) De Gaetano AM, Calcagni ML, Rufini V, Valenza V, Giordano A, Bonomo L. Imaging of peritoneal carcinomatosis with FDG PET-CT: diagnostic patterns, case examples and pitfalls. *Abdominal imaging*. 2009; 34 (3): 391-402.
- (4) Baaten I, West NP, Quyn AJ, Seymour MT, Seligmann JF. Colorectal cancer peritoneal metastases: Biology, treatment and next steps. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2020; 46 (4 Pt A): 675-83.
- (5) Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World journal of gastroenterology*. 2013; 19 (41): 6979-94.
- (6) Benameur Y, Touil S, Sahel OA, Oueriagli SN, Biyi A, Doudouh A. Peritoneal Super Scan on (18)F-FDG PET/CT in two patients with Lymphoma. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2020; 8 (2): 149-52.
- (7) Islam Z, Hausauer B, Keshavamurthy J, Pucar D. Rapidly Lethal Ruptured Hepatocellular Carcinoma With Disseminated Peritoneal Carcinomatosis on FDG PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2019; 44 (11): e622-e3.
- (8) Lee EYP, An H, Tse KY, Khong PL. Molecular Imaging of Peritoneal Carcinomatosis in Ovarian Carcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2020; 215 (2): 305-12.
- (9) Patel CM, Sahdev A, Reznick RH. CT, MRI and PET imaging in peritoneal malignancy. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2011; 11 (1): 123-39.
- (10) Mallet E, Angeles MA, Cabarro B, Chardin D, Viau P, Frigenza M, et al. Performance of Multiparametric Functional Imaging to Assess Peritoneal Tumor Burden in Ovarian Cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2021; 46 (10): 797-806.
- (11) Liberale G, Lecocq C, Garcia C, Muylle K, Covas A, Deleporte A, et al. Accuracy of FDG-PET/CT in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Potential Tool for Evaluation of Chemotherapeutic Response. *Anticancer research*. 2017; 37 (2): 929-34.
- (12) Sun CF, Tan ZH, Shen C, Mao XY, Ge CC, Gao Y, et al. Distribution Characteristics of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis Based on the Positron Emission Tomography/Peritoneal Cancer Index. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2022; 37 (7): 517-26.
- (13) Berthelot C, Morel O, Girault S, Verrière V, Poirier AL, Moroch J, et al. Use of FDG-PET/CT for peritoneal carcinomatosis before hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Nuclear medicine communications*. 2011; 32 (1): 23-9.
- (14) Panagiotidis E, Datseris IE, Exarhos D, Skilakaki M, Skoura E, Bamias A. High incidence of peritoneal implants in recurrence of intra-abdominal cancer revealed by 18F-FDG PET/CT in patients with increased tumor markers and negative findings on conventional imaging. *Nuclear medicine communications*. 2012; 33 (4): 431-8.
- (15) Kim SJ, Lee SW. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis; a systematic review and meta-analysis. *The British journal of radiology*. 2018; 91 (1081): 20170519.
- (16) Elekonawo FMK, Starremans B, Laurens ST, Bremers AJA, de Wilt JHW, Heijmen L, et al. Can [(18)F]F-FDG PET/CT be used to assess the pre-operative extent of peritoneal carcinomatosis in patients with colorectal cancer? *Abdominal radiology (New York)*. 2020; 45 (2): 301-6.
- (17) Delvallée J, Rossard L, Bendifallah S, Touboul C, Collinet P, Bricou A, et al. Accuracy of peritoneal carcinomatosis extent diagnosis by initial FDG PET CT in epithelial ovarian cancer: A multicentre study of the FRANCOGYN research group. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2020; 49 (9): 101867.
- (18) Dragosavac S, Derchain S, Caserta NM, G DES. Staging recurrent ovarian cancer with (18) FDG PET/CT. *Oncology letters*. 2013; 5 (2): 593-7.
- (19) Mikkelsen MS, Petersen LK, Blaakaer J, Marinovskij E, Rosenkilde M, Andersen G, et al. Assessment of peritoneal metastases with DW-MRI, CT, and FDG PET/CT before cytoreductive

- surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2021; 47 (8): 2134-41.
- (20) Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecologic oncology*. 2009; 112 (3): 462-8.
- (21) Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *European journal of radiology*. 2012; 81 (5): 1002-6.
- (22) De Iaco P, Musto A, Orazi L, Zamagni C, Rosati M, Allegri V, et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *European journal of radiology*. 2011; 80 (2): e98-103.
- (23) Jiang Y, Hou G, Wu F, Zhu Z, Zhang W, Cheng W. The maximum standardized uptake value and extent of peritoneal involvement may predict the prognosis of patients with recurrent ovarian cancer after primary treatment: A retrospective clinical study. *Medicine*. 2020; 99 (8): e19228.
- (24) Hotta M, Minamimoto R, Gohda Y, Igari T, Yano H. Impact of a modified peritoneal cancer index using FDG-PET/CT (PET-PCI) in predicting tumor grade and progression-free survival in patients with pseudomyxoma peritonei. *European radiology*. 2019; 29 (10): 5709-16.
- (25) Funicelli L, Travaini LL, Landoni F, Trifirò G, Bonello L, Bellomi M. Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: the role of CT and [18F] FDG-PET/CT. *Abdominal imaging*. 2010; 35 (6): 701-7.
- (26) Leroy-Freschini B, Lindner V, Boisramé T, Demarchi M. (18) F-FDG PET/CT Imaging of Peritoneal Fibrosis Mimicking Persistent Metastatic Ovarian Carcinoma. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2020; 54 (5): 249-51.
- (27) Liu Y. Multiple distant adenomyosis mimicking carcinomatosis on FDG PET/CT. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014; 210 (5): 486.e1-2.
- (28) Vadi SK, Parihar AS, Kumar R, Singh H, Mittal BR, Bal A, et al. IgG4-Related Disease Simulating Carcinoma Colon With Diffuse Peritoneal Carcinomatosis on 18F-FDG PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2018; 43 (7): e247-e9.
- (29) Duan H, Xu D, Lu R, Wang S, Xie R, Wang S. Characterizing omental PET/CT findings for differentiating tuberculous peritonitis from peritoneal carcinomatosis. *Abdominal radiology (New York)*. 2021; 46 (12): 5574-85.
- (30) Li J, Yan R, Lei J, Jiang C. Comparison of PET with PET/CT in detecting peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Abdominal imaging*. 2015; 40 (7): 2660-6.
- (31) Jónsdóttir B, Ripoll MA, Bergman A, Silins I, Poromaa IS, Ahlström H, et al. Validation of (18) F-FDG PET/MRI and diffusion-weighted MRI for estimating the extent of peritoneal carcinomatosis in ovarian and endometrial cancer - a pilot study. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2021; 21 (1): 34.
- (32) Gilardi L, Airò Farulla LS, Demirci E, Clerici I, Omodeo Salè E, Ceci F. Imaging Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs) with FAPi PET. *Biomedicines*. 2022; 10 (3).
- (33) Topal E, Şanlı Y. Over Kanserde F-18 FDG PET/BT Görüntüleme - F-18 FDG PET/CT Imaging in Ovarian Cancer. *Nucl Med Semin*. 2022; 2022 (8): 8.
- (34) Gege Z, Xueju W, Bin J. Head-To-Head Comparison of (68)Ga-FAPI PET/CT and FDG PET/CT for the Detection of Peritoneal Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR American journal of roentgenology*. 2023; 220 (4): 490-8.
- (35) Qin C, Shao F, Gai Y, Liu Q, Ruan W, Liu F, et al. (68) Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the Evaluation of Gastric Carcinomas: Comparison with (18) F-FDG PET/CT. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2022; 63 (1): 81-8.
- (36) Zhao L, Pang Y, Luo Z, Fu K, Yang T, Zhao L, et al. Role of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [(18)F]-FDG PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021; 48 (6): 1944-55.



PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS YÖNETİMİNDE LAPAROSKOPİNİN YERİ

Dr. Afag Aghayeva⁽¹⁾, Dr. Bilgi Baca⁽²⁾

(1) Acıbadem Altunizade Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü

(2) Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Peritoneal karsinomatozis (PK) boyutunun değerlendirilmesinde laparoskopinin kullanımı tüm dünyada kabul edilmektedir. Bu yaklaşım sayesinde kanserin kökeni, peritoneal kanser indeksi, ameliyatın büyüklüğü, ince bağırsak tutulumunun derecesi, multi organ rezeksiyonuna ihtiyaç oranı, mortalite ve morbidite ile ilgili fikir sahibi olunabilir. Başka bir deyişle PK de laparoskopi endikasyonları arasında tanı, evreleme, tekrar evreleme (neoadjuvan kemoterapi sonrası) ve palyatif amaçlar yer almaktadır.

Bu makale, minimal invaziv yaklaşımın PK'yi tedavi etmek için dünya çapındaki eğilimlerine ve sonuçlarına genel bir bakış ve PK yönetiminde laparoskopinin yerini değerlendirmeyi amaçlamıştır

Abstract:

The use of laparoscopy in the evaluation of the extent of peritoneal metastasis (PM) is accepted universally. With the help of this approach, it is possible to have an idea about the origin of the cancer, the peritoneal cancer index, the extent of the surgery, the involvement of small bowel, the rate of need for multi-organ resection, mortality and morbidity. In other words, laparoscopy indications in PM include diagnosis, staging, restaging (after neoadjuvant chemotherapy) and palliative purposes.

This article aims to provide an overview of worldwide trends and results from the minimally invasive approach to treat PM and the role of laparoscopy in the management of PM.

Giriş

Peritoneal karsinomatozis (PK) çok farklı abdominal ve ekstraabdominal neoplazi grubunun kendine özgü bir yayılma bölgesini temsil etmektedir⁽¹⁾. Daha çok uygulanan tedavi sistemik kemoterapidir. Cerrahin yeri teşhis veya palyatif prosedürlerle sınırlıdır. Ancak son 20 yılda PK'nin tedavisi, palyatif bir yaklaşımdan olabildiğince fazla tümörün çıkartıldığı sitoredüktif cerrahi (SRC) ardından hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) gibi agresif multimodal bir tedaviye doğru ilerleyerek değişmiştir. Birçok merkez tarafından SRC ve HİPEK psödomiksoma peritonei ve malign peritoneal mezotelyomada standart tedavi olarak kabul görmektedir⁽²⁾. Bazı çalışmalar over kanserine bağlı PK

da SRC ve HİPEK sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir^(3,4). SRC ve HİPEK'in diğer PK'de (apendiks kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, sarkomlar ve nöroendokrin tümörler) yeri halen araştırılmaktadır ve bazı seçilmiş vakalarda etkili olduğu bildirilmiştir.

PK boyutunun değerlendirilmesinde laparoskopinin kullanımı tüm dünyada kabul edilmektedir. Bu yaklaşım sayesinde kanserin kökeni, peritoneal kanser indeksi, ameliyatın büyüklüğü, ince bağırsak tutulumunun derecesi, multi organ rezeksiyonuna ihtiyaç oranı, mortalite ve morbidite ile ilgili fikir sahibi olunabilir. Başka bir deyişle PK de laparoskopi endikasyonları arasında tanı, evreleme, tekrar evreleme (neoadjuvan kt sonrası) ve palyatif amaçlar yer almaktadır. Laparos-

kopik cerrahi günümüzde birçok karın içi tümörlerde onkolojik açıdan açık cerrahi yöntem ile aynı onkolojik sonuçlara sahip, ancak daha hızlı postoperatif iyileşme ve daha kısa hastanede kalış süresi gibi avantajları sayesinde standart tedavi şekli olmuştur. Laparoskopik SRC ve HİPEK için seçilen hastalarda PK'ı teşhis etmek ve evrelemek için önemli bir tanı yöntemidir⁽⁵⁾. SRC ve HİPEK'in laparoskopik olarak uygulanması teknik olarak zordur bu nedenle çok kısıtlı sayıda literatürde deneyimler bildirilmiştir. PSOGI kayıtlarında düşük peritoneal karsinomatozis indeksi (PKİ< 10) ve düşük gradeli histolojilerde laparoskopik SRC ve HİPEK'in hızlı iyileşme, kısa hastanede kalış süresi ve daha düşük postoperatif morbiditesi olduğunu göstermiştir⁽⁶⁾. Ancak laparoskopik SRC'de onkolojik açıdan birçok soru açıktır kalmaktadır. SRC yapmadan laparoskopik HİPEK adjuvan ve palyatif amaçlar (refrakter malign asit) için de uygulanmıştır.

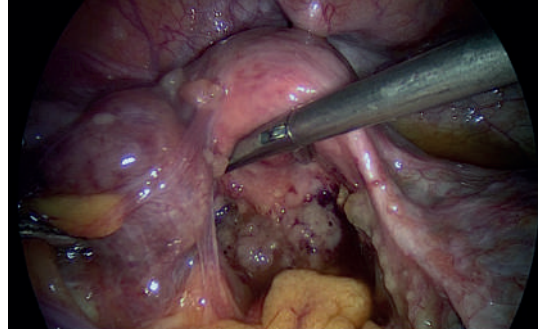
Laparoskopik cerrahi PK için mümkün olsa da bazı limitasyonları mevcuttur. Bu limitasyonlardan biri laparoskopik olarak karın içindeki bazı alanlar (pont hepatis, retrohepatik, retrosplenik alan) yeterince eksplere edilemez ve tam sitoreduksiyon yapılamadığı için erken nükslere sebep olur. İkinci limitasyonu daha önce geçirilmiş karın ameliyatı ve obezitedir, bu hasta gruplarında da yeterince eksplorasyon ve rezeksiyon sınırlıdır. Üçüncü limitasyon ise ameliyat süresinin laparotomiye göre daha uzun olmasıdır. Son limitasyonu tartışmalı olmakla beraber laparoskopik yaklaşımda karın içi basınçtan dolayı kanserli hücrenin karın boşluğuna ekilmesi.

Cerrahi Prosedür

Hassanonun açık tekniği ile karın içine girilerek karın içi CO2 gazı ile şişirilerek bir adet 10 mm ve iki adet 5 mm trokar uygun yerlerden karına girilerek laparoskopik eksplorasyona başlanır. Karın içi asit mevcut ise eksplorasyon öncesi sitoloji için mutlaka örnek alınır. Örnek alınması gerekiyorsa parietal periton, omentum ve pelvisin multiple biyopsiler alınmalıdır. Biyopsi alınırken diyafram gibi zor yerlere (perforasyon, musküler tümör yayılımına neden olabilir) yerleşmiş tümörler yerine daha kolay yerde yerleşen tümörlerden alınmalıdır. Eksplorasyon alanını atlama için laparoskopik eksplorasyonun sistematik yapılması gerekmektedir. Eksplorasyon esnasında hastanın en az dört kez pozisyonu değiştirilir (Trendelenburg, ters Trendelenburg, sağ ve sol tilt pozisyon). Eksplorasyon karın üst kadrandan (**Resim 1**) başlayarak parietal periton pelvise (**Resim 2**) kadar eksplere edilmelidir.



Resim 1: Laparoskopik karın sağ üst kadrant



Resim 2: Laparoskopik eksplorasyonda pelvisin görünümü

Gastrokolik ligaman açılarak lesser sacda tümör olup olmadığı görülmelidir. Treitz ligamanından itibaren ileoçekal valve kadar tüm ince bağırsak mezo ve serozası eksplere edilmelidir. En son olarak da tüm kolon değerlendirildikten sonra sitoreduktif işleme başlanmalıdır.

PKİ< 10 olan hastalar Lap-SRC-HİPEK için uygun bulunarak işleme devam edilmelidir. Laparoskopik olarak apendektomi, sağ-sol hemikolektomi, kolesistektomi, selektif peritonektomi, omentektomi, falsiform ligamanının çıkartılması, histerektomi, bilateral ooforektomi ve splenektomi gibi işlemler rahatlıkla yapılmaktadır. Rezeke edilen spesmenler memobag içine yerleştirilerek suprapubik insizyondan karın dışına alınmaktadır. Sitoreduksiyon işlemi tamamlandıktan sonra kullanılan port yerlerinden sağ ve sol subdiyafragmatik ve bilateral pelvise intraperitoneal ajanların perfüzyonu için drenler (**Resim 3**) ayrıca karın içi ısıyı ölçmek için ısı probu iletiltilerek cerrahi işlem sonlandırılır.

Tanısal laparoskopi sonrası işleme laparoskopik olarak devam edilip edilmeyeceğinin en önemli bulguları arasında PKİ<10 olması, karın içi büyük kitle veya diyaframa infiltre kitle olmaması ve zor bölgelerde (pont hepatis, retrohepatik ve retrosplenik alan) implantların olmadığı durumlar sayılabilir.



Resim 3: Sitorreduksiyon işlemi sonrası batın drenlerinin yerleşimi

Evrelemede Laparoskopinin Yeri

PK'li hastaları SRC-HİPEK tedavisine yönlendirmeden önce bu yaklaşımın hastaya uygunluğu değerlendirilmek önemlidir. Bu nedenle büyük ameliyattan önce tümörün kökeni, PKİ skoru, multi organ rezeksiyonunun boyutu, ince bağırsak seroza ve mezosu üzerindeki tümör tutulum derecesi bilinmesi gerekmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığının düşük olması sebebiyle PK'nin preoperatif tanısında ve PKİ tahmininde zorluklar yaşanmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri 5 mm altındaki tümörleri göstermedeki sensitivitesi düşüktür. BT ve MRI özellikle ince bağırsak mezosu üzerindeki nodülleri göstermede yeri çok kısıtlı⁽⁷⁾. Bir çalışmada laparoskopinin PK'yi doğrulama oranının %92, diğer bir çalışmada da PKİ skorlamasındaki başarı oranının %97 olduğu bildirilmiştir^(8,9).

Malign Asit

PK'e bağlı malign asit hastalarda ağrı, karında şişlik, anoreksi ve dispne gibi semptomlara sebep olduğu için hastaların yaşam kalitesini arttırmak için SRC'ye uygun olmayan dirençli malign asit palyasyonunda Lap- HİPEK önerilmektedir. Yapılan çalışmalar da seçilmiş hasta gruplarında malign asit tedavisinde

Lap-HİPEK'in klinik ve radyolojik olarak tam regresyon yaptığı gösterilmiştir^(10,11).

Laparoskopik HİPEK

HİPEK yöntemi açık ve kapalı olarak iki şekilde uygulanmaktadır. Açık teknikte ilacın karın içine yapılan manevra ile homojen yayılması gibi avantajı yanında, ilacın karın ön duvarına temas etmemesi, ısı kaybı ve sitotoksik ajanların dışarıya sızma gibi dezavantajları mevcuttur. Kapalı teknik ise ısı kaybını, sitotoksik ilaçların sızıntısını önler ve ilaç penetrasyonunu artırır ancak perfüzyon sıvısının homojen yayılması konusunda şüphe mevcuttur. Literatürde her iki tekniğin dezavantajlarının üstesinden gelmek için Lap-HİPEK yönteminden bahsedilmiştir⁽¹²⁾. Bu yöntemde açık SRC yapıldıktan sonra karın kapatılarak median insizyon hattından 3 adet laparoskopik trokar girilerek yapılan işlemdir. Bu trokarlar sayesinde direkt görüş altında karın içine perfüzyon sıvısı verilir ve trokardan ilerletilen alet sayesinde karın içine homojen yayılması için uygun manevralar yapılır. Ayrıca karın içindeki basınçtan dolayıda kemoterapötik ilaçların hücre içine daha iyi penetre olabileceği düşünülmektedir ancak bu konu halen araştırılmaktadır.

Literatür İrdelenmesi

Literatür irdelendiği zaman 2009-2021 yılları arasında Lap-SRC-HİPEK yapılan toplam 19 çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmalarda mide, over, kolorektal, apendiks kanserlerine bağlı PK, psödomiksoma peritonei ve malign mezotelyoma için Lap-SRC-HİPEK uygulanmıştır. Tedavi edilen hastaların median PKİ'leri 1-10 arasında verilmiştir. Ameliyat süreleri 180-594 dakika ve hastanede kalış süresi 4-12 gün olarak bildirilmiştir⁽¹³⁾.

En sık laparoskopik cerrahinin uygulandığı PK yapmış kanserler sırasıyla aşağıda derlenecektir.

Low Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm- Mezotelyoma

SRC ve HİPEK psödomiksoma peritonei (PMP) için en etkili tedavi yöntemidir. Cusumano ve arkadaşlarının⁽¹⁴⁾ yaptığı bir çalışmada low grade PMP tanısı konulmuş ve PKİ<10 olan 14 hastaya Lap-SRC-HİPEK uygulamıştır. Bu çalışmanın sonucunda ortalama hastanede kalış süresi 9.5 gün, üç hastada postoperatif komplikasyon (bir hastada Clavien 3b) ve herhangi bir mortalite olmadığını göstererek Lap-SRC-HİPEK'in low grade PMP için uygulanabilir olduğunu göstermiştir.

Başka bir çalışmada low grade PMP ve multistik mezotelyoma tanısı alan hastalara Lap-SRC-HİPEK

yapılmış ve açık SRC-HİPEK gurubu ile karşılaştırdıklarında postoperatif komplikasyon ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir⁽¹⁵⁾. Literatürde en yüksek sayıda hasta datasının olduğu PSOGI çalışmasında 79 low grade PMP tanılı hastaya Lap-SRC-HİPEK yapılan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %95 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranı %100 olarak bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Yine aynı çalışmada toplam 21 hastaya multikistik mezotelyoma tanısı ile Lap-SRC-HİPEK yapılmış ve bir hastada major morbidite görülürken ortalama 39 aylık takip süresinde hiçbir hasta- da nüks saptanmamıştır.

Over Kanseri

Over kanserine bağlı PK'de seçilmiş hastalara Lap-SRC-HİPEK yapılmış çalışmalar mevcut. Ortalama hastanede kalış süresi 5 gün, adjuvan kemoterapiye dönüş süresi dört hafta, 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %53 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %78 olarak belirtilmiştir⁽¹⁶⁾. Bir çalışmada over kanserine bağlı PK gelişen 11 hastaya laparoskopik/robotik ve 11 hastaya açık SRC ve HİPEK yapmışlar⁽¹⁷⁾. Bu çalışmanın sonucunda ortalama hastanede kalış süresi minimal invaziv cerrahi yapılan grupta 4 gün iken açık cerrahide 8.5 gün olarak belirtilirken iki grup arasında intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamış⁽¹⁷⁾.

Mide Kanseri

Literatür irdelendiğinde mide kanserine bağlı PK gelişen hastalarda Lap-SRC yapılan bir çalışma bulunamadı. Mide kanserine bağlı PK gelişen hastalara neoadjuvan Lap-HİPEK yapılan çalışmalar mevcut ancak bunlarda da yüz güldürücü sonuç saptanmamıştır. Ne-

oadjuvan Lap-HİPEK'in düşük PKİ'li hastaların genel sağkalımına anlamlı katkısı bulunmadığı belirtilmiştir⁽¹⁸⁾. Ancak bu konu ile ilgili devam eden DRAGON II çalışması sonucu beklenmektedir⁽¹⁹⁾.

Kolorektal Kanseri

PSOGI kayıtlarında kolorektal kansere bağlı PK gelişen ve ortalama PKİ 5 hesaplanan 18 hastaya Lap-SRC-HİPEK yapılmış. Bu hastaların ortalama hastanede kalış süresi 6.5 gün, dört hastada majör komplikasyon saptanırken 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %43 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %54 olarak bildirilmiştir⁽¹⁶⁾.

Sonuç

Sonuç olarak laparoskopik PK tedavisinin stratejisini belirlemede önemli yer almaktadır. Sitoredüktif cerrahi için endikasyon belirlemede, palyatif ve neoadjuvan tedavide morbidite ve mortalite oranının düşük olması sebebiyle uygulanabilir ve güvenilir bir yaklaşımdır.

Ayrıca açık SRC-HİPEK peritoneal metastaz tedavisinin temel cerrahi seçeneği olmaya devam etmektedir. Lap-SRC-HİPEK uygulanan hastalarda düşük PKİ'li hastaların seçilmiş olması minimal invaziv cerrahi için bir biyas oluşturmaktadır. Laparoskopik cerrahinin ergonomisi, açısız aletlerinin olması gibi dezavantajlarından dolayı PK'li hastaların cerrahisinde yeterince yer bulamamaktadır. Robotik platform, onkolojik cerrahide artan kullanımını açıklayan üstün görüntü ve ergonomi ile laparoskopiye göre belirgin avantajlar sunabilir. Bununla birlikte, robotik enstrümanların ve teknolojinin gelişmesiyle, minimal invaziv yaklaşımlar gelecekte daha sık ve daha yüksek PKİ skoru olan hastalar için kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- (1) Sugarbaker, P.H. Management of Peritoneal-Surface Malignancy: The Surgeon's Role. *Langenbeck's Arch. Surg.* 1999, 384, 576-587.
- (2) Yan, T.D.; Welch, L.; Black, D.; Sugarbaker, P.H. A Systematic Review on the Efficacy of Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Diffuse Malignancy Peritoneal Mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2007, 18, 827-834.
- (3) Stirrups, R. HIPEC Improves Survival in Stage III Epithelial Ovarian Cancer. *Lancet Oncol.* 2018, 19, e138.
- (4) van Driel, W.J.; Koole, S.N.; Sikorska, K.; Schagen van Leeuwen, J.H.; Schreuder, H.W.R.; Hermans, R.H.M.; de Hingh, I.H.J.T.; van der Velden, J.; Arts, H.J.; Massuger, L.F.A.G.; et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 230-240.
- (5) Sommariva, A.; Zagonel, V.; Rossi, C.R. The Role of Laparoscopy in Peritoneal Surface Malignancies Selected for Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann. Surg. Oncol.* 2012, 19, 3737-3744.
- (6) Abudeeb, H.; Selvasekar, C.R.; O'Dwyer, S.T.; Chakrabarty, B.; Malcolmson, L.; Renehan, A.G.; Wilson, M.S.; Aziz, O. Laparoscopic Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperi-

- toneal Chemotherapy for Perforated Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms. *Surg. Endosc.* 2020; 34, 5516-5521.
- (7) Koh JL, Yan TD, Glenn D, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 327-33.
 - (8) Ribeiro U, Gama-Rodrigues JJ, Safatle-Ribeiro AV, et al. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 1998; 2: 244-9.
 - (9) Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32: 625-7.
 - (10) Valle SJ, Alzahrani NA, Alzahrani SE, Liauw W, Morris DL. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for refractory malignant ascites in patients unsuitable for cytoreductive surgery. *Int J Surg.* 2015 Nov; 23 (Pt A): 176-80.
 - (11) Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, Coffin B, Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Feb; 34 (2): 154-8.
 - (12) Lotti M, Capponi MG, Piazzalunga D, Poiasina E, Pisano M, Manfredi R, Ansaloni L. Laparoscopic HIPEC: A bridge between open and closed-techniques. *J Minim Access Surg.* 2016 Jan-Mar; 12 (1): 86-89.
 - (13) Sommariva A, Valle M, Gelmini R, Tonello M, Carboni F, De Manzoni G, Sorrentino L, Pasqual EM, Bacchetti S, Sassaroli C, Di Giorgio A, Framarini M, Marrelli D, Casella F, Federici O. Laparoscopic Cytoreduction Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Peritoneal Surface Malignancies (PSM): Italian PSM Oncoteam Evidence and Literature Review. *Cancers (Basel).* 2022 Dec 31; 15 (1): 279.
 - (14) Cusumano C, Carrere S, Bouillin A, Nougaret S, Khellaf L, Quénet F, Sgarbura O. Laparoscopic cytoreductive surgery and HIPEC in LAMN with small volume of peritoneal disease: a valuable option of treatment for good patient-related experience measures (PREMs). *Surgical Endoscopy* (2022) 36: 4757-4763.
 - (15) Passot G, Bakrin N, Isaac S, Decullier E, Gilly FN, Glehen O, Cotte E. Postoperative outcomes of laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Aug; 40 (8): 957-62.
 - (16) Arjona-Sanchez A, Aziz O, Passot G, Salti G, Esquivel J, Van der Speeten K, Piso P, Nedelcut DS, Sommariva A, Yonemura Y, Turaga K, Selvasekar CR, Rodriguez-Ortiz L, Sanchez-Hidalgo JM, Casado-Adam A, Rufian-Peña S, Briceño J, Glehen O. Laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for limited peritoneal metastasis. The PSOGI international collaborative registry. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Jun; 47 (6): 1420-1426.
 - (17) Fagotti A, Costantini B, Gallotta V, Cianci S, Ronsini C, Petrillo M, Pacciani M, Scambia G, Fanfani F. Minimally invasive secondary cytoreduction plus HIPEC versus open surgery plus HIPEC in isolated relapse from ovarian cancer: a retrospective cohort study on perioperative outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Mar-Apr; 22 (3): 428-32.
 - (18) Blumenthaler AN, Allen CJ, Ikoma N, Blum M, Das P, Minsky BD, Mansfield PF, Ajani JA, Badgwell BD. Laparoscopic HIPEC for Low-Volume Peritoneal Metastasis in Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020 Dec; 27 (13): 5047-5056.
 - (19) Beeharay MK, Ni ZT, Yang ZY, Zheng YN, Feng RH, Liu WT, Yan C, Yao XX, Li C, Yan M, Zhu ZG. Study protocol of a multicenter phase III randomized controlled trial investigating the efficiency of the combination of neoadjuvant chemotherapy (NAC) and neoadjuvant laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (NLHIPEC) followed by R0 gastrectomy with intraoperative HIPEC for advanced gastric cancer (AGC): dragon II trial. *BMC Cancer.* 2020 Mar 17; 20 (1): 224.



SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ YAPILAN HASTALARDA ANESTEZİ VE PERİOPERATİF BAKIM YÖNETİMİ

Dr. Didem Dal⁽¹⁾, Dr. Aygün Güler⁽²⁾

(1) Ulus Liv Hospital, Anestezi Bölümü

(2) Ankara Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Özet:

Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) kombinasyonu, periton tutulumu ile birlikte olan primer veya sekonder gastrointestinal sistem veya jinekolojik kanser tanısı alan hastalarda bir alternatif tedavi seçeneği olmuştur. Hastaların sağ kalımı üzerine pozitif etkileri olduğu için günümüzde sık olarak karşımıza çıkan kompleks bir işlemdir. Hem hastaların seçimi hem de hazırlık süreci özellik gösterir. Perioperatif dönemde ciddi derecede kan, sıvı kaybı, uzun süreli cerrahi, hemodinamik, metabolik ve hematolojik değişiklikler ile bunların yol açabileceği sorunlara bağlı olarak, yüksek morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilir. Bu yüzden ameliyat kararı alınan hastalar ekibin bir parçası olan anesteziistler tarafından değerlendirilerek sürecin rahat geçmesi sağlanabilir. Yeterli bilgi, deneyim, ekip iletişimi, ekipman ve kılavuzlar oluşturmak morbidite ve mortaliteyi azaltır.

Abstract:

The combination of Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is an alternative treatment option for the patients who have diagnosed primer or seconder gastrointestinal system cancer with peritoneal invasion or gynecologic cancers. Nowadays these complex techniques frequently use because of the positive impact on the survival of the patients. Both the selection of patients and the preparation process are important. There is a high risk of morbidity and mortality because of serious bleeding, long surgery time, hemodynamic, metabolic and hematologic changes and the impact of these changes. Therefore, the patients who are decided to have surgery can be evaluated by the anesthetists, who are part of the team, to ensure that the process is comfortable. Sufficient knowledge, experience and equipment, team communication and with guidelines, morbidity and mortality can be reduced.

Giriş ve Amaç

Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) kombinasyonu primer veya sekonder sindirim sistemi maligniteleri ve/veya periton tutulumu olan ya da jinekolojik malignitesi olan hastalarda günümüzde sağ kalım üzerine pozitif etkileri olan bir tedavi seçeneğidir. İntraperitoneal kemoterapi,

peritoneal karsinomatozis olgularında 1988 yılında Sugarbaker tarafından uygulanmıştır⁽¹⁾.

Sitoredüktif cerrahi ile işlem sırasında kanserli alanlar makroskopik olarak tedavi edilirken, HİPEK ile cerrahi sonrası mikroskopik düzeyde tümör hücrelerinin yok edilmesi amaçlanır. Bu yöntem sırasında, sistemik emilimi fazla olmadan yüksek konsantrasyonda kemo-

terapötik ajanlar yüksek ısıda (42-430C'de) 60-90 dakika süre ile özel pompayla intraabdominal olarak perfüze edilir. Kullanılan kemoterapi ilaçlarının yapılarının hidrofilik ve molekül ağırlıklarının büyük olması nedeniyle plazmaya geçişleri yavaştır, dolayısıyla sistemik emilimleri de çok az olur. Yüksek ısıyla kemoterapötik ajanların uygulanması ise etkinliği artırır.

HİPEK'in başarısı hastaya, kullanılan ilaca, ilacın konsantrasyonu ve ısısına, taşıyıcı solüsyona, tedavi süresine ve veriliş tekniğine gibi birçok faktöre bağlıdır^(2,3). İntraperitoneal kemoterapi 5mm kalınlığa kadar dokulara penetre olabilir⁽⁴⁾. O yüzden intraperitoneal uygulamaya başlamadan önce yeterli sitoredüktif cerrahinin yapıpı görülür tümör kitlesinin çıkartılması gerekir. İşlem sırasında uygulanan ısı hem direkt anti-tümör etkisi ile hem de seçilen kemoterapötiklerin mitomisin C, doksorubisin, melfalan, doksetaksel gibi etkisini artırarak fayda sağlar⁽⁵⁾. Kullanılan kemoterapötiklerin bazı yan etkileri (**Tablo 1**)'de özetlenmiştir.

Tablo 1: HİPEK kullanılan kemoterapötiklerin beklenen yan etkileri

Kemoterapötikler	Yan Etkileri
Sisplatin	Nefrotoksisite Periferik nöropati Hipomagnezemi Hipokalsemi Bulantı, kusma Nörotoksisite Miyelosupresyon Anafaksi
Oksaliplatin	Nörotoksisite Laringeal, faringeal disestezi Gastrointestinal kanama
Mitomisin C	Miyelosupresyon İnterstitiyel pnömoni Bulantı, kusma, ishal Kardiyomiyopati Hemolitik üremik sendrom Nefrotoksisite
Antrasiklinler (Doksorubisin)	Kardiyotoksisite Kardiyomiyopati Aritmi Miyelotoksisite Gastrointestinal mukozit
5-Fluoropirimidinler	Gastrointestinal ülser Miyelosupresyon Nörotoksisite, ataksi Koroner spazm Keratin Cilt lezyonları Biliyer skleroz

SRC, cerrahi alanın büyük, kan ve sıvı kaybının fazla olduğu, sıvı şiflerinin görüldüğü, koagülasyon değ-

şikliklerinin meydana geldiği HİPEK öncesi uygulanan fazdır ve süre olarak uzundur⁽⁶⁾. HİPEK ise önemli hematolojik, hemodinamik ve metabolik değişikliklerin görüldüğü fazdır. Bütün bu metabolik ve hemodinamik olaylar morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. SRC ve HİPEK, şiddetli doku travması ve buna bağlı inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Sonuç olarak morbidite %12 -67,6 arasında değişirken, mortalite %9'lara kadar çıkabilmektedir^(7,8).

Bu kadar büyük bir cerrahi işlemde normovolemiyi sağlamaya çalışmak, mümkün olduğunca kan kullanımını kısıtlamak, hipotermiden kaçınırken hipertermiden korumak, yaygın inflamatuvar yanıtın yönetimi, tüm işlem boyunca metabolik ve hemodinamik dengenin sağlanması için anesteziştlere önemli bir görev düşmektedir. Tüm ekibin yeterli donanımına, bilgi ve tecrübeyle sahip olması gerekir.

Hasta Seçimi ve Hazırlık

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK kararı verilir verilemez, hasta cerrahi ve anestezi hazırlığına yönlendirilmelidir. Özellikle yaşlı ve risk faktörü olan hastaların ACC-AHA kılavuzlarına uygun olarak cerrahiye hazırlanması (**Tablo 2**) önerilmektedir. Doğru hasta seçimi HİPEK işleminin başarısını da artırır.

Tablo 2: Preoperatif inceleme ve hasta hazırlığı

Doğru hasta seçimi Hasta hikayesinin dikkatle alınması İlaç kullanımı ve aldığı tedavilerin kontrolü (kemoterapi-radyoterapi) Eşlik eden hastalıklar İleus olup olmadığı Malnütrisyonlu hastalarda beslenme protokolü (oral veya enteral) Malnütrisyon yoksa oral destek beslenme tedavileri Rutin geniş kan tetkikleri (Hemogram, kanama profili, serum elektrolitleri (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ , Cl ⁻ , Mg ⁺⁺), serum proteinleri, açlık kan şekeri, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri) Kardiyoloji muayenesi, EKG ve Ekokardiyogram değerlendirilmesi Preoperatif solunum fonksiyon testleri değerlendirilmesi Solunum egzersizleri Eşlik eden hastalık ve risk faktörü varsa Hemoglobinin <8 gr/dl'nin altında ise transfüzyon Lökosit sayısı kontrolü, gerekirse neupogen (granülosit koloni uyarıcı faktör) Trombosit sayısı 100.000'nin altındaysa trombosit hazırlığı Sigarayı (en erken sürede), alkol (4-8 hf önce) bırakılması Bevacizumab veya anti-angiogenesis ilaçları 5 hafta önce kesilmesi Ameliyat öncesi bağırsak temizliği yapılmışsa (her hasta için rutin önerilmiyor) preoperatif yeterli hidrasyonun sağlanması Ameliyattan 12 saat önce başlanan tromboproflaksi (DMAH), ameliyat sonrası 4-6 hf'a kadar devam etmeli

1. Ameliyat öncesi kanser indeksi (PKİ) radyolojik olarak (multi-sliced BT, MR, PET) tanımlanmalıdır. PKİ>17,4 ise HİPEK'in fazla yarar sağlamayacağı ve PKİ>20 ise kesinlikle yapılmaması gerektiği bilinmelidir.

2. HİPEK öncesi tümörün histopatolojisi de önemlidir. Düşük dereceli yayılmış peritoneal adenomuköz ve yüksek dereceli peritoneal müsinöz karsinomatöz hastalarda histopatolojik olarak yayılım mutlaka incelenmelidir. Eğer ekstraabdominal, ekstraperitoneal yayılım (örneğin karaciğerde üçten fazla metastaz gibi), retroperitoneal lenf nodu tutulumu varsa veya primer tümör bilinmiyorsa HİPEK kontrendikedir.
3. SRC ve HİPEK tedavisi, genel durumu stabil, aktif kardiyak yakınması, ekstraabdominal- retroperitoneal yayılımı, yaygın karaciğer metastazı olmayan, peritoneal lezyonu tam ya da tama yakın çıkarılabilecek 70 yaş altı hastalara yapılmalıdır.
4. Hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, eşlik eden hastalıkları, fonksiyonel kapasitesi, tümör yükü, malnütrisyon yetersizliği (özellikle düşük albümin seviyesi) ve anemi varlığı hastanın ameliyat öncesi optimizasyonu açısından önemlidir. Özellikle albümin düşüklüğü postoperatif komplikasyonlara neden olabilir. Ameliyat öncesi yeterli beslenemeyen hastalarda gerekiyorsa preoperatif enteral, yutamayan ve ciddi malnütrisyonu olan hastalarda ise preoperatif parenteral beslenme önerilir. Genel kanser kılavuzları morbiditeyi azaltmak için nütrisyonel yetersiz hastalara ameliyattan 1-2 hafta önce rutin preoperatif beslenme desteği önermektedir⁽⁹⁾.
5. HİPEK endikasyonu konan çoğu hastada asit ve plevral efüzyon mevcut olabilir⁽⁴⁾. Bu hastalarda ameliyat sonrasında atelektazi ve solunum komplikasyonları sık görülür⁽¹⁰⁾. Bu komplikasyonları azaltmak için ameliyat öncesi muayenede solunum fonksiyon testleri ve gerekirse göğüs hastalıkları tarafından değerlendirilmeleri ve hatta bilgisayarlı tomografi (BT), arteriyel kan gazı istenebilir.
6. Ameliyat sonrası en önemli sorunlardan bir diğeri venöz trombo-emboli (VTE) riskinin artmasıdır. Ameliyat öncesi düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanarak, ameliyat sonrası 4-6 haftaya kadar devam etmek gerekebilir. Postoperatif analjezi için torakal epidural uygulanacak hastalarda ameliyat öncesi DMAH saati ayarlanmalıdır. Ameliyat sırasında ve sonrasında pnömotik kompresyon cihazları ve uygun basınçlı varis çorapları unutulmamalıdır.
7. Sitoredüktif fazda uygulanan peritonektomi, aşırı doku eksizyonları, asit drenajına, kan kayıplarına

ve bunlara bağlı olarak büyük miktarda sıvı şift kaybına yol açar. Ek olarak HİPEK dönemindeki hipertermiye bağlı periferik vazodilatasyon, periferik vasküler rezistans azalması ve ortalama arter basıncı düşüklüğü nedeniyle hemodinamik değişiklikler olabilir. Bu hiperdinamik dönem kalp hızında artışa, santral venöz basınç (SVB) ve kardiyak indekste de farklılıklara sebep olur⁽¹¹⁾.

8. Ameliyat boyunca olabilecek hematolojik, hemodinamik, metabolik değişiklikler ve uygulanacak ilaçların böbrek üzerine etkileri preoperatif renal değerlendirmeyi önemli kılar. Hastaların üre, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi perioperatif böbrek hasarını ön görebilmek adına fayda sağlar. Kemoterapötik ajanı uygulamak için kullanılan yüksek miktardaki sıvılar (%5 dekstroza veya diğer sıvılar) önemli elektrolit değişikliklerine neden olabilirler.
9. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK döneminde hastalarda görülebilen malnütrisyon, koagülasyon faktörlerini de etkiler. Ayrıca preoperatif anemi ve masif kanama olasılığı nedeniyle preoperatif yeterli kan ve kan ürünleri hazırlığı yapılmalıdır.
10. Preoperatif gerekli kardiyak ve solunum testleri yapıldıktan sonra tam kan sayımı, böbrek- karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit, albümin değerleri ve kanama parametreleri de kontrol edilmelidir.
11. Bevacizumab veya anti-angiogenesis ilaçları intraoperatif kanamaya neden olabileceğinden 5 hafta önce kesilmelidir. Mümkün olan en kısa sürede hastaların sigara ve alkolü bırakması, gerekirse psikolojik destek sağlanması önerilir.

Anestezi Yönetimi

1. İndüksiyon ve Anestezinin İdamesi

Hastaların çoğunda abdominal distansiyon ve belirgin asit olup fonksiyonel rezidüel kapasiteleri azalmıştır. Hastalar kolaylıkla desatüre olabilirler, atelektazi gelişebilir ve aspirasyon riski taşıyabilirler. Anestezi indüksiyonunda mutlaka hızlı seri entübasyon uygulanmalıdır⁽¹²⁾. Ameliyat boyunca akciğer koruyucu ventilasyon, yani düşük tidal völüm (4-8 ml/kg), pozitif end ekspiratuar basınç (PEEP) ve rekrutman manevraları yapılması önerilir.

Anestezik ajan seçiminde indüksiyon hızı kısa olan Propofol 1,5-2,5 mg/kg ve nöromusküler bloker ajan

olan Roküronyum 0,6 mg/kg kullanılması uygun olur. Ameliyat boyunca nöromusküler sinir monitörizasyonu (TOF), cerrahi alanın daha iyi değerlendirilmesi açısından konfor sağlayan derin nöromusküler blok takibinde gerekir. Anestezi idamesinde kısa etkili inhalan ajanlar (sevofluran veya desfluran) veya total intravenöz anestezi (TİVA) önerilir. TİVA'nin kanser vakalarında sağ kalım ve nüks üzerine pozitif etkileri olduğu gösterilse bile konu tartışmalıdır. TİVA anestezisi için propofol, ketamin, deksmedetomidin, remifentanil hedef kontrollü infüzyon pompaları ile hastanın cevabına göre uygulanabilir⁽¹²⁾.

Anestezi sırasında yeterli anestezi derinliğini takip etmek için bispektral indeksi (BIS) kullanılır. Günümüzde multimodal anestezi yöntemlerinin yani deksmedetomidin, lidokain, magnezyum sülfat ve ketamin kombinasyonlarının perioperatif opioid, postoperatif analjezik kullanımı ve solunum komplikasyonlarını azalttığı, gastrointestinal fonksiyonların erken normale döndüğü gösterilmiştir^(13, 14). Primer opioid bazlı analjezi (morfin) yöntemi kullanılacaksa postoperatif solunum depresyonu ve ventilasyon ihtiyacı olabilir. Torakal epidural anestezi (T5-11) büyük laparoskopilerde mükemmel analjezi sağlar ve pulmoner komplikasyonları azaltır. 72 saatin üzerinde uzun süreli torasik epidural analjezinin hastalısız ve total sağ kalımı süresi üzerine pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Fakat bu hastalarda koagülopati riskleri olabileceği ve epidural hematoma görülme olasılığı unutulmamalıdır. Epidural anestezi uygulanacaksa mutlak gerekli kanama parametreleri kontrol edilerek ve deneyimli anestezi uzmanı tarafından travma yapılmadan uygulanmalıdır. Torakal epidural anestezi hipotansiyon, koagülopati ve postoperatif enfeksiyon ve sepsis olasılığından dolayı fazla yapılmamaktadır⁽¹⁶⁾. Diğer analjezi alternatifleri paravertebral tek veya sürekli blok, subkostal transversus abdominis plan (TAP) blok veya hasta kontrollü intravenöz analjezi (HKA) olabilir.

Preoperatif antibiyotik profilaksisi unutulmamalıdır. Cerrahinin süresine bağlı olarak antibiyotiğin yarılanma ömrüne uygun şekilde ek doz gerekebilir. Masif transfüzyon yapılan hastalarda peroperatif antibiyotik profilaksisi tekrarlanmalıdır.

1a- Monitörizasyon

Hastalar, standart anestezi monitörizasyonuna ek olarak mutlaka invazif arter monitörizasyonu ve santral venöz kateter ile takip edilmelidir. Tüm hastalarda ısı takibi (timpanik, özofageyal, rektal, vezikal) hem uzun ameliyat süresi hem de majör sıvı kayıpları nedeniyle hipotermiden korunmak için ayrıca HIPEK dönemin-

de de hipertermiyi önlemek amacıyla yapılması uygun olur.

HIPEK döneminde hipertermi etkisiyle hastada kalp hızında, ETCO2 değerlerinde ve kan laktat düzeyinde, kardiyak indekste artış ve metabolik asidoz meydana gelebilir. Sistemik hipertermiye ilk yanıt periferik vazodilatasyondur. Azalan periferik vasküler rezistansa karşılık kardiyak outputu sürdürebilmek için kalp hızı artar. Böylece hiperdinamik dönem başlar ve oksijen ihtiyacı ortaya çıkar. Sitoredüktif cerrahi aşamasında hipotermiyi önlemek için hem verilen sıvılar hem de irrigasyon sıvıları ısıtılarak verilmeli ve hava üfleyen ısıtıcılar, ısıtıcı blanketler kullanılmalıdır. Tam tersi HIPEK döneminde hastayı soğutmak için soğuk pedler veya soğuk hava üfleyen cihazlar tercih edilir. Ameliyat boyunca normotermiyi (36°C) sağlamak hedef olmalıdır. İntraabdominal olarak uygulanan solüsyon karın içi basınç artışına sebep olurken diyafragmayı yukarı kaldırır. Sonuç olarak fonksiyonel rezidüel kapasite azalır, havayolu basınçları artar ve SVB yükselir. Tüm bunlar splenik damar direncini artırırken abdominal kan volümünün azalmasına ve venöz dönüş problemine sebep olur. Sistemik ve organ perfüzyonları etkilendiği için volüm yönetimi büyük önem kazanır. Perioperatif dönemde normotermiyi sağlamak, yara enfeksiyonunu, kardiyak komplikasyonları, venöz tromboembolik olayları, ameliyattaki kanama miktarını ve transfüzyon ihtiyacını azaltabilir.

Cerrahiye özgün nedenlerden dolayı mümkünse non-invazif kardiyak output monitörizasyonu ve hedefe yönelik sıvı tedavisi, kardiyak rezervi görmek açısından çok yararlı olabilir⁽¹⁷⁾. Metabolik olayları takip etmek için laktik asit çok önemli bir parametre olup ameliyat boyunca belirli aralıklarla kan gazı takibi önemlidir. Cerrahinin etkisi ve preoperatif risk faktörlerinden dolayı koagülasyon parametrelerinin perioperatif dönemde sık takibi gerekir. Mümkünse tromboelastografi (TEG) veya tromboelastometri (ROTEM) ile koagülasyon durum takibi çok yararlı olur.

1b- Sıvı Yönetimi ve Kan,

Kan Ürünleri Transfüzyonu:

Sitoredüktif cerrahi aşamasında, rezeksiyon genişliğine ve organ tutulumlarına bağlı olarak sıvı kayıpları 8-12 ml/kg'a kadar çıkabilir. Kolloid ve kristaloit sıvılar hastada yeterli doku perfüzyonunu, idrar çıkışının devamını sağlayacak ve sıvı yüklenmesine neden olmayacak şekilde verilmelidir. Düşük kardiyak rezervi olan hastalar aşırı sıvı yüklemesini tolere edemez. Bu hastalarda vazopressör veya inotropik ajan desteği gerekebilir. Kanama masif (9000 ml) de olabilir. Düşük transfüzyon oranlarının hemoglobin 7-9 gr/dl morbidite-

te ve mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Liberal kan transfüzyonu (hemoglobin 9 gr/dl) yaklaşımı postoperatif komplikasyonları azalttığı için önerilmektedir. Birçok çalışma sonucunda eğer eşlik eden risk faktörü yoksa hemoglobin kritik eşik değeri 8gr/dl olarak kabul edilebilir. Kanamayı azaltmak için transeksamik asit veya kriyopresipitat (fibrinojen düzeyi<1 gr/dl) verilebilir. İntraoperatif kan replasmanına gerek olabilecek en önemli risk faktörleri; cerrahi sürenin 9 saat üstü olması, preoperatif INR'nin 1,2 sn den uzun ve preoperatif Hb değerinin 12,5 gr/dl'nin altında ve PKİ'nin 16 üstü olmasıdır⁽¹⁹⁾. Kanser cerrahisinde otolog kan kullanımının kanser hücrelerinin sistemik yayılma olasılığından dolayı kontrendike olduğu düşünülse de 50 Gy ile intoperatif kanamanın ısınlanmasının deneysel olarak tümör hücrelerini elimine ettiği gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Bu hastalarda otolog kan kullanıma olasılığı olabilir. Liberal, kısıtlayıcı ve hedefe yönelik sıvı tedavisi olarak çeşitli sıvı yönetimi stratejileri vardır⁽²¹⁾. Yapılan bir çalışmanın sonucunda ortalama 4 L sıvı transfüzyonunun kısıtlayıcı, 6 litrenin ise liberal kabul edilebileceği bildirilmiştir⁽²²⁾. Elimizdeki verilere göre hedefe yönelik sıvı tedavisi daha iyi perioperatif sonuçlar sağlarken aynı zamanda postoperatif komplikasyonları da azaltmaktadır. Sıvı yönetiminde kristaloid ve kolloid kullanımı halen tartışmalıdır. Kolloidler damar içinde onkotik basıncı sağlarken renal fonksiyonlara ve kanama parametrelerine negatif etkileri olabilir. Aşırı kristaloid kullanımı intestinal ödem ve yüklenmeye neden olur. Debulking ve asit boşaltımı sırasında önemli derecede protein kayıpları olur. Bunların yerine konması için Human albümin veya plazma replasmanları gerekebilir. Rutin plazma kullanımı önerilmemektedir. Tüm bunların sonucunda sitoredüktif cerrahi ve HİPEK deneyimi olan anesteziistler tarafından hastanın koşullarına uygun olarak dengeli sıvı replasmanı tedavisi yapılmalıdır. Hipo ve hipervolemiden kaçınırken organ perfüzyonunu sağlamak, idrar çıkışının 0.5-1 ml/kg/st en az ve ortalama arter basıncının 60 mmHg üzerinde olması hedeflenmelidir. Gerekirse intravenöz furosemid ve inotropik ajan desteği böbrek hasarı oluşmadan verilebilir. Diüretikler yeterli sıvı volümünün verildiğinden ve böbreklerde yeterli doku perfüzyonundan emin olduktan sonra kullanılmalıdır. Sıvıya bağlı ağırlık artışı olmaması için kilo artışının postoperatif 3. günde 3,5 kg'dan daha az olması gerekir⁽¹²⁾.

1c- Elektrolit Bozuklukları ve Taşıyıcı Sıvıya Bağlı Sorunlar

Cerrahi işlem boyunca dikkat edilmesi gereken bir diğer parametre taşıyıcı solüsyonlara (%5 dekstroze, ringer laktat gibi) bağlı olarak gelişebilecek hiperglisemi,

hiponatremi, laktat artışı ve metabolik asidozudur. Hipervolemeye bağlı hiponatremi serebral ödeme neden olabilir. Hiponatremi iv furasemid ve izotonik uygulaması ile tedavi edilir. HİPEK sırasında %5 dekstroze kullanımıyla hiperglisemiye bağlı glikolizis sonucunda doku perfüzyonu bozan tip B laktat artışı olur. Glisemik kontrol postoperatif komplikasyonları önlemek için önemlidir. Ayrıca hiperglisemiye cerrahi stres, açlık, hipotermi ve insülin rezistansı da katkıda bulunur. İntraoperatif kan glukoz değerlerinin 140-180 mg/dl olması hedeflenmelidir. Kan şekerinin sık aralıklarla takibi ve gerekirse insülin infüzyonları ile regülasyon sağlanmalıdır. Eğer kemoterapötik ajan olarak sisplatin kullanılıyorsa hipomagnezemiye bağlı aritmiler görülebilir. İşlem süresince sık arteriyel kan gazı ve kullanılan kemoterapötik ajana ve taşıyıcı sıvıya bağlı gelişebilecek elektrolit (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum) bozukluklarını erkenden saptayabilmek için elektrolit takibi yapılmalıdır.

SRC ve HİPEK sonrası profilaktik abdominal dren konulması gastrointestinal fistül, yara enfeksiyonu, pulmoner komplikasyonları, hastanede kalış süresini ve mortalite riskini azaltabilir⁽¹²⁾. Diyafragmatik peritonektomi ± tam kat kas rezeksiyonu ile SRC ve HİPEK sonrası profilaktik torakostomi uygulaması, sonradan ciddi plevral efüzyon veya pnömotoraks riskini azaltmak için endike olabilir.

2. Postoperatif Dönem

Postoperatif hastaların hemodinamik, elektrolit, solunum ve organ fonksiyonlarının, stabil oluncaya kadar yoğun bakım (YB) ünitelerinde takip edilmeleri daha uygun olur. Ameliyat bitiminde ameliyat masasında ekstübasyon halen tartışmalı bir konudur. Hastanın durum ve koşullarına bağlı olmak üzere anesteziist genel yaklaşım, tecrübe ve pratiğine göre karar vermesi daha uygun olabilir. Hemodinamik olarak stabil olmayan, ameliyatta aşırı kan kaybetmiş, 10 saatin üzeri süren cerrahi işlem, preoperatif solunum fonksiyonları iyi olmayan ve kardiyak komorbiditeleri olan hastalar YB'a entübe olarak çıkarılabilir. Fakat hastalar ameliyat masasında ekstübe olmasalar bile erken ekstübasyon ve erken derlenme prensiplerine göre anestezi idamesi hedeflenmelidir. Erken ekstübe olan hastalarda sedasyon uygulanma süreleri daha kısa olup hızla derlenirler, bağırsak fonksiyonları kısa sürede geri döner ve mobilize olurlar. 24 saatten uzun entübe kalan, PKİ değeri yüksek olan, aşırı kan kaybı, aşırı kristaloid-kolloid-kan ihtiyacı olan hastalarda morbidite ve mortalite yüksekliği görülmüştür⁽²³⁾. Postoperatif hasta takibi (**Tablo 3**)'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Anestezi ve HİPEK sonrası derlenme

Hastaların yoğun bakıma transferi
Postoperatif analjezinin sağlanması (torakal epidural anestezi 4-5 gün, torasik vertebral blok, TAP bloğu, PCA, IV parasetamol)
Postoperatif bulantı-kusmanın engellenmesi (multi model anti-emetik uygulanması, en az iki ilaç)
Elektrolit, kan şekeri, kan gazı değerlerinin replase edilmesi
İdrar akışının sağlanması (yeterli sıvı, yeterli doku perfüzyonunun sağlanması, iv furosemid, inotrop destek)
Erken ekstübasyon hedeflenmesi (nöromüsküler bloğun tamamen ger döndürülmesi)
Nazogastrik sonda yoğun bakıma çıkarken çekilecek
Hemodinami stabil, ventilasyon basınçları normal, kanama miktarı azsa, 10 saatın altında cerrahi süresi, kardiyak parametreler normal, laktat değerleri normal, risk faktörü olabilecek yandaş hastalık yoksa ameliyat odasında ekstübasyon
Koşulları uygun olmayan hastalar YB'a entübe transfer edilecek

3. Yoğun Bakım Süreci

Postoperatif yoğun bakımda dikkat edilmesi gereken durumlar (**Tablo 4**)'de özetlenmiştir. Hastalarda profilaktik nazogastrik tüp bırakılmamalıdır. Cerrahi sonrası 72 saatte kadar sızma tarzında protein ağırlıklı sıvı kaybı günlük 4 litreyi bulabilir. Bu yüzden postoperatif sıvı yönetimi bu hastalarda çok önemlidir. Sıvı replasmanında hemodinamik değişiklikler, idrar çıkışı, drenlerden ve eğer varsa nazogastrik tüpten kayıplar göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın kan ve kanama parametrelerine göre kan ve kan ürünleri replasmanı yapılır. Eğer albümin seviyeleri 3gr/dl'nin altında ise replasman düşünülebilir. İdrar sondası mümkün olan en erken zamanda (3. güne kadar) çıkartılmalıdır. Epidural kateter çıkartılmadan önce üriner kateter çekilebilir⁽²⁴⁾. Postoperatif ileus olasılığını azaltmak için torasik epidural anestezi uygulanmışsa kısa etkili opioidler ve lokal anestezikler kullanılmalıdır. Ayrıca hastalara laksatif, prokinetikler, kahve ve sakız çiğnemesi önerilebilir. Oral nutrisyonel destek mümkün olan en kısa zamanda hastanın durumuna göre başlanmalıdır. Ameliyat süresince hedeflenen kan glukoz değerleri postoperatif dönemde de takip edilmelidir. Bir diğer postoperatif problem koagülasyon faktör bozukluğu olabileceği için INR ve trombosit değerlerinin takip edilmesi gerekir. Genellikle koagülasyon bozuklukları postoperatif 24-48. saatte pik yapar ve 72. saatte düzelmeye başlar. En önemli konu hastanın epidural kateteri varsa çekilmeden önce parametrelerin kontrol edilmesi ve anti-koagülan dozunun ona göre yapılması gerekir. Ameliyattan 12 saat önce başlanan tromboemboli profilaksisine en az 4 hafta devam edilmelidir. Hastalarda hipertermi dönemine bağlı renal tübüler hasara bağlı geçici ciddi hipotansiyon görülebilir. Yine lökopeni, nötropeni, C-reaktif protein (CRP), interlökin ve elas-

taz değerlerinde artış saptanabilir. Erken mobilizasyon hedeflenmeli hastaların en az 2 saatini yatak dışında geçirmeleri sağlanırken fizyoterapi de başlanmalıdır. Taburculuk öncesi mümkünse hastalara nutrisyonel bakım ve psikoterapi desteği sağlanmalıdır.

Tablo 4: Postoperatif yoğun bakım süreci hedefleri

YB'a entübe gelen hastalarda erken ekstübasyon hedeflenmeli
Ortalama arter basıncı, kalp hızı ve idrar miktarı hedefli sıvı tedavisi
Arteriyel kan gazındaki laktat hedefli sıvı tedavisi
Kanama parametreleri, kan şekeri ve elektrolit takibi
Sonda mümkün olan en kısa sürede (3 gün içinde) çıkartılmalı (epidural kateter çekilmeden önce önerilir)
Torakal epidural kateter çıkartılmadan kanama parametreleri kontrol
Erken oral beslenme veya tolere edemeyecek hastalarda parenteral nutrisyon
Yeterli analjezi (torakal epidural ve parasetamol veya IV PCA ve parasetamol ve anti-inflamatuar)
Stres ülseri profilaksisi (H ₂ res antagonistleri veya proton pompa inhibitörleri)
Anti-tromboemboli profilaksisi (ameliyat öncesi 12 saat- postoperatif 4-6 hf), pnömotik kompresyon çorapları, basınçlı varis çorabı
En erken dönemde mobilizasyon (hedef en az 2 saat yatak dışı) ve fizyoterapi

Postoperatif en önemli komplikasyonlar anastomoz kaçağı, sepsis, ileus, perforasyon, fistül, akut böbrek yetmezliği (ABY), kardiyopulmoner sorunlar ve tromboembolik olaylardır⁽²⁵⁾. ASA sınıflaması 3'ten fazla olan ve cerrahi süresi 10 saatın üzerinde olan hastalar peritoneal karsinomatözlü hastalar içinde IV/V derece morbidite riski taşırlar. Sol üst kadrant peritonektomi ve ince bağırsak rezeksiyonu perioperatif kötü sonuç göstergesidir⁽²⁶⁾.

4. Ameliyat Odasında Çalışanlar İçin Güvenlik ve Korunma

HİPEK uygulamaları esas olarak üç teknikte yapılır. Açık karın tekniği, kapalı karın tekniği ve peritoneal boşluk genişletici tekniktir. Bu teknikler içinde ameliyathane personeli için en güvenilir yöntem kapalı karın tekniğidir. Stuart ve arkadaşları kapalı teknikte kemoterapötik ajan olarak Mitomysin C kullanımı sırasında ortamda ki cerrah ve perfüzyonistlerin idrar örneklerinde ve oda havasından alınan örneklerde yüksek miktarlarda kemoterapötik ajan bulunmasına rağmen zarar verdiğine dair net bir bulgu saptanmamıştır⁽²⁷⁾.

Koruyucu Olarak Yapılabilecek Önlemler:

1. Su geçirmez ve tek kullanımlık ameliyat gömlekleri
2. Ameliyat odasının kapısının kapalı ve uyarı olması
3. Ameliyat odası giriş ve çıkışlarının minimuma indirilmesi

4. İlaç temasını ve dökülme ve kırılmalara bağlı kazaları önlemek için ameliyat masası etrafında su geçirmez emici örtülerin olması
5. Göz koruma (gözlük) ve koruyucu maskeler (FFP-3) kullanılmalı
6. Mümkünse cerrahi eldivenler sık değiştirilmeli
7. HİPEK yapılacak odalarda laminar akım ve havalandırmanın uygun kapasitede çalıştırılması
8. HİPEK sırasında ve sonrasında atılacak her malzemenin “sitotoksit ajan” etiketiyle yollanması gereklidir.
9. Yüksek risk taşıyanlar mesela hamileler, emziren anneler, abortus öyküsü olan, hamilelik planlayanlar, anomali öyküsü olanlar, kemo-radyoterapi veya immünosupresif tedavi görenler ve bu tip ilaçlara alerjisi olanlar HİPEK ekibinde olmamalıdır.

Sonuç

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK uygulamaları kompleks işlemler olup bu hastaların perioperatif yönetimi, takibi zor, yüksek riskli ve birçok parametreyi kapsa-

maktadır. Aşırı miktarda sıvı, protein, kan kaybı, termoregülasyon, koagülasyon değişiklikleri, postoperatif tüm organları içeren metabolik ve hemodinamik değişiklikler yönetimi sıkıntılı bir tabloyu içerir. İyi ve başarılı bir sonuç için deneyimli, bilgili, yeterli ekip, ekipman, doğru hasta seçimi ve multidisipliner çalışma gerekir⁽²⁸⁾. Bu hastalar ameliyat kararı verilir verilmez cerrahi sürece hazırlanmaya başlanmalıdır. Bu hazırlık süreci hem beslenmeyi hem de psikolojik olarak hastanın hazırlanmasını kapsar. Hastanın eğer kullandığı zararlı alışkanlıkları (sigara, alkol...) varsa mutlak bunlar da hazırlık sürecinin bir parçası olmalıdır. Temel hedef uzun cerrahi süre, ciddi sıvı, kan, protein kayıplarına sebep olurken artmış intraabdominal basınç ve hiperdinamik cevap karşısında meydana gelen vücuttaki fırtınayı dindirmeye çalışarak doku perfüzyonunu ve oksijenizasyonunu koruyarak yaratılan travmadan en az hasarla çıkabilmektir. Bu hastalar için SRC ve HİPEK yapılacak merkezlerde mutlak protokoller oluşturularak hem literatürden hem de günümüzde geçerli olan ERAS® önerilerinden^(12, 24) yararlanmak yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

- (1) Sugarbaker PH. Surgical management of peritoneal carcinosis: Diagnosis, prevention and treatment. *Langerbecks Arch Chir* 1988; 373: 189-96.
- (2) Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al: Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2008; 98, 247-52.
- (3) Helderma RCFPA, Löke DR, Kok HP, et al. Variation in clinical application of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A review *Cancers (Basel)* 2019; 11-78.
- (4) Gupta N, Kumar V, Garg R, et al: Anesthetic implications in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Jan-Mar; 35 (1): 3-11.
- (5) Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr Drug Discov Technol* 2009; 6, 72-81.
- (6) Kalaycı D, Şen Ö, Arslan M. Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK'te Anestezi ve Perioperatif Bakım. *Gazi Medical Journal*. 2017; 63-67.
- (7) D Elias I, C Honoré, R Ciuchendéa, V Billard, B Raynard, R Lo Dico, C Dromain, P Duvillard, D Goéré. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2008; 95: 1164-71.
- (8) Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al: Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2001; 88 (3): 458-63.
- (9) Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, et al: ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017 36 (3): 623-650.
- (10) Solanki SL, Mukherjee S, Agarwal V, et al: Society of Onco-Anaesthesia and Perioperative Care consensus guidelines for perioperative management of patients for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS-HIPEC). *Indian J Anaesth* 2019 Dec; 63 (12): 972-987.
- (11) Aytaç B. Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapide Anestezi Yönetimi. *Türkiye Klinikleri*. 2021: 24-32.

- (12) Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, et al: *Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part I: Preoperative and intraoperative management. Eur J Surg Oncol. 2020 Dec; 46 (12): 2292-2310.*
- (13) Jessen LL, Korvenius HN, Moller A.M. *Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 2CD01035.*
- (14) Brinck E.C, Tiippana E, Heesen M.et al. *Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 12CD012033.*
- (15) Lorimier G, Seegers V, Coudert M.et al. *Prolonged perioperative thoracic epidural analgesia may improve survival after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: a comparative study. Eur J Surg Oncol. 2018; 44: 1824-1831.*
- (16) Thong SY, Chia CS, Ng O, et al: *A review of 111 anaesthetic patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Singapore Med J. 2017 Aug; 58 (8): 488-496.*
- (17) Erkoç SK, Vural Ç, Güçlü ÇY, et al: *Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Anestezi Yönetimi ve Perioperatif Sonuçlar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2020; 73 (3): 276-282.*
- (18) Holst LB, Petersen MW, Haase N, et al: *Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomized trials with meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ. 2015 Mar 24; 350: h1354.*
- (19) Saxena A, Yan TD, Chua TC, et al: *Risk factors for massive blood transfusion in cytoreductive surgery: a multivariate analysis of 243 procedures. Ann Surg Oncol. 2009; Aug; 16 (8): 2195-203.*
- (20) Hansen E 1, Knuechel R, Altmeyen J, Taeger K. *Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. Transfusion. 1999; Jun; 39 (6): 608-1.*
- (21) Özay HY, Salman N, Bölükbaşı D, et al: *Karadeniz Ü. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Yapılan Hastalarda İntraoperatif Restriktif Sıvı Tedavisinin Postoperatif Sonuçlar Üzerine Etkisi. JARSS. 2021 29 (3): 196-201.*
- (22) Messina A, Robba C, Calabro L, et al: *Perioperative liberal versus restrictive fluid strategies and postoperative outcomes: a systematic review and metanalysis on randomised-controlled trials in major abdominal elective surgery. Crit Care. 2021 Jun 11; 25 (1): 205.*
- (23) Balakrishnan KP, Survesan S. *Anaesthetic management and perioperative outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective analysis. Indian J Anaesth. 2018; 62 (3): 188-96.*
- (24) Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, et al: *Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic Intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part II: Postoperative management and special considerations. Eur J Surg Oncol. 2020 Dec; 46 (12): 2311-2323.*
- (25) Durnford S, Boss L, Bell J. *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. BJA Educ. 2021 May; 21 (5): 187-193.*
- (26) Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, et al: *Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. Ann Surg. 2010 Jan; 251 (1): 101-6.*
- (27) Stuart AO, Stephens AD, Sugarbaker PH. *Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. Ann Surg Oncol. 2002 Mar; 9 (2): 186-9.*
- (28) Deo S, Ray M, Bansal B, et al: *Feasibility and outcomes of cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal surface malignancies in low- and middle-income countries: a single-center experience of 232 cases. World J Surg Oncol. 2021 Jun 5; 19 (1): 164.*



SİTOREDÜKTİF CERRAHİ: TEKNİK VE AMELİYATIN AŞAMALARI

Dr. Aras Emre Canda, PhD^(1, 2), Dr. Cem Terzi⁽³⁾

(1) KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi Konuk Hekim

(2) KRC Private Center for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies

(3) Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi

Özet:

Karın zarı metastazlarının tedavisinde sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi uzun yıllardır uygulanan ve başarılı sonuçları olan bir tedavi yöntemidir. Bu makalede sitoredüktif cerrahi yönteminin teknik aşamalarını kendi klinik deneyimim, ameliyatlarımızda çektiğimiz fotoğraflar ve yaptığımız çizimler ve literatür bilgileri kılavuzluğunda sizlere anlatmaya çalıştım.

Abstract:

Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy are treatment modalities that have been used for many years and have successful results in treating peritoneal metastases. In this article, I tried to underline the technical aspects of cytoreductive surgery with the guidance of my own clinical experience, the photographs we took during our surgeries, and the drawings we made by the literature guidance.

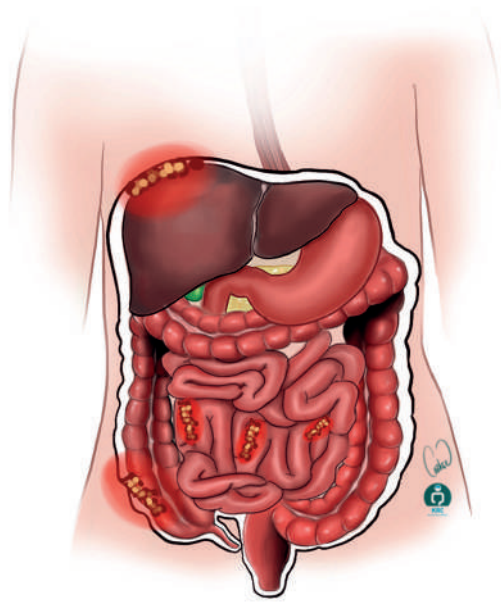
Metastatik kanser tedavisinde kanserin köken aldığı primer organın çıkarılması dışında metastazlar için de cerrahi uygulanması kanser tedavisi açısından olumlu sonuçlar verebilmektedir. Karaciğer metastazlarında metastazektomi, rege karaciğer rezeksiyonları, aşamalı hepatektomiler ve ALPPS yöntemi (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) ile olumlu sonuçlar alınırken karın zarı metastazlarının (**Resim 1**) tedavisinde de benzer şekilde sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi [(hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) ve erken perioperatif intraperitoneal kemoterapi (EPIK)] uygulamaları ile sadece sistemik kemoterapi uygulanmasına göre daha başarılı sonuçlar elde edilebilmiştir⁽¹⁾.

Karın zarı metastazlarının tedavisinde sitoredüktif cerrahi yöntemi Profesör Doktor Paul Sugarbaker (Washington, ABD) tarafından popülerize edilmiş ve kendisinin uzun yıllar süren gayretleri ile dünyada yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizde de bu yöntemin hocamız Profesör Doktor Mehmet Füzün tarafından popülerize edildiğini söylememiz yanlış olmaz. Kendisi 1990 yılında bu alandaki ilgisini ve tek-

niğini geliştirmek için Sugarbaker'ın yanına ziyarette gitmiş (**Resim 2**) ve ülkemizde 1995 yılında bu tedavi yöntemini uygulamaya Dokuz Eylül Üniversitesinde başlamıştır. O yıllarda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde de Prof. Dr. Abdülmuttalip Ünal hocamızın da bu alanda emek verdiğini hatırlatmak isterim⁽²⁾. Sitoredüktif cerrahi ile HIPEK uygulaması ise ülkemizde ilk kez 2007 yılında Prof. Dr. Cem Terzi tarafından Dokuz Eylül Üniversitesinde başlanmıştır (**Resim 3**)⁽³⁾. Karın zarı kanserlerinin tedavisinde kullanılan diğer bir intraperitoneal kemoterapi yöntemi olan [(pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)] ise ülkemizde ilk kez 2017 yılında Prof. Aras Emre Canda ve Prof. Dr. Mehmet Füzün tarafından Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılmıştır (**Resim 4a, b**).

Sitoredüktif cerrahi uzunca bir öğrenme eğrisini tamamlamış, karın cerrahisinin birçok disiplinini tekniklerine hakim, yüksek konsantrasyon ile uzun süren ameliyatlara hazırlıklı adanmış cerrahlar tarafından yapıldığında daha az komplikasyon ve daha olumlu onkolojik kazanımlar sunabilen bir ameliyattır⁽⁴⁾. Karın içerisindeki hastalık çıkarılmadan ya da “olduğu kadar

çıkarılarak” ardından HİPEK uygulanmasının sitoredüktif cerrahi yöntemi olmadığına ve onkolojik olarak önemli bir avantajı olmayacağına dikkat çekmek isterim.



Resim 1. Karın zarı metastazlarının görünümü



Resim 2. Prof. Dr. Mehmet Füzi'nin Amerika Birleşik Devletleri ziyareti sırasında Prof. Dr. Paul Sugarbaker ile çekilmiş fotoğrafı.

Sitoredüktif cerrahinin amacı olanaklı olan en büyük hacimde tümör yükünü çıkarmak ve yine olanaklıysa hastayı makroskobik olarak hiç tümörün bırakılmadığı, tamamen tümörsüz hale getirmektir. Makroskobik olarak tümör görülmeyen yapıların çıkarılması özel bazı durumlar dışında gerekli değildir^(5,6). Sitoredüktif cerrahiye intraperitoneal kemoterapi eklenmesi ile ameliyatta sağlanan makroskobik hastalık tedavisi potansiyel mikroskobik hastalık üzerine genişletmektir⁽⁷⁾.



Resim 3. Prof. Dr. Cem Terzi ülkemizdeki ilk HİPEK uygulamasını Hitit Medikal firmasının distribütörlüğünde Rand Performer (Rand Biotech, İtalya) cihazı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yaparken çekilmiş fotoğrafı.



Resim 4a



Resim 4b

Resim 4. a. Prof. Dr. Mehmet Füzi'nin ülkemizde ilk PIPAC uygulamasını EOS Medikal firmasının distribütörlüğünde Capnopen cihazı (CapnoPharm GmbH, Almanya) ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde başlatırken çekilmiş fotoğrafı. **b.** PIPAC sırasında ameliyathane salonu düzeni.

Sugarbaker⁽⁸⁾, peritonektomi işlemleri adını verdiği bu ameliyatı önce başlıca 6 bölüme ayırmıştır: 1) Omentektomi ve splenektomi, 2) Sol üst kadrant peritonektomisi, 3) Sağ üst kadrant peritonektomisi, 4) Kolesistektomi ve omentum minus rezeksiyonu, 5) Rektosigmoid kolon rezeksiyonu ile pelvik peritonektomi, 6) Antrektomi. Ardından 2017 yılında kendi editörlüğünde yayınlanan “Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy”

kitabında cerrahi teknik bölümünde peritonektomi işlemlerini ve visseral rezeksiyonları (*Tablo 1*)'deki gibi sınıflamıştır⁽⁹⁾.

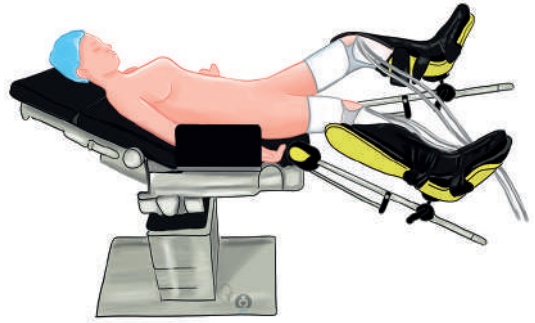
Tablo 1: Peritonektomi ve visseral rezeksiyonlar⁽⁹⁾

Peritonektomi	Rezeksiyon
Anterior parietal	Eski insizyon, umblikus, epigastrik yağ dokusu
Sol üst kadrant	Omentum majus ve dalak
Sağ üst kadrant	Glisson kapsülü üzeri tümörler
Pelvik	Uterus, overler ve rektosigmoid kolon
Omental burssektomi	Safra kesesi ve omentum minus
Mezenterik	Sağ kolon ve terminal ileum

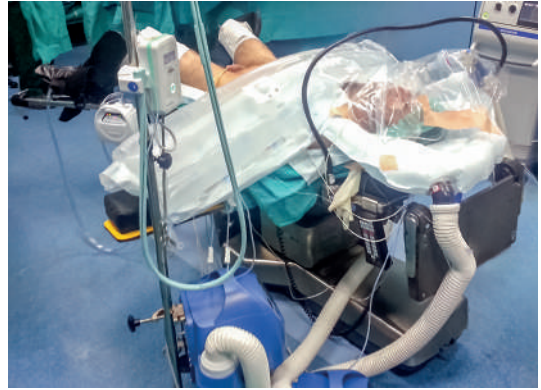
Bu makalede peritoneal karsinomatoz hastalığının cerrahi tedavisinde sitoredüktif cerrahi tekniğini literatür bilgisi dışında kendi edindiğimiz deneyim ve ameliyatlarda sırasında çektiğimiz fotoğraflar ve yaptığımız çizimler eşliğinde özetlemeye çalıştık.

1. Hasta Pozisyonu, İnsizyon ve Karın İçerisine Giriş, Ekartasyon:

Etkin bir sitoredüktif cerrahi için ideal pozisyon Lloyd-Davies modifiye litotomi pozisyonudur (*Resim 5*). Ameliyatın uzun süreceği göz önüne alındığında hastanın ısıtılması (*Resim 6*), hastanın bacaklarının uygun bir şekilde yerleştirilmesi (*Resim 5*), hastanın kaymaması ve bası önlenmesi için uygun şekilde desteklenmesi gerekmektedir. İnsizyon tüm karın içine hakim olabilmek için ksifoiden pubise ulaşacak şekilde orta hattan yapılmaktadır. Özellikle diyafragmatik peritonektomi ve diyafragma rezeksiyonu yapılması gereken ya da kardiyofrenik sinüs bölgesindeki yağ dokusu içinde lenf nodu tutulumu olan hastalarda ksifoidin sağından 3-4 cm yukarı uzanan bir insizyon yapılabilir ya da ksifoid çıkarılabilir; böylece bu bölge daha iyi ortaya konulabilmektedir (*Resim 7a, b*). Daha önce geçirilmiş cerrahisi olan hastalarda önceki deri ve karın duvarı insizyon hattının ve varsa fitik keselerinin/karın duvarı emilmeyen sütür materyallerinin ve yamaların çıkarılması gereklidir; bu bölgedeki skar dokuları kanser hücrelerinin saklanabileceği ve gözden kaçabilecek yerlerdir (*Resim 8*). Yine hastaya daha önce primer tümör için laparoskopik girişim uygulanmışsa ya da dren yerleştirilmişse bu bölgelerde de benzer şekilde tutulum olabileceği ve çıkarılması gerekebileceği akıldan tutulmalıdır. Benzer şekilde göbeğin de çıkarılması gerekebilmektedir (*Resim 9a, b*). Ayrıca insizyon ile preperitoneal yağ dokusunu da içerecek şekilde falsiform ligaman da çıkarılabilir. Ameliyatın uzun süreceği göz önüne alındığında etkin bir ekartasyon için otomatik ekartör sistemi kullanılmasını öneriyoruz. Biz kendi pratiğimizde Thompson (Thompson Surgical Instruments, ABD) otomatik ekartör sistemini rutin olarak kullanmaktayız (*Resim 10*).



Resim 5. Hastanın Lloyd-Davies pozisyonunda ameliyat masasındaki görünümü. Bacak botlarının pedli olması uzun süren ameliyatlarda olası sinir basılarını önleyebilmektedir. Ayrıca pnömotik kompresyon manşonu kullanılması da derin ven trombozu gelişim riskini azaltacaktır.

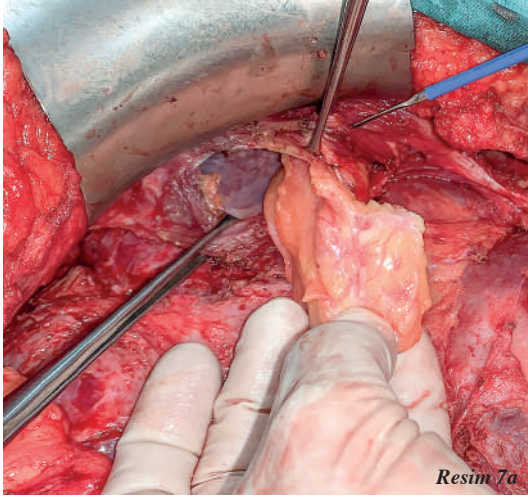


Resim 6. Uzun süren cerrahilerde normotermi korunmasına çok dikkat edilmelidir. Hastanın vücut ısısının 35°C'nin altına düşmesi başta intraoperatif kaogulopati, cerrahi alan enfeksiyonu olmak üzere birçok morbiditeye neden olduğu bilinmektedir.

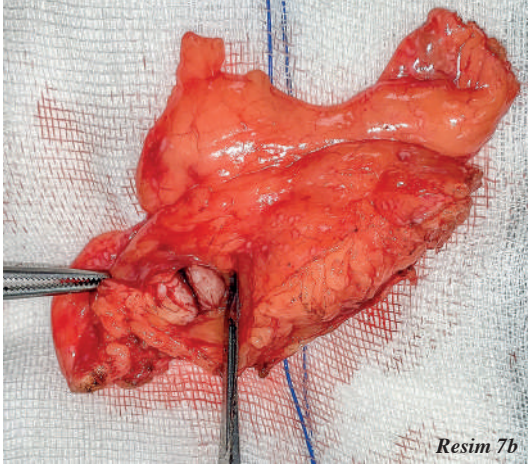
2. Eksplorasyon, Rezekabilitenin Değerlendirilmesi ve Peritoneal Kanser İndeksinin (PKİ) Hesaplanması

Karın açıldığında varsa assit ve müsinöz içerik boşaltılır, miktarı ve özelliği ve not edilir (*Resim 11*). Sugarbaker⁽¹⁰⁾ tarafından geliştirilen peritoneal kanser indeksi peritoneal yüzeyler 0 ile 12 arasında toplam 13 bölgeye ayrılır (*Resim 12*). Buna göre 0, karın duvarında göbek çevresindeki; 1, karın duvarında sağ üst kadrantdaki; 2, karın duvarında epigastriumdaki; 3, karın duvarında sol üst kadrantdaki; 4, karın duvarında sol flank bölümündeki; 5, karın duvarında sol alt kadrantdaki; 6, pelvisi örten; 7, karın duvarında sağ alt kadrantdaki; 8, karın duvarında sağ flank bölümündeki; 9, üst jejunum (mezosu dahil); 10, alt jejunum (mezosu dahil); 11, üst ileumu (mezosu dahil); 12, alt ileum (mezosu dahil) içeren peritoneal yüzeyler olarak sınıf-

landırılırlar. Tanımlanan bu topografiye uygun olarak numaralandırılmış her alandaki en büyük nodülün çapı kaydedilir. Buna göre; hiç tümör yoksa 0, tümör çapı 0-5 mm arasında ise 1, tümör çapı 5 mm - 5 cm arasında ise 2, tümör çapı 5 cm'den büyükse ya da konglomerasyon varsa 3 ile skorlanır. Lezyon skorları her 13 bölüm için ayrı ayrı belirlenir ve bu skorların toplamı peritoneal kanser indeksini verir. Bir hasta için maksimum skor $13 \times 3 = 39$ olacaktır.



Resim 7a

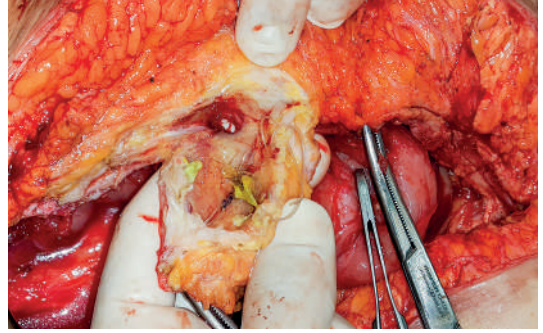


Resim 7b

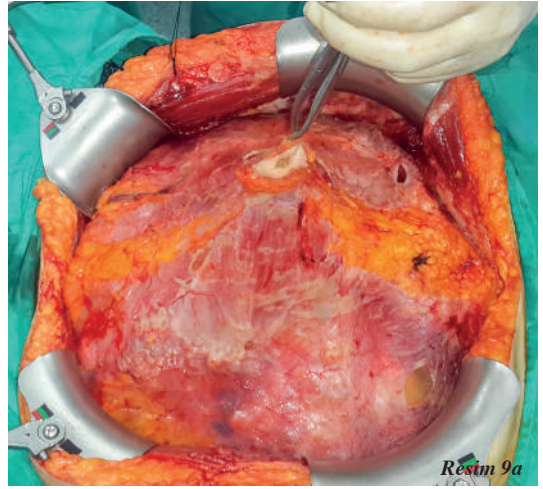
Resim 7. a. Kardiyofrenik bölgenin açılması, **b.** Kardiyofrenik bölgedeki lenf nodlarında ve peritonda tutulum.

3. Parietal Peritonektomi:

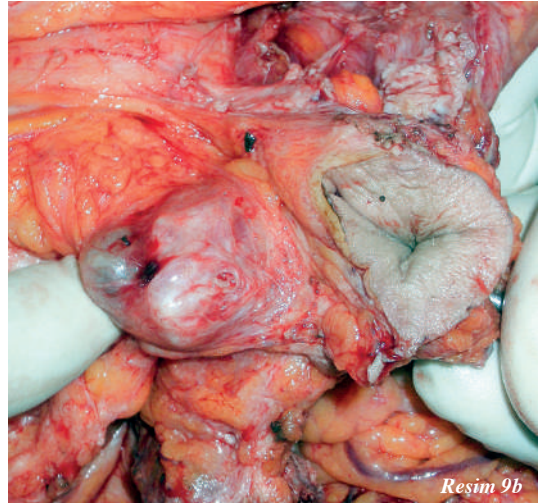
Orta hat insizyonu sonrası eğer anterior parietal peritonda tutulum var ise ya da hastanın daha önce geçirilmiş orta hat cerrahisi varsa her iki tarafta da periton rektus kılıfından diseke edilir, peritoneal tutulum var ise diseksiyon laterale doğru ilerletilir (**Resim 13a, b**).



Resim 8. Önceki insizyon hattı: Skar dokusu ve emilmeyen sütür materyali parçaları.



Resim 9a



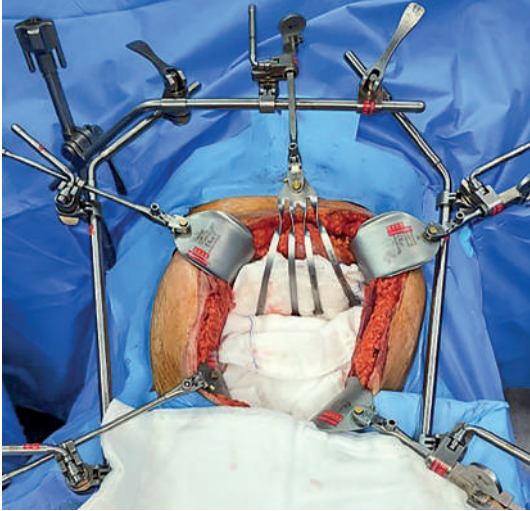
Resim 9b

Resim 9. a. En bloc preperitoneal yağ dokusu ve parietal peritonektomi ile birlikte umblikusun çıkarılması, **b.** Umblikus içinde peritoneal nodüllerin görünümü.

4. Adezyonların Ayrılması:

Özellikle daha önce geçirilmiş cerrahisi olan ya da ince bağırsaklarında yaygın tutulumu olan hastalarda

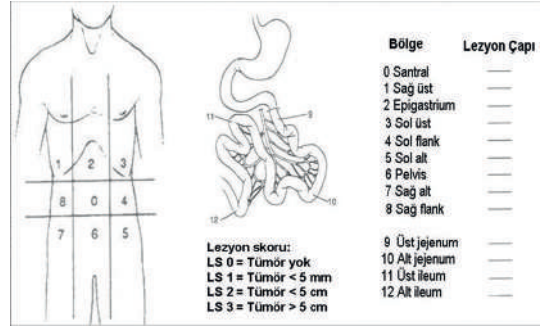
adezyonlar sık görülür. Etkin bir sitoredüktif cerrahi için tüm adezyonların açılması gerekmektedir (**Resim 14a, b**). Adezyoliz sırasında ince bağırsaklarda serozal ya da tam kat yaralanma oluşabilir. Tam kat yaralanma olduğunda intestinal kontaminasyonun önlenmesi için mutlaka geçici ya da kalıcı olarak açıklık o anda kapatılmalıdır. Serozal yaralanmaların onarımı işaret sütürlü konarak ameliyat sonrasına ya da serozal yaralanma alanlarını da içerebilecek olası bir intestinal rezeksiyon gerekebilecek ise o aşamanın sonrasına bırakılabilir. Açılmayan adezyonların arasına kanser hücrelerinin saklanmış olabileceği akılda tutulmalıdır. Adezyon olan bölge açılmadığında ve burada sitoredüksiyon yapılmadığında intraperitoneal kemoterapiden beklenene fayda azalacaktır ve ince barsak obstrüksiyon riski artacaktır.



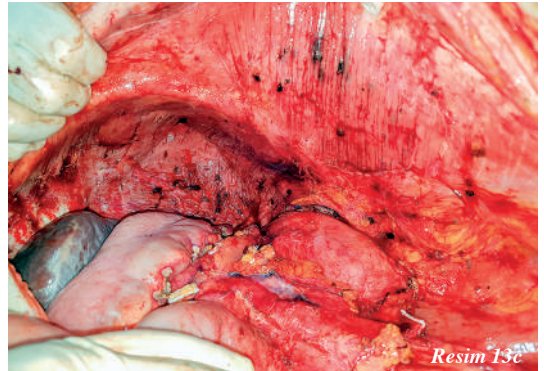
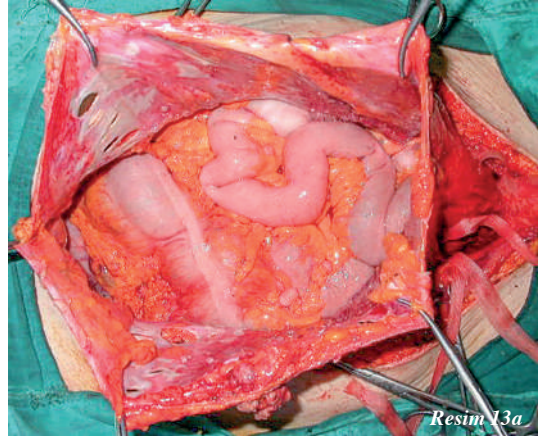
Resim 10. Pasif otomatik ekartasyon için Thompson retraktör sistemi (Thompson Surgical Instruments, ABD) sistemi kurulduktan sonraki görüntü.

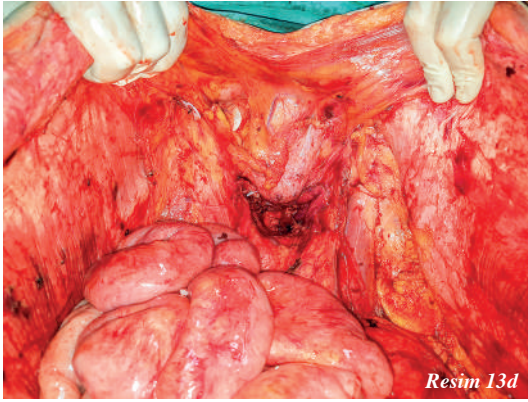


Resim 11. Müsinöz tümörlü bir hastada karın içerisinden boşaltılan bol miktarda müsin. Müsine bağlı karın distansiyonu olan hastalarda palyasyon amaçlı asit drenajı denemeleri çoğu zaman başarısız olmaktadır.

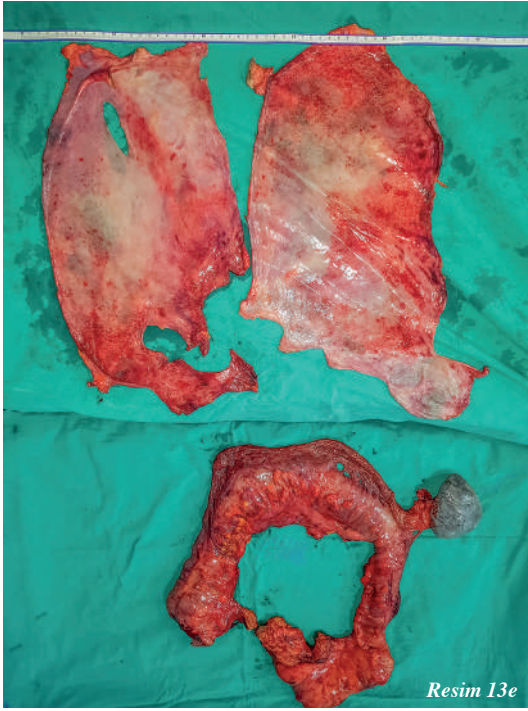


Resim 12. Peritoneal kanser indeksi.





Resim 13d



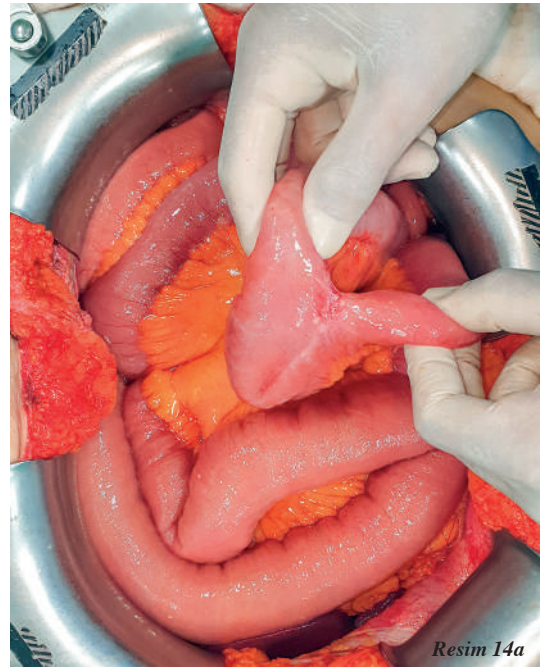
Resim 13e

Resim 13. a. Pelvik peritonektomi ile birlikte tüm kadrarlarda parietal peritonektomi, **b.** Sağ yan duvar parietal peritonektomisinin retroperitonda böbrek ve kolon üzeri peritona da ilerletildiği görülmekte, **c.** Sol üst kadranda ve yan duvar parietal peritonektomisi tamamlanmış, **d.** Bilateral alt kadranda ve pelviste visseral peritonektomi ile birlikte parietal peritonektomi tamamlanmış, **e.** Mezotelyoma hastasında en bloc kolektomi, omentektomi ve splenektomi ile birlikte bilateral yan duvar ve diyafragmatik peritonektomi.

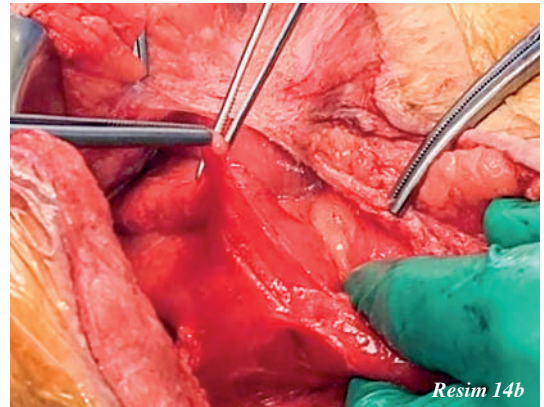
5. Primer Tümörün Çıkarılması:

Senkron peritoneal metastazları olan hastalarda adezyolizden sonra primer tümöre yönelerek (kolorektal kanser hastalarında kolorektal rezeksiyon, mide kanserlerinde mide rezeksiyonu, jinekolojik kanserlerde histerektomi ve salpingooferektomi gibi) ilgili

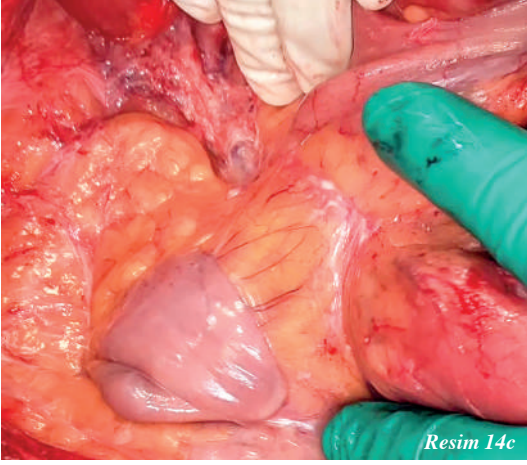
organın onkolojik cerrahi prensiplerle ilişkili periton ile en bloc çıkarılmasını tercih etmekteyiz (**Resim 15a-e**). Ameliyatın ilerleyişini çoğu zaman primer tümörün yerine göre planlıyoruz. Örneğin over kanserine bağlı peritoneal karsinomatozu olan bir hastada en bloc pelvik peritonektomi gerekli ise rektum rezeksiyonu, seçilmiş hastalarda parsiyel ya da total sistektomi bu aşamada yapmaktayız. Ya da mide kanserine bağlı peritoneal karsinomatozu olan bir hastada gastrektomi, omentektomi, bursektomi ve gerekirse kolon rezeksiyonu ve splenektomi bu aşamada yapıyoruz. Primer tümör çıktıktan sonra diğer bölgelerdeki hastalık üzerine yöneliyoruz.



Resim 14a



Resim 14b

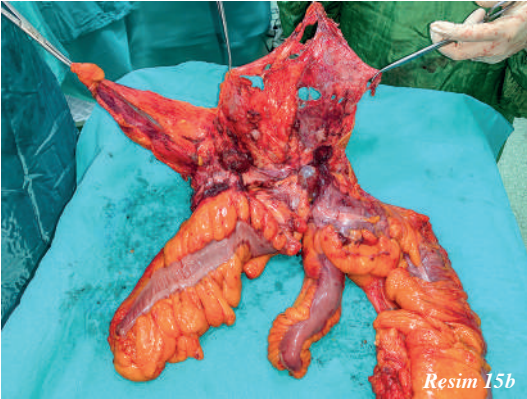


Resim 14c

Resim 14. a. İnce barsak adezyonu, **b.** İnce barsak adezyonları açıldığında görülen implant, **c.** İnce barsaklar arasında retroperitonda yerleşmiş çok sayıda implant.



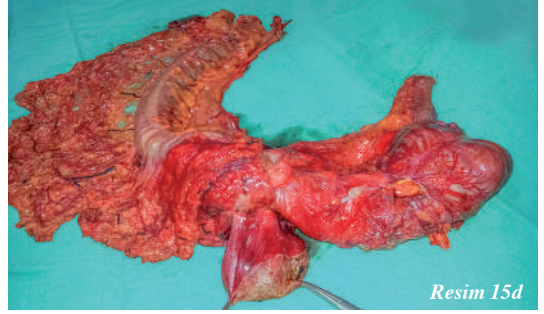
Resim 15a



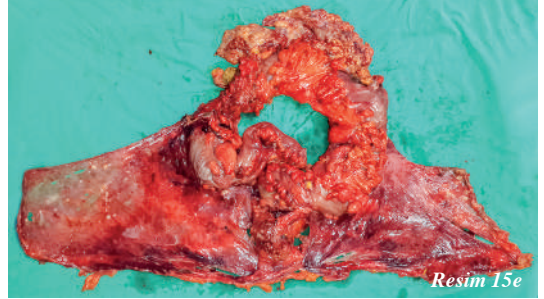
Resim 15b



Resim 15c



Resim 15d



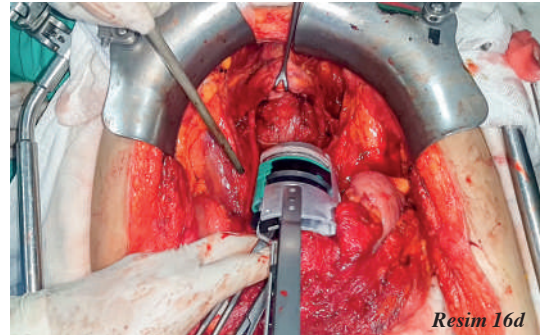
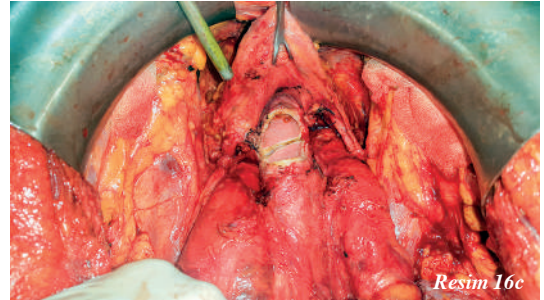
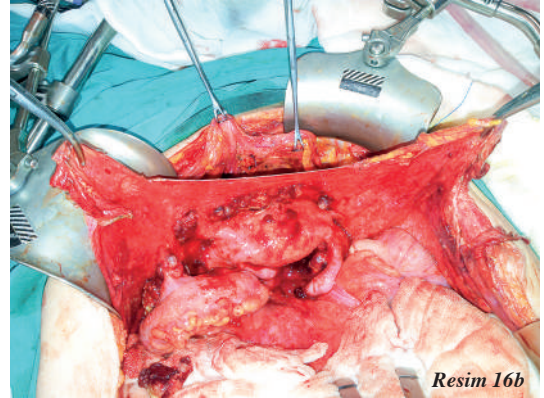
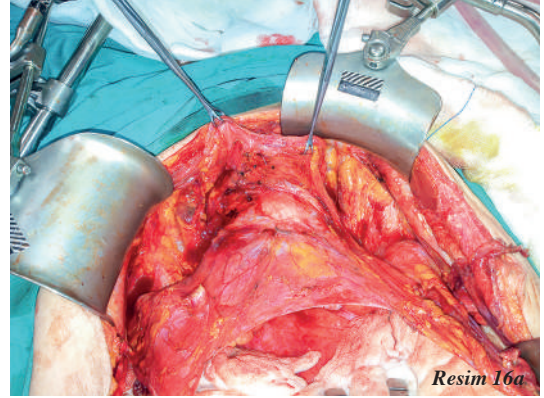
Resim 15e

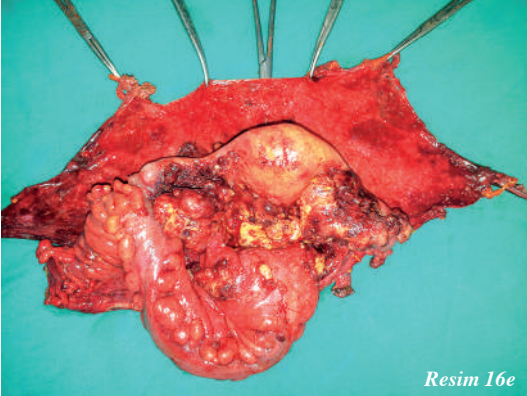
Resim 15. a. En bloc pelvik peritonektomi ile üst rektum rezeksiyonu, total kolektomi, terminal ileum rezeksiyonu, histerektomi, bilateral salpingooferektomi, splenektomi, omentektomi spesmeni, **b.** Çekuma invaze sigmoid kolon yerleşimli primer tümör rektosigmoid rezeksiyon, sağ hemikolektomi, pelvik peritonektomi spesmeni, **c.** Senkron sigmoid kolon tümörü (ileoçekal bölgeye invaze) ve anal fistül zemininde adenokarsinom nedeni ile en bloc total proktokolektomi, iskiorektal abdominoperineal rezeksiyon, histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, omentektomi ve daha önce diversiyon amaçlı tümörün distalinden açılmış (ileus hali nedeni ile acil cerrahi sırasında intraoperatif uygun değerlendirme yapılmamış) kolostomi hattının çıkarılması, **d.** Safra kesesine invaze hepatik fleksura tümörü için en bloc primer tümör rezeksiyonu, **e.** İleoçekal bölgeye ve bu bölgede retroperitoneal peritonea invaze sigmoid tümör nedeni ile en bloc sitoredüksiyon: Total kolektomi, omentektomi, bilateral yan duvar ve pelvik peritonektomi spesmeni.

6. Pelvik Peritonektomi:

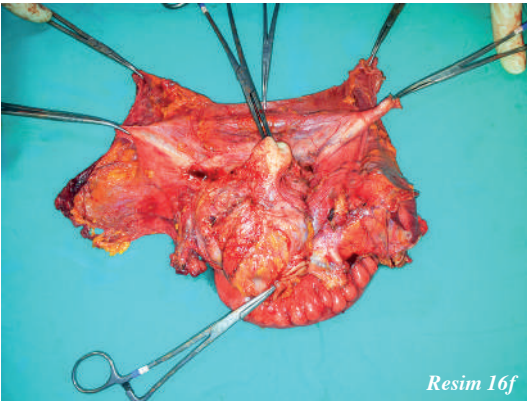
Primer hastalık pelviste olmasa da peritoneal sıvı fiziolojisi ve insana özgü anatomik özellikler, yer çekimi etkisi göz önüne alındığında pelvik peritonda tutulum görülmesi şaşırtıcı değildir⁽¹¹⁾. Pelvik peritonektomi yaparken önce anteriorda karın duvarı parietal peritonundan başlayarak mesane üzeri visseral periton (**Resim 16a**), bilateral karın duvarı parietal peritonu, psoas kası ve iliak damarların üzerinden promontoryuma ulaşarak rektosigmoid kolon üzeri visseral peritonu (**Resim 16b**)’da çıkaracak şekilde ilerleyen bir peritonektomi yapılabilir. Ön tarafta önce vajen bölünür (**Resim 16c**) ardından posteriorda rektum stapler yardımı ile bölünür (**Resim 16d**). Bu şekilde tamamlanan en bloc pelvik peritonektomi ile hastada pelviste herhangi bir gözle görülen odak kalmadan sitoredüksiyon tamamlanır (**Resim 16e-g**). Ancak bu bölgede özellikle üst rektumun anteriorunda bazı hastalarda periton barsak duvarından ayrılmaz ve buradaki tutulum nedeni ile rektum rezeksiyonu yapılması gerekebilir. Rektumun anteriorunda tutulum olup peritonun ayrılabilirdiği olgularda ise “peritoneal stripping” (soyma) ile promontoryumdan başlayarak retroperitondan rektumun her iki yanından rektumun ön yüzündeki peritonu soyarak refleksiyonun üzerine doğru olabildiğinde ilerlemek daha fazla rektum korumamızı (distalde daha uzun bir rektum bırakmamızı) sağlayacaktır (**Resim 17**). Rektosigmoid tümör dışı nedenlerle pelvik sitoredüksiyon yapılan hastalarda olası bir rezeksiyon sonrası anastomoz yapıldığında bu bölgedeki beslenmeyi korumak için inferior mezenterik arter ve ven kökten bağlanmadan rektosigmoid mezenter içerisine girilerek superior rektal damarlar da korunarak izole sigmoidal dallar bağlanıp bir rezeksiyon ve ardından anastomoz yapılabilir (**Resim 18a, b, 19a-d**). Bu da postoperatif dönemde “low anterior rezeksiyon sendromu” (LARS) gelişim riskini azaltabilecektir. Özellikle histerektomi ile birlikte pelvik peritonektomi yapılacaksa pelviste en bloc sitoredüksiyon yapılmalıdır. Pelviste yaygın bir hastalığı olan hastada abdominal histerektomi ve salpingooferektomi yapıp vajen cuff sütür ile kapatılıp uterin damarlar sütür konularak bağlandıktan sonra pelvisin temizlenmesi şeklinde bir rezeksiyon yapıp vajen cuff ile mesane ve rektum üzeri peritonun birlikte kapatıldığında bu bölgedeki hastalık vajen cuff sütürleri arasında hapsolür; benzer şekilde pelvik yan duvardan gelen uterin vasküler yapıların sütür ile kontrol edilmesi sırasında hastalıklı peritonun da bu sütür hattında kaldacaktır. Pelviste sitoredüksiyon sırasında organ ve yapıların ayrı ayrı çıkarılması sitoredüktif cerrahi mantığına aykırıdır; bu şekilde bir ame-

liyat sonrası pelviste tedavisi zor (pelvik yan duvar ya da mesane tabanında tutulumla gibi) nükslerin görülme olasılığı çok yüksek olacaktır. Pelvik peritonun tutulu olduğu hastalarda organların tek tek çıkarılması yerine ekstraperitoneal yaklaşımla uterin vasküler yapılar.

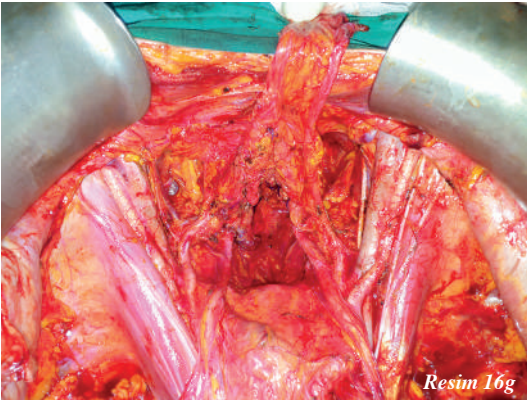




Resim 16e



Resim 16f

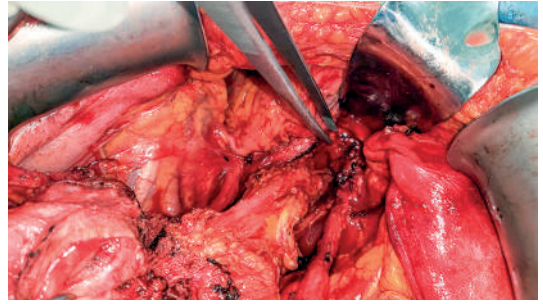


Resim 16g

Resim 16. a. Bilateral yan duvarlardan başlatılan parietal peritonektomi pelviste mesane üzeri visseral peritone ile birlikte histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapıldığı görülmektedir; bu tarafta hastada kalan herhangi bir tümör görülmemiştir; **b.** Çıkacak tarafta ise en bloc rektosigmoid rezeksiyon ile birlikte histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapıldığı görülmektedir; **c.** Vajenin bölünmesi, **d.** Rektumun kavisi kesici stapler ile bölünmesi, **e.** Sepesmen çıktıktan sonra anteriordan görünüm, **f.** Posterior görünüm, **g.** En bloc rezeksiyon tamamlandıktan sonra pelvisin görünümü.

bölünüp vajen cuff ve rektumun peritoneal refleksiyonun altında bölünmesi ve en bloc bir rezeksiyon ile Douglas peritonunun çıkarılması sitoredüktif cerrahi yaklaşımının mantığına uygun bir ameliyattır (**Resim**

20). Peritoneal karsinomatozlu bir hastayı tedavi etmeye niyetlenen meslektaşlarımıza bu konuda eğitim olarak pelvik peritonektomi tekniklerini geliştirip en bloc sitoredüksiyon yapmalarını öneririm. Pelvik peritonektomi sırasında üreter yaralanması riskini azaltmak için üreter kateteri takılması ya da ameliyatın belirli aşamalarında ICG uygulanması rutin olmamakla birlikte gereksinime göre değerlendirilip yapılabilir. Daha önce histerektomisi olan kadın hastalarda rektovezikal bölgede bir tutulumun mesane tabanına ve rektuma invaze bir hastalık şeklinde karşımıza çıkabileceği ve total pelvik ekzenterasyon ameliyatı yapılması gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

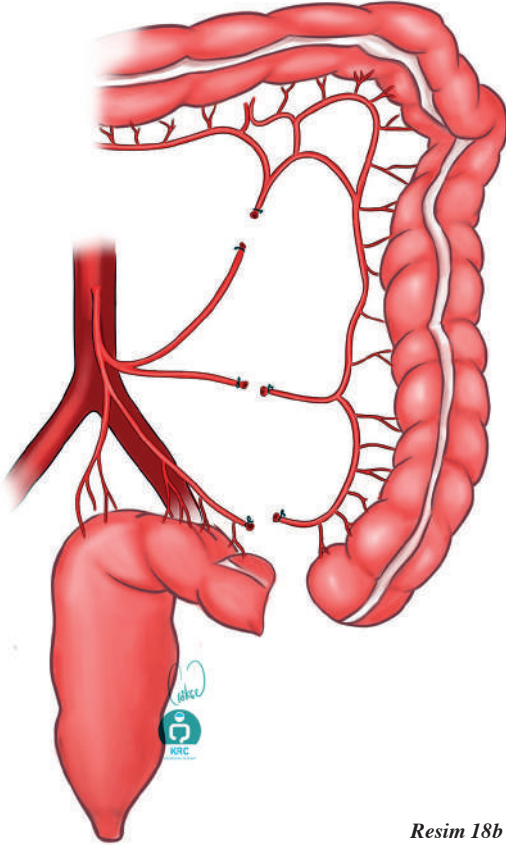
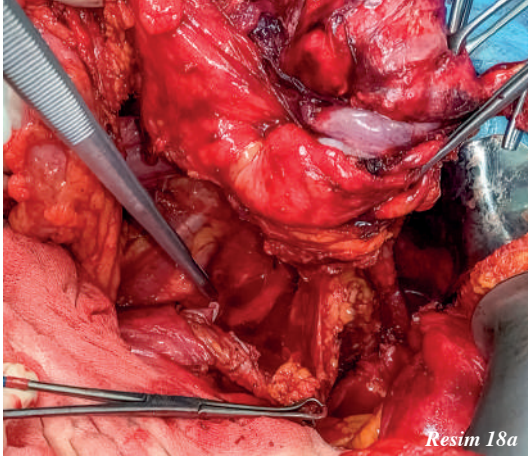


Resim 17. Rektum üzeri peritoneal stripping yapılarak üst rektumun korunduğu görülmektedir.

7. Sol Üst Kadran Peritonektomisi:

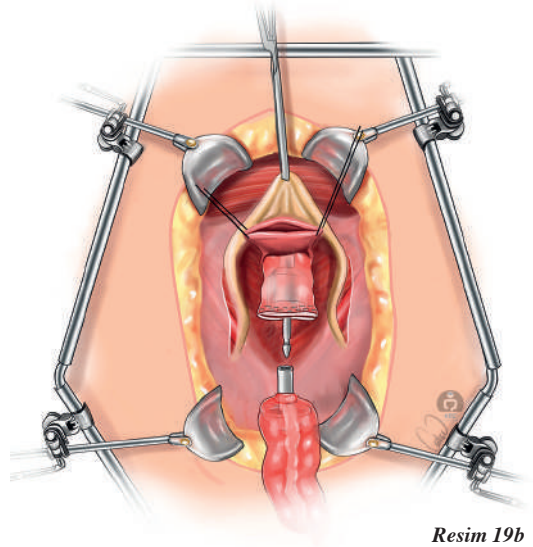
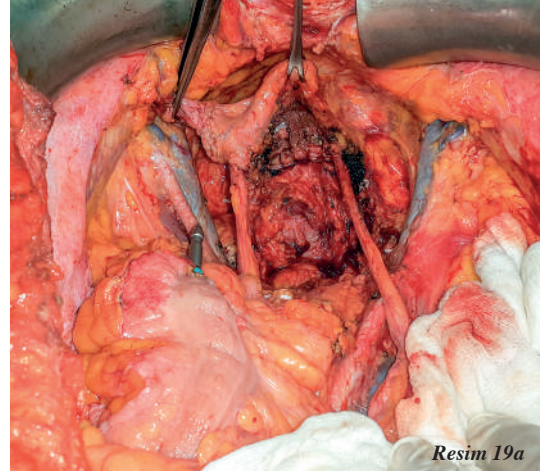
Anteriordan rektus kılıfının altından peritonu sıyırma ile başlayıp diyaframa ulaşmaktayız. Diyafragmatik peritonektomi yaparken topuz uçlu elektrokoteri yüksek watt kesme enerjisi ile kullanılmaktadır. Periton ile diyafram arasındaki damarları ise koagülasyon ile yakmaktayız. Damarların koagüle edilmeden kesilmesi çekilerek kas içine kaçmalarına ve gereksiz kanamaya neden olabilecektir. Yine bu bölgede peritonu penetre ederek diyafram kasını invaze eden implantlar ya da diyaframın tendinöz kısmında implantlar nedeni ile parsiyel diyafragma rezeksiyonu gereksinimi olabilecektir. Bazı hastalarda dalak üzeri peritonea ya da hiler bölgede tutulum izlenebilmektedir; bu hastalarda geride hastalık bırakmamak için splenektomi hatta pankreas distalinde tutulum var ise distal pankreatektomi yapmamız gerekebilmektedir (**Resim 21**). Sol üst kadran peritonektomisi sırasında Trietz ligamanı bölgesinde ince barsak üzerinde tutulum olup olmadığına bakmamız gerekir; bu bölge hastalığın saklanıp gözden kaçabileceği yerlerden birisidir. Trietz ligamanı üzerindeki geride bırakılan hastalık progresse olarak maalesef erken ince barsak obstrüksiyonu bulgularına neden olabilecektir. Sol üst kadran peritonektomisi sırasında gastrosplenik ve gastrokolik omentumun ve omentum

minusun çıkarılması gerekebilmektedir. Omentektomi yaparken gastroepiploik damar dallarının güvenli bir şekilde bölünmesine dikkat edilmelidir (bağlama, klip ya da ligasyon cihazı kullanılabilir). Postoperatif sık görülebilen mide atonisi durumunda mide distansiyonu bu damarların kanamasına neden olabilir (**Resim 22a-c**).

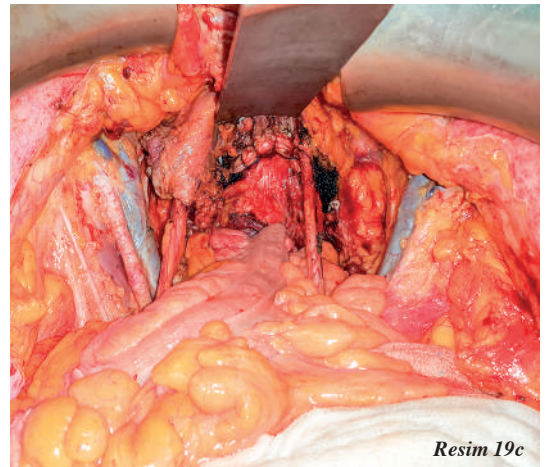


Resim 18b

Resim 18. Superior rektal damar korunarak izole sigmoidal damarların klip ile bölündüğünü görmekteyiz, **a.** Resim, **b.** Çizim.



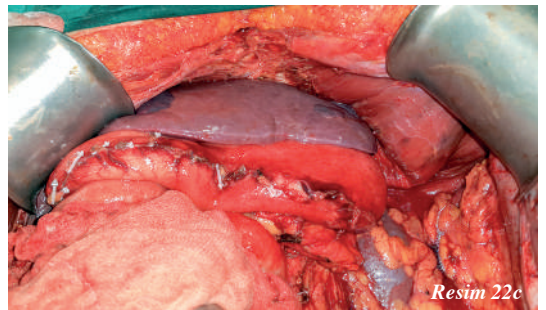
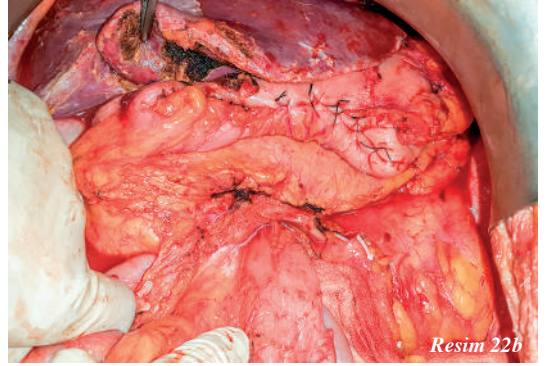
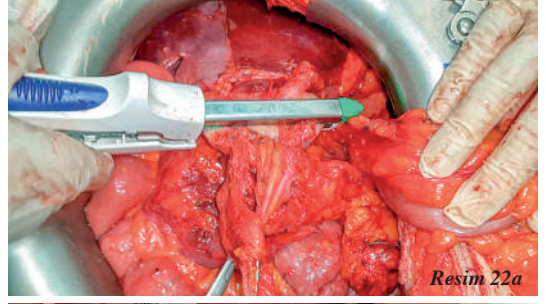
Resim 19b



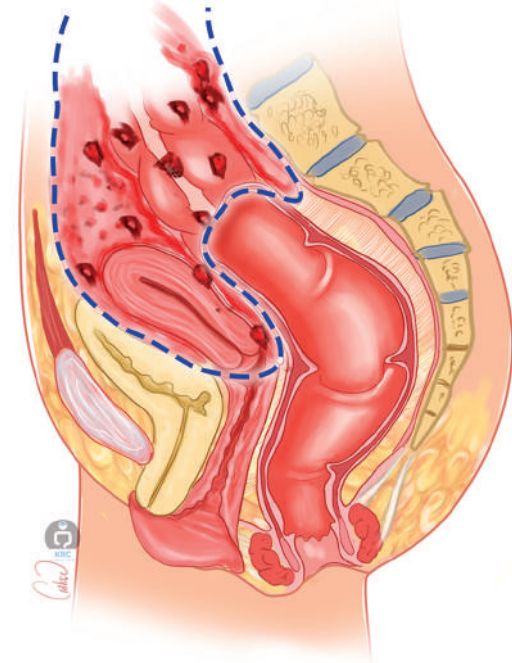
Resim 19c



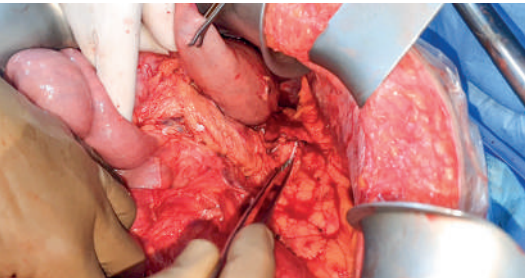
Resim 19. a. Kolorektal anastomoz hazırlık. Rektum kapatıcı stapler ile bölünmüş, inen kolon distaline dairesel staplerin anvili yerleştirilmiş, **b.** Şematik çizimde anastomoz hazırlık görülmekte, **c.** Uç-uç kolorektal anastomoz tamamlanmış - anterioriordan görünüm, **d.** Uç-uç kolorektal anastomoz tamamlanmış - sağ lateralden görünüm.



Resim 22. a. Mide büyük kurvaturuna ve transvers kolona invaze implant için düz kapatıcı kesici stapler kullanılarak mide duvar rezeksiyonu yapılması, **b.** mide duvarına destekleyici serozal sütürler konmuş, **c.** Omentektomi sonrası mide büyük kurvatur damarlarının klip ile kontrol edilmesi.



Resim 20. Şematik olarak en bloc pelvik peritonektomide çıkacak organ ve yapılar ve rezeksiyon planı görülmektedir.

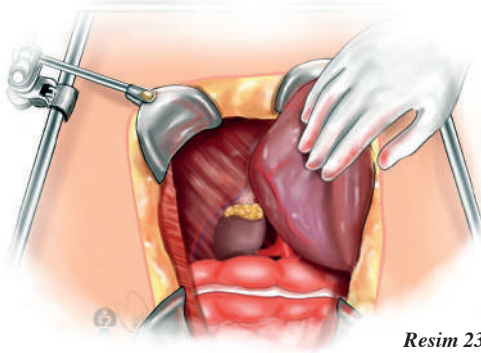


Resim 21. Sol üst kadrant peritonektomisi. Kolon rezeksiyonu ve splenektomi ile birlikte distal pankreatektomi.

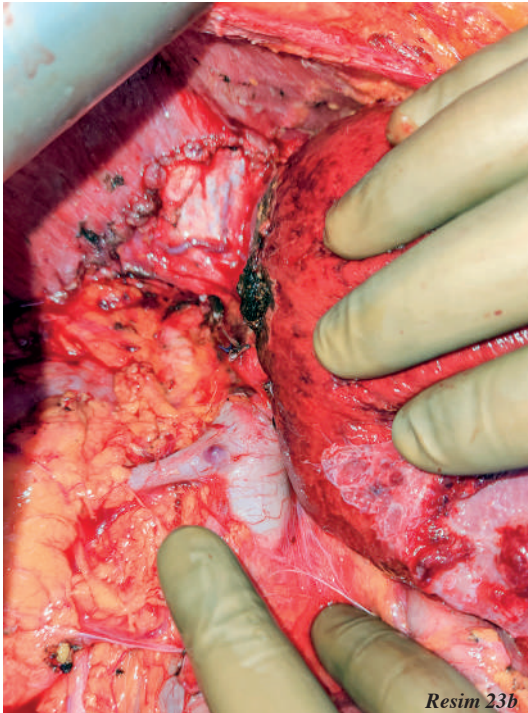
8. Sağ Üst Kadrant Peritonektomisi:

Bu bölgede etkin bir peritonektomi yapmak için önce sağ karaciğer mobilize edilmeli. Vena cava görülmüncüye dek sağ lob mobilizasyonu ileletilmeli (**Resim 23a, b**). Ardından sol tarafta olduğu gibi önce anterior rektus kılıfından periton sıyrılarak diyafragma üzerine ulaşılmalı ve diyafragmatik peritonektomi tamamlanmalıdır (**Resim 23c-e**). Bu bölgede diyafragmatik parietal peritonektomi karaciğer üzeri visseral peritonektomi - Glissonektomi ile devam edebilir. Diyafragmatik peritonektomi sırasında diyafragmada açılmalar oluyorsa, geniş bir diyafragmatik peritonektomi yapıldıysa ya da diyafragma rezeksiyonu (**Resim 24a-c**) yapıldıysa bu hastalarda toraks tüpü takılarak kapalı sualtı dre-

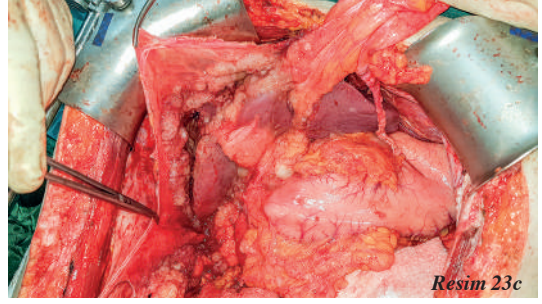
najı uygulanmasını tercih ediyoruz; özellikle HİPEK uygulanan hastalarda HİPEK sırasında artan abdominal basınç ile toraks boşluğuna transdiyafragmatik sıvı geçişi olabilmekte ve drene edilmediğinde de postoperatif atelektazi ile sonuçlanabilmektedir. Diyafragmada açılmaları olduğunda ya da rezeksiyon yapıldığında diyaframın kapatılması HİPEK sonrasına da bırakılabilir (**Resim 25a, d**). HİPEK sırasında basınç artışı diyafragma onarımını olumsuz etkileyebilir. Bu hastalarda plevra içinde olası tutulum için de intratorasik kemoterapi “hyperthermic intrathoracic chemotherapy” (HITHOC) uygulanmış olacaktır.



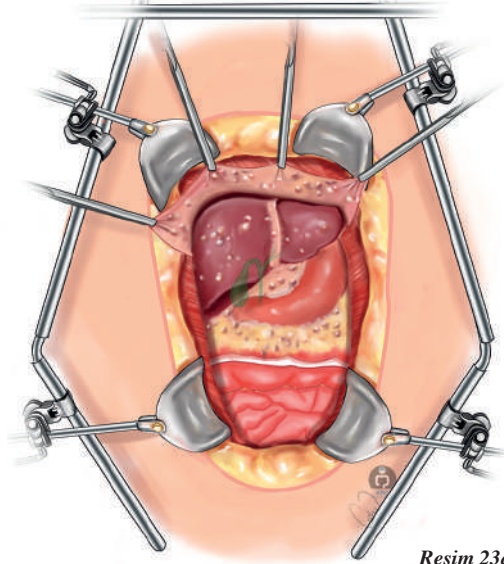
Resim 23a



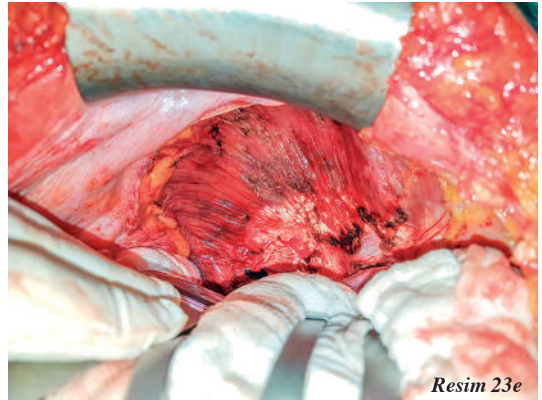
Resim 23b



Resim 23c

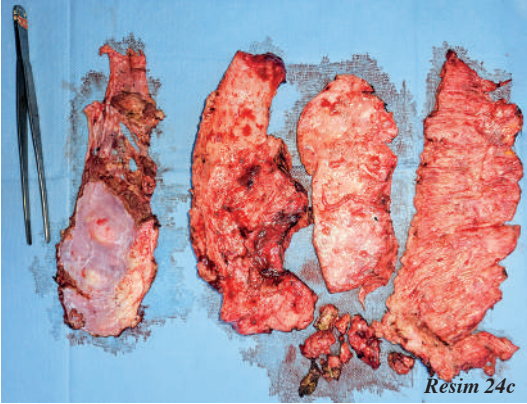
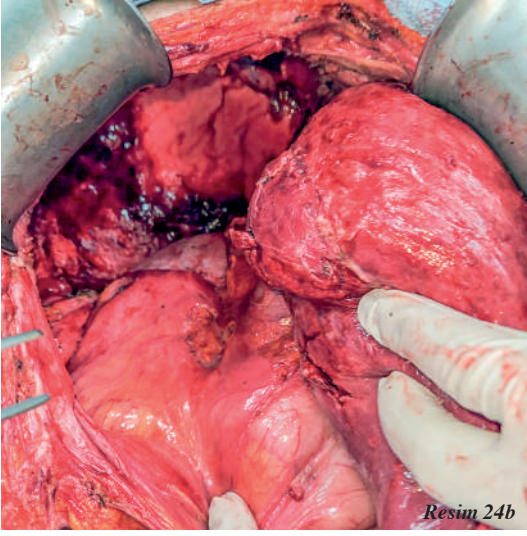
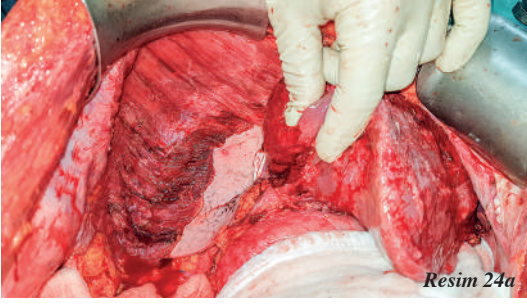


Resim 23d



Resim 23e

Resim 23. a. Karaciğer sağ lob mobilizasyonu şematik görünüm, **b.** Sağ lob mobilize edildiğinde vena cava inferior ve sağ renal ven görülmekte, **c.** Sağ üst kadranda diyafragmatik peritonektomisi, **d.** Şematik görünüm, **e.** Sağ taraf diyafragmatik peritonektominin tamamlanmış hali.

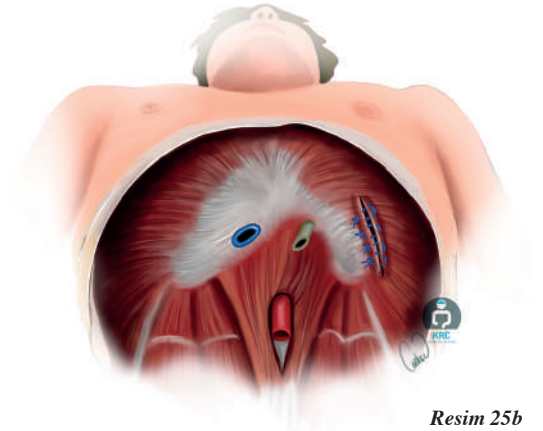
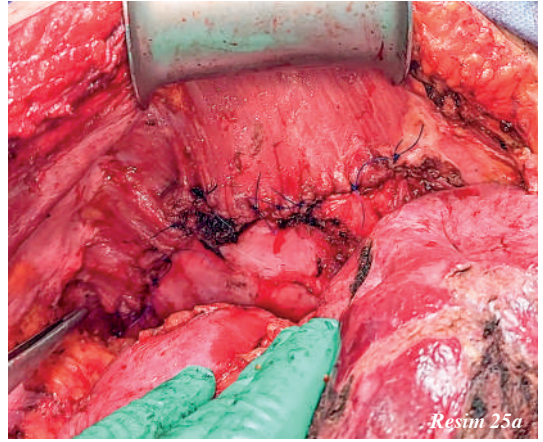


Resim 24. a. Sağ parsiyel diyafragma rezeksiyonu, **b.** Sağ total diyafragma rezeksiyonu, **c.** Bilateral diyafragmatik peritonektomi ve diyafragma rezeksiyonu spesmeni.

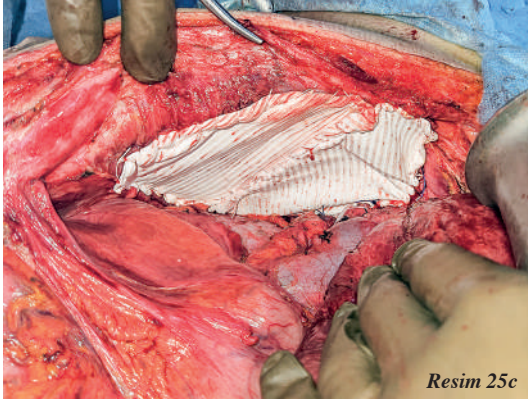
9. Perihepatik Sitoredüksiyon:

Etkin bir perihepatik sitoredüksiyon yapılması için karaciğerin mobilize edilmesi gerekir. Falsiform ligaman anatomik olarak karaciğerin sol lobunu segment 4 ve sol lateral segment olarak ayırmakta ve buradan anterior karın duvarına ilerlemektedir ve üzerinde peritoneal hastalık bulunma ihtimali yüksektir (**Resim 26a**). Ligamanın geçtiği umbilikal fissür üzerinde bazı hasta-

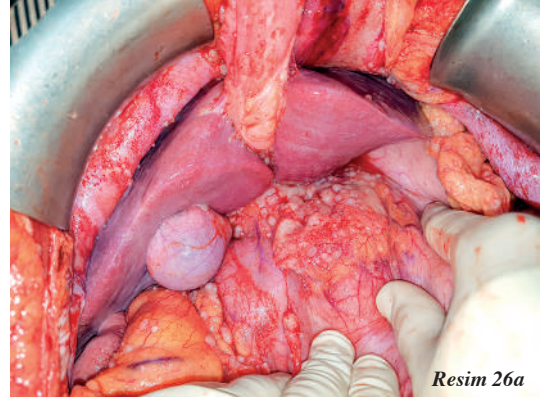
larda hiç karaciğer dokusu yer almazken bazı hastalarda “hepatic bridge” olarak tanımlanan bir köprü şeklinde karaciğer parankimi yer alır. Bu bölge implantların gizlenebileceği peritoneal bir tüneldir⁽¹²⁾. Eğer falsiform ligaman üzerinde karaciğer dokusu var ise bölünerek umbilikal ligaman tamamen açığa çıkarılmalı ve falsiform ligaman rezeksiyonu ileletilmelidir (**Resim 26b**). Karaciğer üzeri visseral periton - Glisson kapsülü üzerinde yerleşen implantlar parsiyel ya da total Glissonektomi ile birlikte çıkarılabilir (**Resim 27a, b**). Bazı hastalarda kapsülü geçerek karaciğer parankimine invaze olan implantlar da görmekteyiz. Bu lezyonlar irregüler metastazektomi(ler) şeklinde çıkarılabilir (**Resim 27c, d**). Seçilmiş hastalarda (sınırlı peritoneal hastalık) oligometastatik karaciğer tutulumu için rezeksiyon da yapılabilmektedir. Safra kesesi üzerinde implant varlığında kolesistektomi eklenir (**Resim 28**). Ayrıca karaciğer hilusu bölgesinde de peritoneal tutulum olabilmektedir. Özellikle hilusun altında bursa omentalis uzanan epiploik foramenin de periton ile örtülü bir tünel olduğu unutulmamalı ve eksplorasyona mutlaka dahil edilmeli ve tutulum var ise sitoredüksiyon buraya da genişletilmelidir (**Resim 29a, b, 30a-c**).



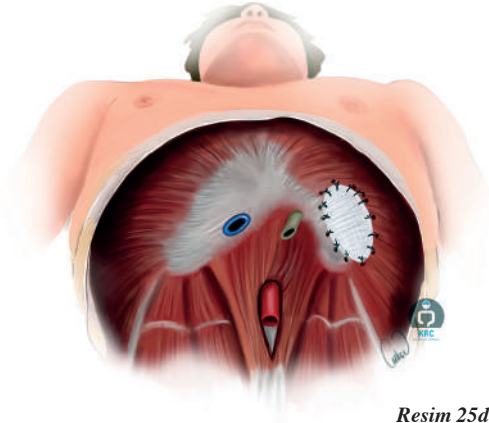
Resim 25b



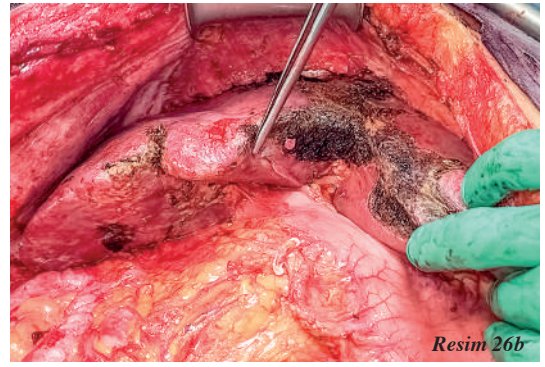
Resim 25c



Resim 26a



Resim 25d



Resim 26b

Resim 26. a. Perihepatik bölgede yaygın hastalıkla birlikte falsiform ligaman üzerinde tutulum görülmekte, **b.** “Hepatic bridge” açılarak falsiform ligaman çıkarılmış.

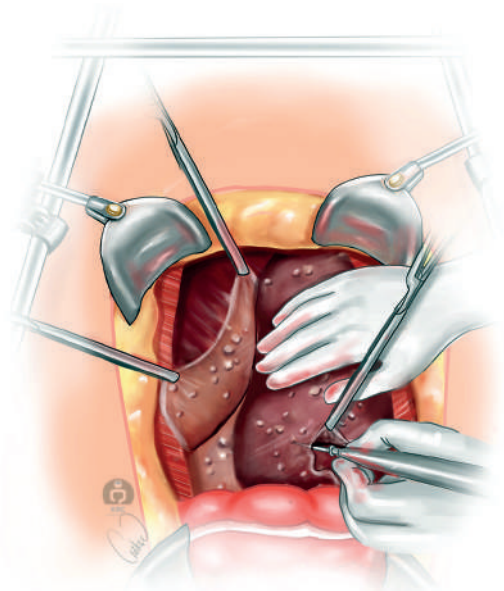
Resim 25. a. Diyafragmanın primer kapatılması, **b.** Şematik görünüm, **c.** Diyafragmanın greft ile kapatılması, **d.** Şematik görünüm.

10. Perigastrik Sitoredüksiyon:

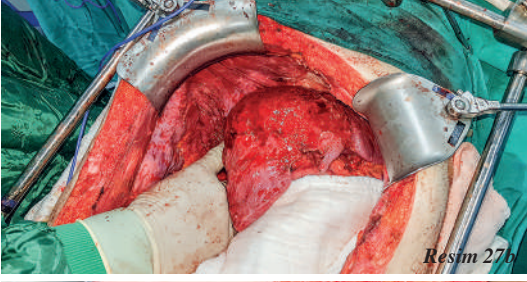
Bu bölgede genellikle suprakolik omentum majus, omentum minus ve bursa omentalis tutulumu nedeni ile sitoredüksiyon yapmaktayız. Özellikle pilor bölgesinde vagal sinirlerin de çıkarılmasını gerektirebilecek bir sitoredüksiyon gastrik atoniye neden olabileceği için pasaj amaçlı gastroenterostomi eklenmesi düşünülmelidir. Ayrıca omentum yerleşimli implantların mide duvarına invazyonu için mide wedge rezeksiyonu ya da parsiyel gastrektomi yapılması gerekebilmektedir.

11. Kolektomi ve Omentektomi:

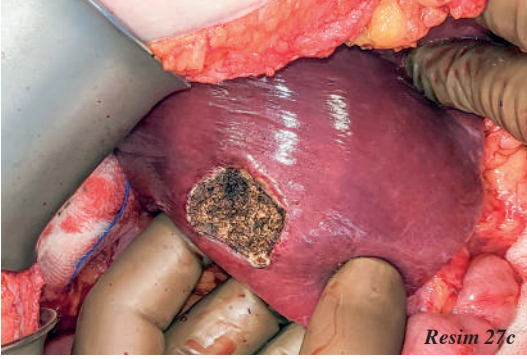
Primer tümör kolon yerleşimli olmasa bile kolon serozasındaki implantlar için segmenter ya da total kolektomi yapılması gerekebilir. Sıklıkla omentektomi ile birlikte yapılmaktadır. Kolon serozasında tutulum olmadan mezenterinde tutulum olduğunda vasküler ark korunarak mezenterik peritonektomi yapılabilir (**Resim 31a, b**).



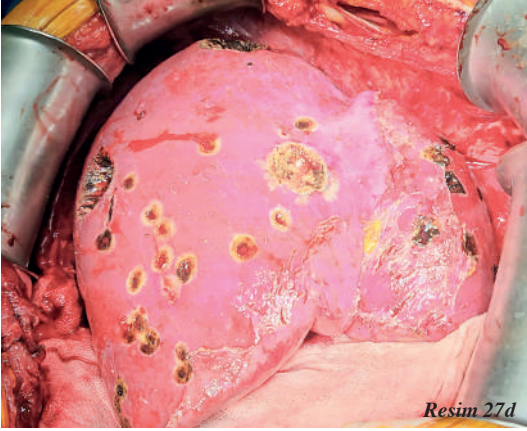
Resim 27a



Resim 27b



Resim 27c

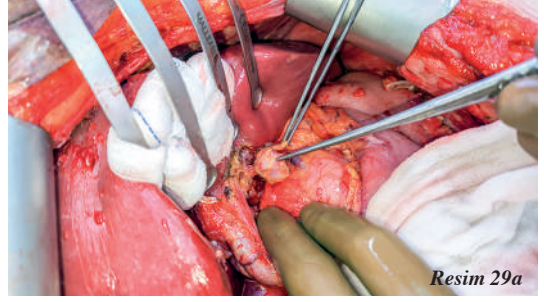


Resim 27d

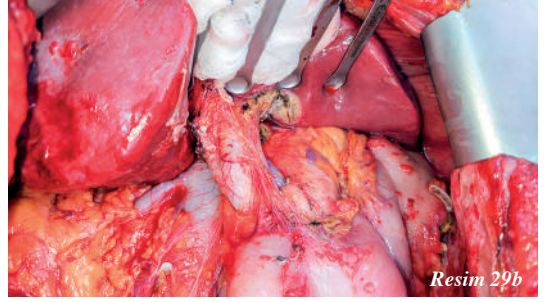
Resim 27. a. Glissonektomi şematik görünüm, **b.** Glissonektomi tamamlandıktan sonraki görünüm, **c.** Karaciğer parankimi invaze etmiş peritoneal implantın metastazektomi şeklinde çıkartılması, **d.** Karaciğer üzeri çok sayıda implantın çıkartılması.



Resim 28. Safra kesesi tutulumu.

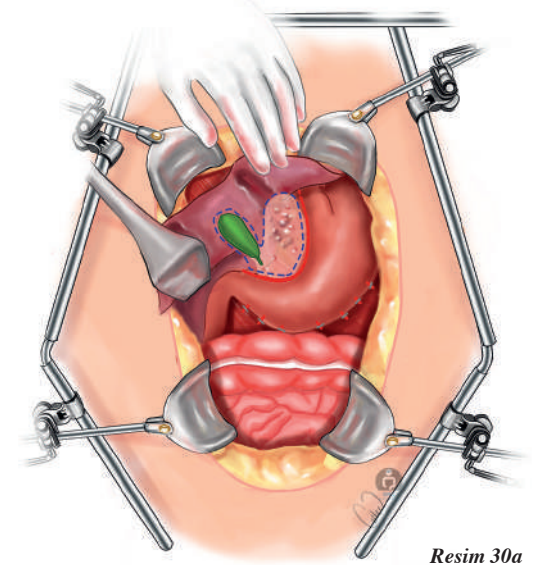


Resim 29a

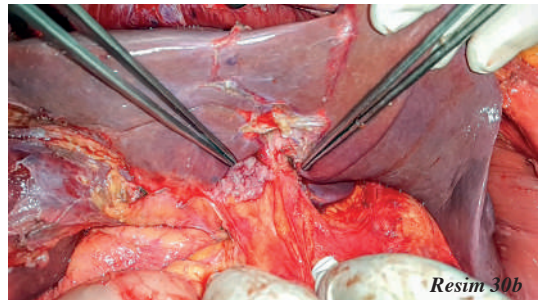


Resim 29b

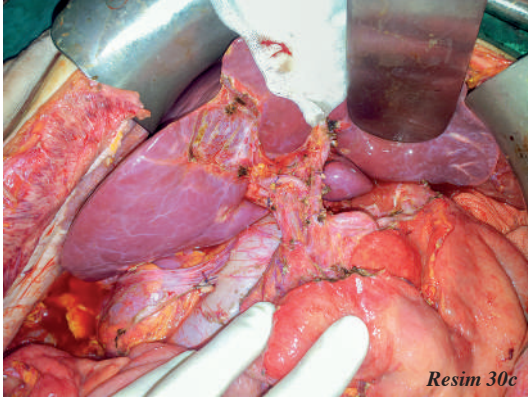
Resim 29. a. Hepatik hilus yerleşimli implant, **b.** Çıkarıldıktan sonraki görüntü.



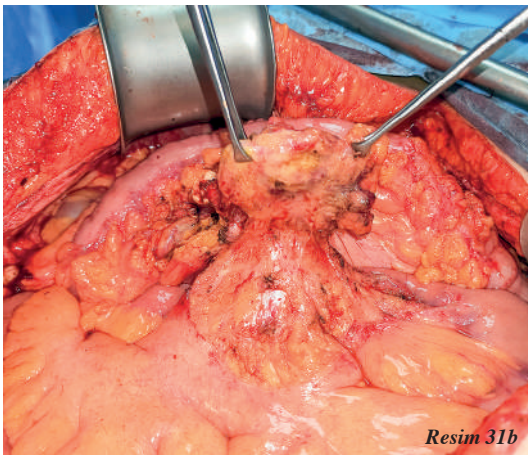
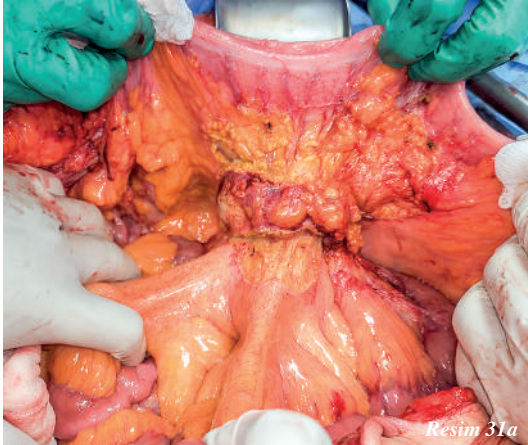
Resim 30a



Resim 30b



Resim 30. a. Hepatik hilus bölgesi peritonektomi, b. Pedikül üzeri peritondaki implantlar, c. Pedikül bölgesi peritonektomi sonrası görünüm.

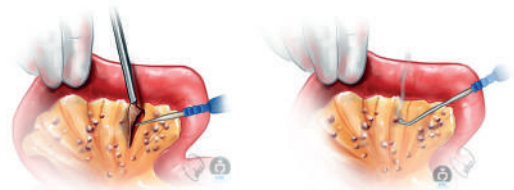


Resim 31. a. Kolon mezenteri yerleşimli implant, b. Vasküler ark korunarak mezenterden implantın çıkarılması.

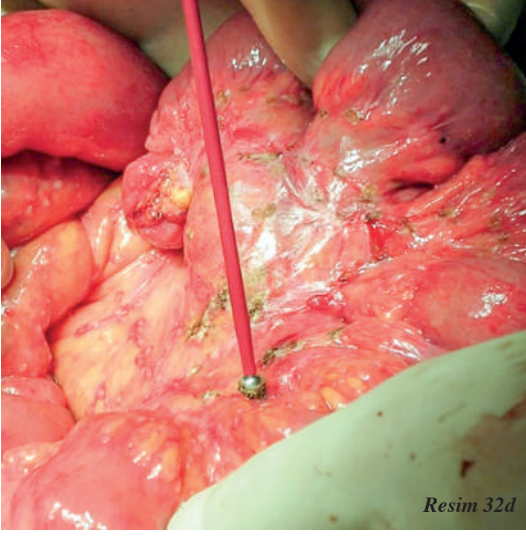
12. İnce Bağırsaklar Üzeri Sitoredüksiyon:

İnce bağırsaklarda tutulum serozal, mezoserozal bileşke ve mezenterik olabileceği gibi sıklıkla bunların

kombinasyonu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Mezenterik tutulum olduğunda her iki tarafta da periton yaprağı soyulabilir, nodüller tek tek eksize edilebilir, yakılabilir (**Resim 32a-h**) ya da periton altına serum fizyolojik enjeksiyonu yapılarak hidrodiseksiyondan faydalanılarak mezenterik peritonektomi yapılabilir (**Resim 33a, b**). Seroza tutulumu olduğunda tutulumun şekline göre tek tek nodül eksizyonu ve primer onarım (**Resim 34a**), “side” stapler ile eksizyon (**Resim 34b**), rezeksiyon-anastomoz (**Resim 34c**) yapılabilir. İnce bağırsaklarda en problemlili tutulum şekli mezoserozal bileşkedeki tutulumdur; bu bölgede barsak duvarına zarar vermeden nodül eksizyonu çoğu zaman olası değildir ve bağırsak rezeksiyonu yapılması gerekebilir. Yaygın ince bağırsak tutulumu tam sitoredüksiyon yapılmasına imkân vermeyen en önemli nedenlerdendir.



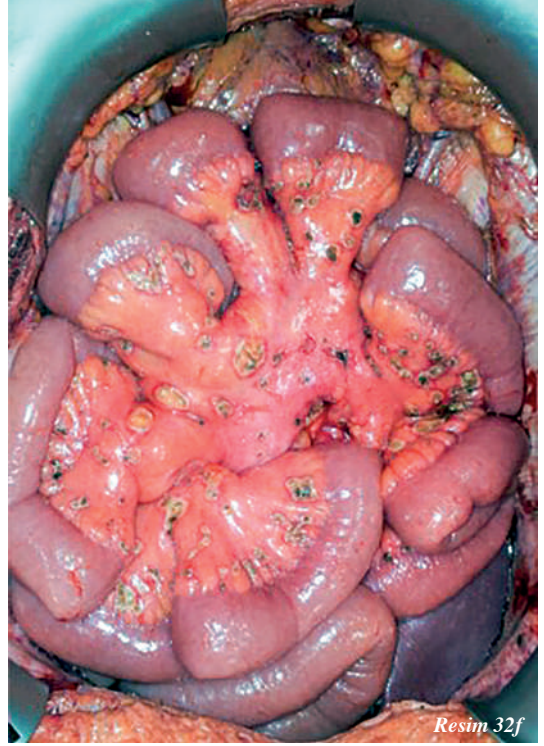
Resim 32c



Resim 32d



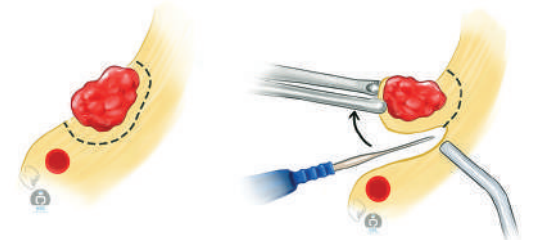
Resim 32e



Resim 32f

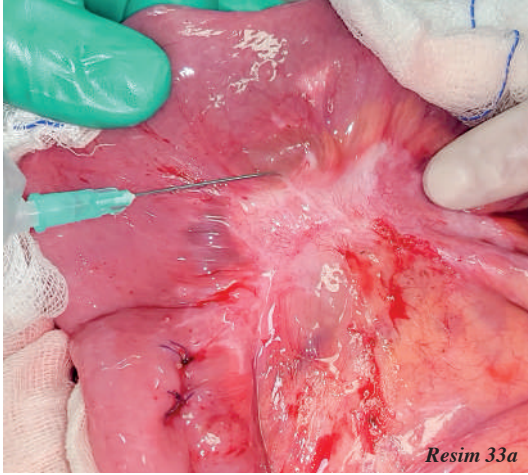


Resim 32g

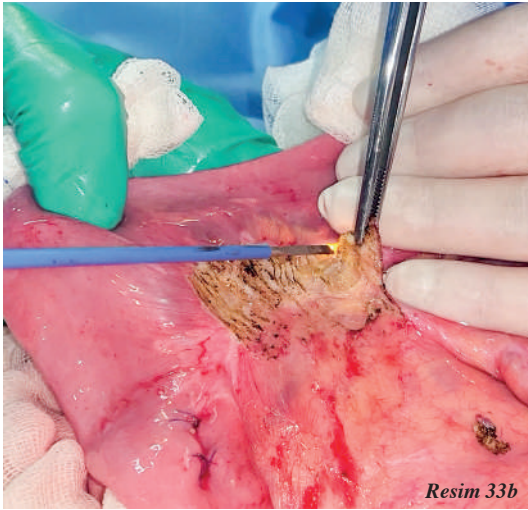


Resim 32h

Resim 32. a. İnce barsak mezenteri yerleşimli implant, **b.** İnce barsak mezenteri yerleşimli çok sayıda büyük implantlar, **c.** İnce barsak mezenteri yerleşimli implantların çıkarılması, **d.** Topuz uçlu koter ile yakma, **e.** İnce barsak mezenterinde yaygın nodüller, **f.** Nodüllerin eksizyonu ve koterizasyonu, **g.** Eksize edilmiş nodüller, **h.** Şematik olarak mezenterik nodüllerin eksizyonu.

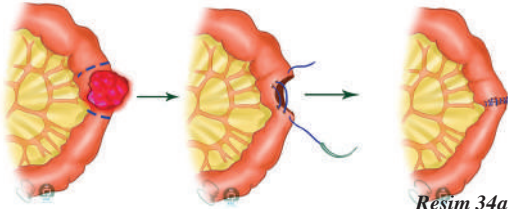


Resim 33a

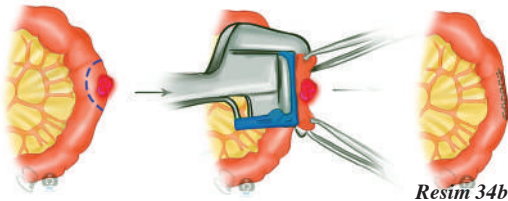


Resim 33b

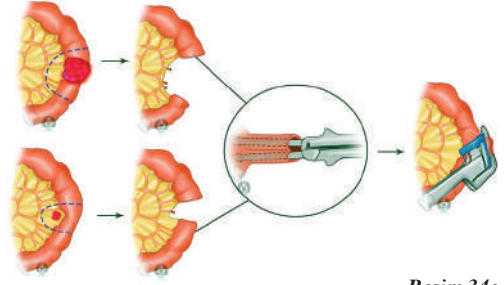
Resim 33. İnce barsak mezenterinde hidrodiseksiyon **a.** Peritonun altına hidroksietil nişasta ve sodyum klorür enjeksiyonu, **b.** Hidrodiseksiyon ile mezenterik peritonektomi.



Resim 34a



Resim 34b



Resim 34c

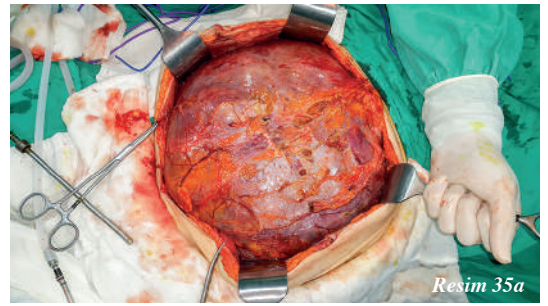
Resim 34. İnce barsak serozası tutulumu, **a.** Nodül eksizyonu ve primer onarım, **b.** Side stapler ile nodül eksizyonu, **c.** Rezeksiyon ve anastomoz.

13. Ekstraperitoneal Peritonektomi:

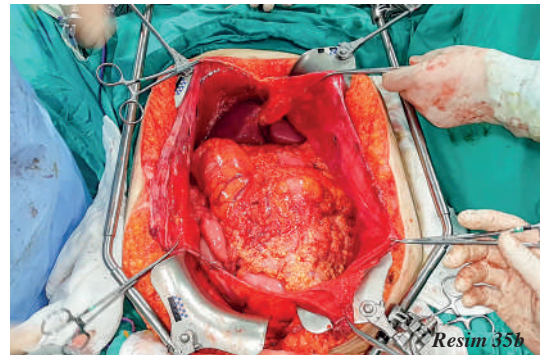
Özellikle total peritonektomi planlanan hastalarda ekstraperitoneal parietal peritonektomi ile ameliyata başlayıp, kolon segmentlerin vasküler ligasyonlarını, uterin damarları ve bağlarını ekstraperitoneal alandan bağlayıp visseral peritonektomiye devam edilerek en blok bir sitoredüksiyon sağlanabilmektedir (**Resim 35a-d**).

14. Pelvik Ekzenterasyon ve Üriner Sistem Rezeksiyonları:

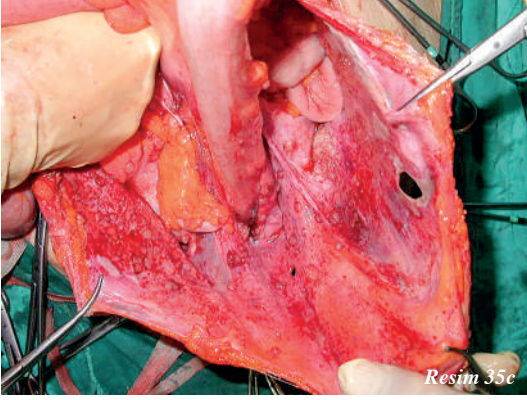
Seçilmiş hastalarda (sınırlı peritoneal hastalık, uzak organ metastazı olmaması) pelviste yaygın tutulum nedeni ile total pelvik ekzenterasyon yapılabilmektedir⁽¹³⁾. Bizim kendi 17 hastalık deneyimimizde sitoredüktif cerrahi ile birlikte total pelvik ekzenterasyon ameliyatı



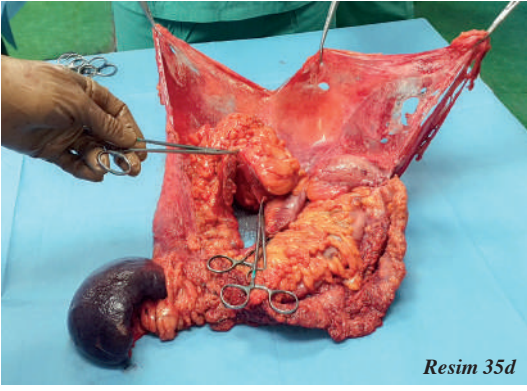
Resim 35a



Resim 35b



Resim 35c



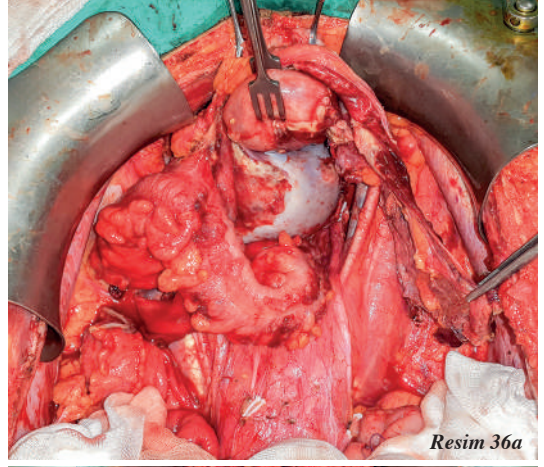
Resim 35d

Resim 35. a. Periton açılmadan parietal peritonectomi yapılması, **b.** Parietal peritonectomiden sonra batına girilmesi, **c.** Pelvik peritonectomi, **d.** En bloc ekstraperitoneal peritonectomi yöntemi ile parietal peritonectomi, pelvik peritonectomi, total kolektomi, omentektomi, splenektominin tamamlanmış hali.

yaptığımızda önemli bir morbidite ile karşılaşmadık. Daha çok pelvik periton ile sınırlı hastalığı olan, peritoneal yayılımı düşük olan ve ince barsak tutulumu olmayan hastalarda bu ameliyatı yapmayı tercih ettik (**Resim 36a-e**). Tek taraflı üreter tutulduğunda üreter rezeksiyonu sonrası uç-uca anastomoz, Boari flep ile rekonstrüksiyon, ileal segment ile augmentasyon, mesane kubbesi tutulumunda parsiyel sistektomi gibi üriner sistem rezeksiyon ve rekonstrüksiyonlarına da pelvik hazırlıklı olmalıyız.

15. Lenfadenektomi:

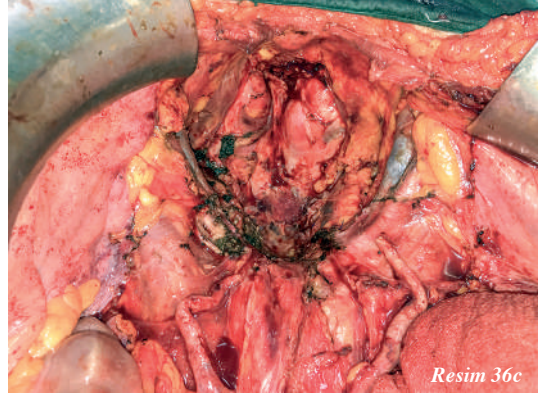
Jinekolojik tümörlerde sitoreduktif cerrahiye bilateral pelvik ve periaortik (renal ven düzeyine kadar) lenfadenektomi eklemekteyiz (**Resim 38a-d**). Ayrıca kolorektal kanser cerrahisi sonrası metakron peritoneal karzinomatozu olan hastalarda ilk ameliyatta mezokolik eksizyon yapılmamış ise lenfadenektominin tamamlanmasının yararlı olacağı görüşündeyiz (**Resim 39a**). Benzer şekilde ilk ameliyattan sonra sebat eden ya da progresse olan lenf nodu var ise de çıkarılmasını önermekteyiz (**Resim 39b**).



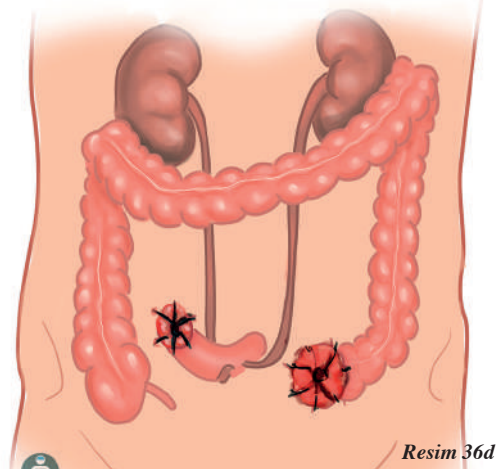
Resim 36a



Resim 36b



Resim 36c

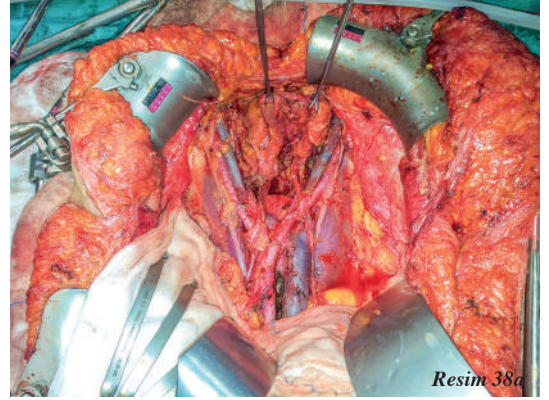


Resim 36d

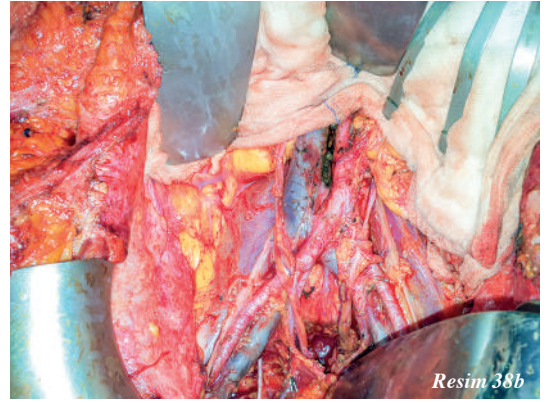


Resim 36e

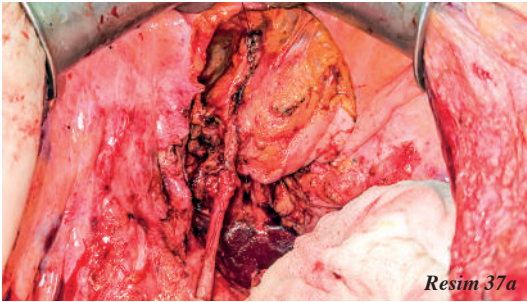
Resim 36. Pelvik ekzenterasyon, **a.** Pelvisi dolduran hastalık, **b.** Bilateral yan duvar ve pelvik peritonektomi, **c.** Total pelvik ekzenterasyon (total sistektomi, histerektomi, salpingoofektomi, rektum rezeksiyonu, pelvik peritonektomi) tamamlandıktan sonraki görünüm, **d.** Rekonstrüksiyon: bilateral ileal lup üriner diversiyon ve uç kolostomi, **e.** Rekonstrüksiyon: Bilateral ileal lup üriner diversiyon ve kolorektal anastomoz.



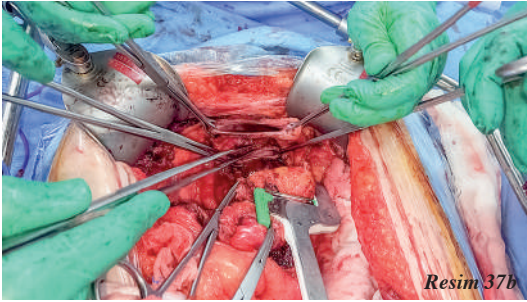
Resim 38a



Resim 38b

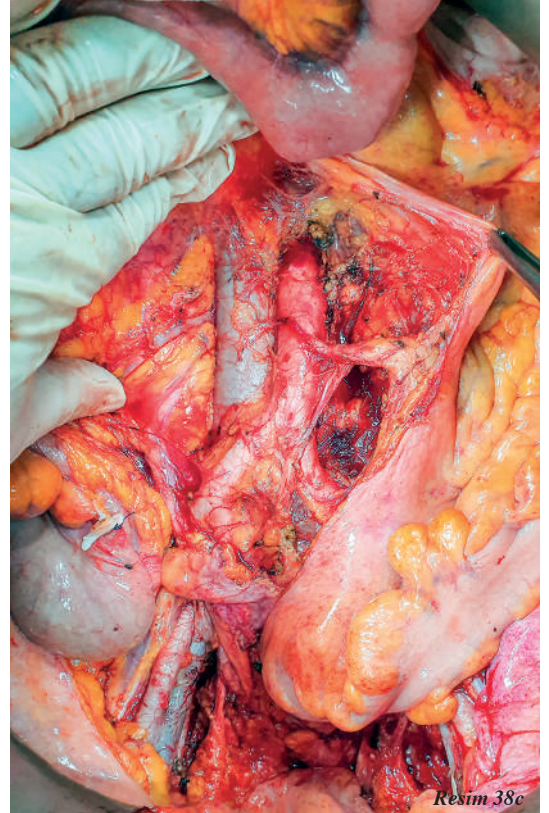


Resim 37a

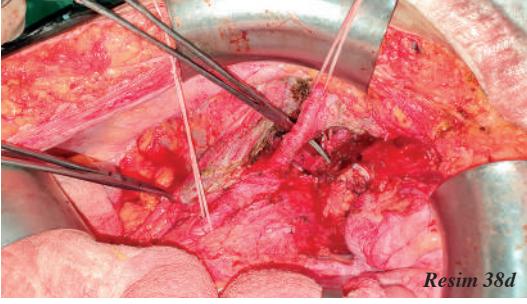


Resim 37b

Resim 37. **a.** Tek taraflı üreter rezeksiyonu sonrası Boari flep ile rekonstrüksiyon, **b.** En bloc pelvik peritonektomi sırasında parsiyel sistektomi.



Resim 38c

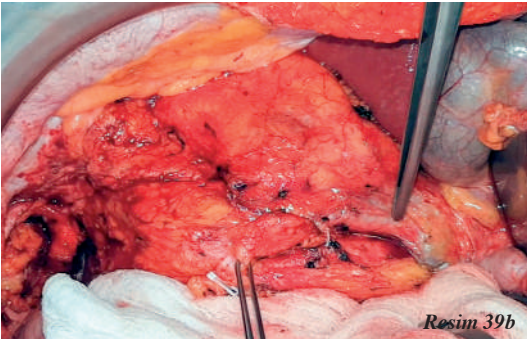


Resim 38d

Resim 38. Lenfadenektomi, **a.** Bilateral internal iliyak, eksternal iliyak ve obturator lenfadenektomi tamamlanmış, **b.** Periaortik ve aortikokaval lenfadenektomi, **c.** Renal ven düzeyine kadar periaortik lenfadenektominin ilerletilmesi, **d.** Sol pelvik yan duvar lenfadenektomisi.



Resim 39a

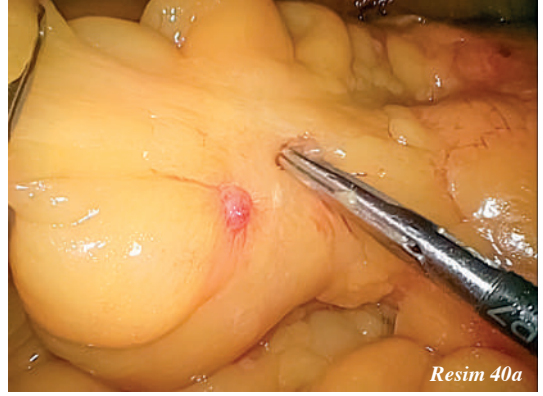


Resim 39b

Resim 39. a. Daha önce sağ hemikolektomi uygulanmış hastada metakron peritoneal karsinomatoz için sitoredüktif cerrahi yapılırken ilk ameliyatta yapılmamış olan mezokolik eksizyonun tamamlanmasını ve bu bölgedeki lenf nodlarını görmektensiniz, **b.** Sitoredüktif cerrahi sonrası paraaortik alanda medikal tedaviye cevap vermeyen progrese lenf nodunun çıkarılması.

16. Laparoskopik Sitoredüktif Cerrahi:

Sınırlı peritoneal tutulumu olan hastalarda⁽¹⁴⁾ ya da insidental olarak peritoneal hastalık saptandığında (**Resim 40a**)⁽¹⁵⁾ seçilmiş hastalarda laparoskopik sitoredüksiyon ve HİPEK başarı ile uygulanmaktadır (**Resim 40b**).



Resim 40a

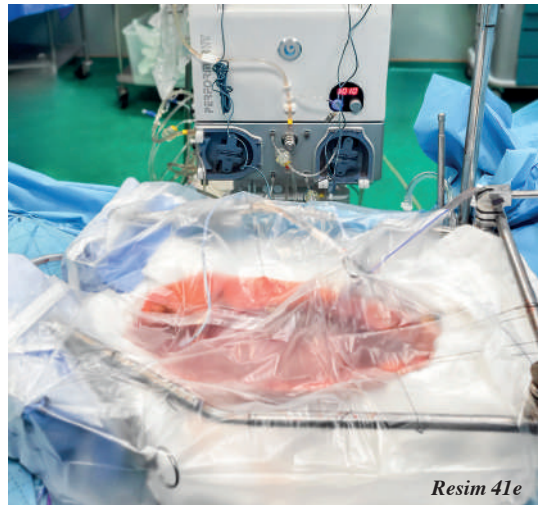
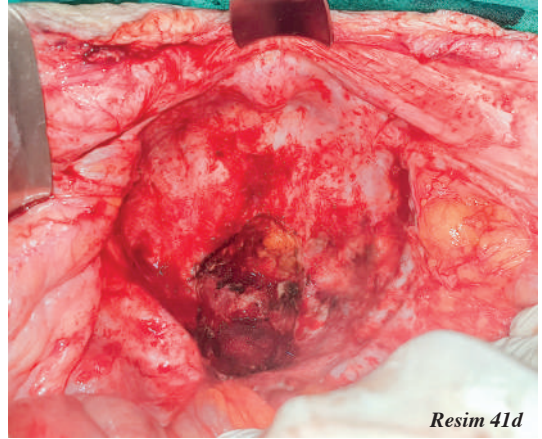
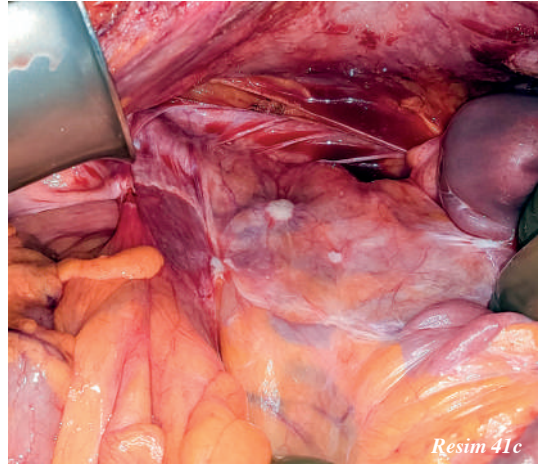
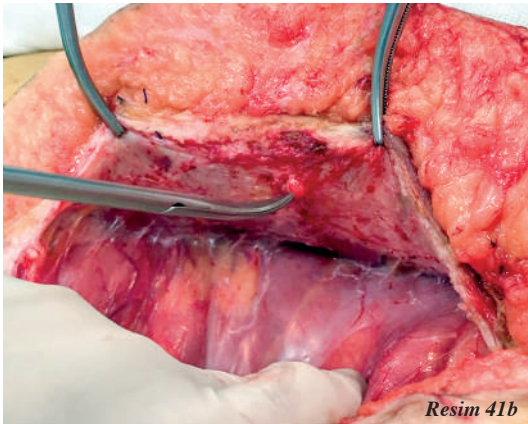
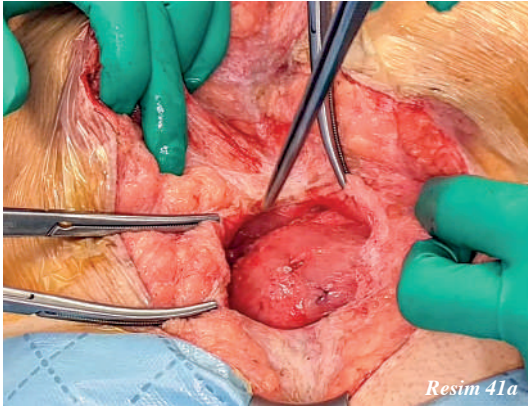


Resim 40b

Resim 40. a. Kolon tümörü nedeni ile preoperatif evreleme sonrası elektif laparoskopik kolon rezeksiyonu sırasında eksplorasyonda insidental olarak saptanan sınırlı peritoneal karsinomatoz hastasında laparoskopik sitoredüksiyon ve **b.** Laparoskopik HİPEK uygulaması.

17. Re-sitoredüksiyon:

Klinik izlemine hâkim olunan, multidisipliner konseyde tartışılıp fayda göreceği konusunda hemfikir olunan hastalarda tekrarlayan sitoredüksiyon primer sitoredüksiyona göre benzer morbidite ile yapılabilen ve sadece kemoterapiye göre sağkalım avantajı sunabilmektedir. Özellikler apendiks, kolon ve over kanserlerinde tekrarlayan sitoredüktif cerrahi ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Tekrarlayan sitoredüktif cerrahi ameliyatlarında önceki karın duvarı insizyon hattı skar dokusu, dren ya da trokar yerlerinin çıkarılması düşünülebilir. Karın içerisine girişte yaygın adezyonlar olabileceği ve adezyolizis uzun sürebileceği hatırla tutulmalıdır (**Resim 41a, b**). Benzer şekilde retroperitonda da adezyonlar ve önceki peritoneal cerrahiye sekonder skar dokuları arasında tümör nodülleri saklanabilir (**Resim 41c**). Pelvik sitoredüksiyon sonrası ikincil girişimlerde boşaltılmış pelvise ince bağırsakların yapışmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (**Resim 41d**). Bu hastalarda HİPEK uygulamasında açık yöntem tercih edilerek karın duvarı önceki insizyon hattının ve cilt altı yağ dokusunun da kemoterapi ile teması sağlanabilir (**Resim 41e**)⁽¹⁹⁾.



Resim 41. Tekrarlayan sitoredüksiyon, **a.** Önceki insizyon hattında fibrozis ve bağırsaklarda adezyonlar, **b.** Önceki parietal peritonektomi hattında implant ve ince bağırsaklar üzerinde yaygın adezyonlar, **c.** Retroperitonda peritonektomi yapılan bölgede fibrozis ve implantlar, **d.** Sitoredüktif cerrahi ve pelvik ekzentasyon sonrası 3. yılda pelvisin görünümü, **e.** Açık HİPEK uygulaması.

18. Anastomozlar

Sitoredüktif cerrahi tamamlandıktan sonra anastomoz(lar) yapılması ve bunun HİPEK öncesi ya da sonrası zamanlaması, sapırtıcı stoma gereksinimi tartışılan bir konudur. Temel anastomoz prensipleri burada da geçerlidir. Ayrıca hastalığa, cerrahiye ve hastaya özgü performans durumu, albümin düzeyi, yakın zamanda alınan kemoterapiler, sitoredüksiyonun büyüklüğü, intraoperatif kan transfüzyonu gereksinimi, perioperatif hipotermi ve hipotansiyon, sigara kullanımı, anastomoz sayısı gibi değişkenler karar vermede yol gösterici olabilir. Anastomozun HİPEK uygulamasından önce ya da sonra yapılmasının anastomoz komplikasyonları ile belirgin bir ilişkisi gösterilememiştir⁽²⁰⁾.

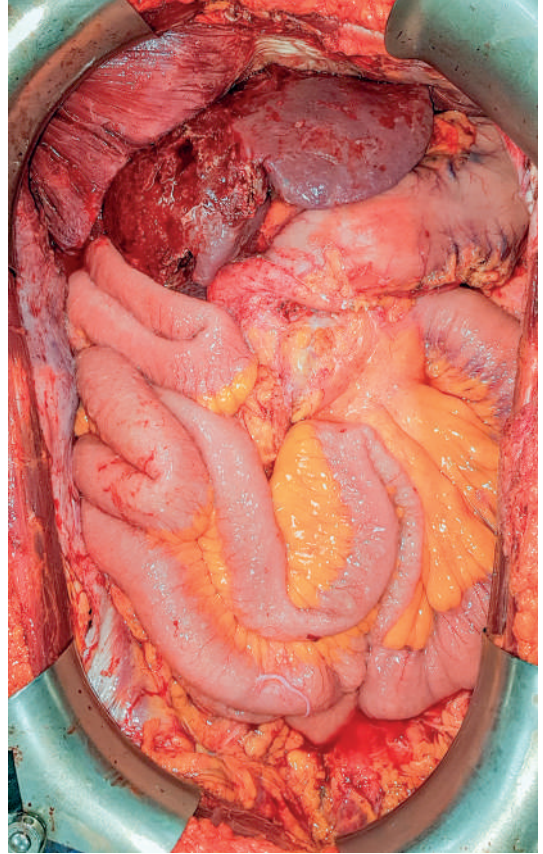
19. Sitoredüksiyonun Skorlanması:

Sitoredüktif cerrahinin tamlığına ve geride kalan tümör yüküne yönelik skorlama sistemleri; “completeness of cytoreduction, (CC)” yani tamlık skoru (TS)⁽²¹⁾ ve “residual tumor classification, (R)”⁽²²⁾ yani geride kalan tümör sınıflamalarıdır. Tamlık skoru cerrahi bittikten sonra herhangi bir periton alanında kalan (çıkarılmamış) nodüllerin çapı ölçülerek yapılır. Geride hiç kalan nodül yok ise 0; kalan en büyük nodül 2,5 mm’den küçük ise 1; kalan en büyük nodül 2,5 mm - 2,5 cm arasında ise 2; kalan en büyük nodül 2,5 cm’den büyük ise 3 olarak skorlanır. Genel olarak 2,5 mm’nin altında kalan nodüllerin uygulanacak intraperitoneal kemoterapi ile yok edilebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle tamlık skoru 0-1 olanlar komplet sitoredüksiyon, 2-3 olanlara inkomplet sitoredüksiyon olarak sınıflandırılır.

Yapılan cerrahi girişimlere yönelik ise “extent of surgery score”⁽²³⁾ cerrahinin genişliği skoru ve “extent of cytoreduction score”⁽²⁴⁾ sitoredüksiyonun genişliği skorlamaları geliştirilmiştir.

Sugarbaker makalesinde⁽²⁵⁾ “It’s what the surgeon doesn’t see that kills the patient...” cerrahin göremediği hastanın ölümüne neden olur başlığını kullanmıştır. Peritoneal karsinomatoz hastalarının tedavisinde sito-

redüksiyon ameliyatının usulüne uygun/etkin yapıldığında hasta için telafisi olmadığına farkında olarak, kendimizi sitoredüktif cerrahi tekniklerini güvenle yapacak şekilde yetiştirip titizlikle bu yöntemi uygulamalıyız. Yapabildiğimiz kadar değil, olması gerektiği gibi bir sitoredüksiyon yapmalıyız. Yetersiz bir sitoredüktif cerrahi sonrası uygulanan HİPEK ya da adjuvan sistemik tedaviler iyi bir sitoredüktif cerrahiye alternatif değildir. Peritoneal karsinomatozun cerrahi tedavisi HİPEK ameliyatı değildir! etkin bir sitoredüksiyon ve ardından HİPEK uygulamasıdır.



Resim 42. Sitoredüksiyon sonrası tamlık skoru için değerlendirme.

KAYNAKLAR

- (1) Terzi C, Arslan NC, Canda AE. Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: where are we now? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14371-80.
- (2) <https://tcdegitimsetleri.org/set/sitoreduktif-cerrahi-kime-ne-zaman-nasil>.
- (3) Terzi C, Yılmaz U, Yakut C, et al. A case report of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and an overview of related medical literature. *Turkish J Surg* 2008; 24: 33-41.
- (4) Kusamura S, González-Moreno S, Nizri E, et al. Learning Curve, Training Program, and Monitoring of Surgical Performance of Peritoneal Surface Malignancies Centers. *Surg Oncol Clin N Am* 2018; 27 (3).
- (5) Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch* 2000; 67 (1): 5-8.
- (6) Bhatt A, Kammar P, Sinukumar S, et al. Total Parietal Peritonectomy Can Be Performed with Acceptable Morbidity for Patients with Advanced Ovarian Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: Results From a Prospective Multi-centric Study. *Ann Surg Oncol* 2021; 28 (2): 1118-29.
- (7) Sugarbaker PH. Principles of management. In: Sugarbaker PH. *Peritoneal carcinomatosis*. 82-84, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1996.
- (8) Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29-42.
- (9) Sugarbaker, P. H. (Ed.). (2017). *Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy*. Cine-med. An overview of peritonectomy, visceral resection, and therapeutic laparoscopy for peritoneal surface malignancy. Sugarbaker PH, van der Speeten K. ISBN: 978-1-941805-03-9.
- (10) Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 49-58.
- (11) Ceelen WP, Bracke ME. Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2009; 10 (1): 72-9.
- (12) Sugarbaker PH. Pont hepatic (hepatic bridge), an important anatomic structure in cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2010; 101 (3): 251-2.
- (13) Michael P Flood MP, Waters PS, Soucisse M, et al. Pelvic exenteration, cytoreductive surgery, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience and outcomes from an exenterative and peritonectomy unit. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406 (8): 2807-15.
- (14) Arjona-Sanchez A, Aziz O, Passot G, et al. Laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Long term oncologic outcomes from the international PSOGI registry. *Eur J Surg Oncol* 2023; 49 (10): 107001.
- (15) Canda AE, Arslan C, Terzi C, et al. Treatment of intraoperatively detected peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2018; 16 (1): 70.
- (16) Pasqual EM, Londero AP, Robella M, et al. Repeated Cytoreduction Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Selected Patients Affected by Peritoneal Metastases: Italian PSM Oncoteam Evidence. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (3): 607.
- (17) Alzahrani NA, Valle SJ, Fisher OM, et al.; Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) and Big-RENAPE groups. Iterative cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A multi-institutional experience. *J Surg Oncol* 2019; 119 (3): 336-46.
- (18) Lopez-Ramirez F, Gushchin V, Sittig M, et al. Iterative Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Mucinous Adenocarcinoma of the Appendix. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29 (6): 3390-401.
- (19) Hassan S, Dritsas S, O'Dwyer ST, et al. Open versus Closed technique for administration of heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): Morbidity and Mortality outcomes from a high-volume centre. *Eur J Surg Oncol* 2023 Sep; 49 (9): 106924.
- (20) Somashekhar SP, Rohit KC, Ramya Y, et al. Bowel Anastomosis After or Before HIPEC:

- A Comparative Study in Patients Undergoing CRS+HIPEC for Peritoneal Surface Malignancy. Ann Surg Oncol. 2022; 29 (1): 214-23.*
- (21) *Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. J Exp Clin Cancer Res 1996; 15: 49-58.*
- (22) *Ahmad SA, Kim J, Sussman JJ, et al. Reduced Morbidity Following Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion. Ann Surg Oncol 2004; 11: 387-392.*
- (23) *Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term Survival Following Treatment of Pseudomyxoma Peritonei. Ann Surg 2005; 241: 300-308.*
- (24) *Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. Bowel Complications in 203 Cases of Peritoneal Surface Malignancies Treated With Peritonectomy and Closed-Technique Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion. Ann Surg Oncol 2005; 12: 910-918.*
- (25) *Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. J Nippon Med Sch 2000;67(1):5-8.*



HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİDE HANGİ İLAÇLAR KULLANILMALI?

Dr. Tayfun Bişgin⁽¹⁾

(1) Dokuz Eylül Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Peritoneal metastaz (PM), sindirim sistemi ve jinekolojik malignitelerin ortak sonlanım noktalarından birisidir. Günümüzde izole PM'li hastalar, sitoreduktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapiden (HİPEK) oluşan bir kombinasyon ile tedavi edilmektedir. SRC ve HİPEK son otuz yılda giderek yağın kullanılır hale gelmiş ve birçok faz II ve III çalışmada umut verici klinik sonuçlar elde edilmiştir. Bu kombine tedavi yöntemi artık apendiks epitelyal kanserleri, kolorektal kanser, peritoneal mezotelyoma ve over kaynaklı PM'nin standart tedavisi olarak kabul edilirken, mide kanserinin PM'sinde de cesaretlendirici sonuçlar yayınlanmıştır.

SRC'nin prensipleri Sugarbaker tarafından açıkça tanımlanmış ve bir standardizasyon mevcut olsa da ne yazık ki standartlaştırılmış intraperitoneal (İP) kemoterapi tedavi yöntemi henüz mevcut değildir. İP kemoterapinin hipertermik mi normotermik mi yapılacağı veya açık teknik mi kapalı teknik mi kullanılacağı konusunda henüz genel kabul görmüş bir yöntem yok iken halihazırda mevcut kemoterapi ajanlarından hangisinin kullanılacağı da tartışmalıdır. Halen uygulanan sayısız İP tedavi protokolü arasında standardizasyona yönelik farmakolojik veriler oluşturmaya acil bir ihtiyaç vardır. Bu yazıda kolorektal, apendiks, over PM'si ve peritoneal mezotelyoma için mevcut HİPEK uygulamasını gözden geçirilecektir.

Abstract:

Peritoneal metastasis (PM) is one of the common endpoints of digestive system and gynecological malignancies. Currently, patients with isolated PM are treated with a combination of cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). SRC and HIPEC have become increasingly used in the last thirty years, and promising clinical results have been obtained in many phase II and III studies. While this combined treatment method is now accepted as the standard treatment for appendiceal epithelial cancers, colorectal cancer, peritoneal mesothelioma, and ovarian PM, encouraging results have also been published in the PM of gastric cancer.

Although the principles of SRC are clearly defined by Sugarbaker and standardization exists, unfortunately, a standardized intraperitoneal (IP) chemotherapy treatment method does not yet exist. While there is no generally accepted method yet regarding whether IP chemotherapy should be performed hyperthermically or normothermically, or whether an open or closed technique should be used, it is also controversial which of the currently available chemotherapeutic agents to use. There is an urgent need to generate pharmacological data for standardization among the numerous IP treatment protocols currently implemented. In this article, we will review the current HIPEC application for colorectal, appendiceal, ovarian PM and peritoneal mesothelioma

HİPEK:

HİPEK işlemi, PM'nin kombine tedavisinin en tartışmalı bileşenidir. İşlem ısıtılmış bir kemoterapi solüsyonunun bir cihaz kullanılarak periton boşluğunda 30 ila 120 dakika boyunca dolaşımını içerir. Randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar HİPEK lehine veya aleyhine birikirken, prosedürün kendisi metodolojisi, ilaçlar ve prosedür için hayati önem taşıyan diğer unsurlar geniş bir varyasyonla uygulanmaya devam etmektedir. Yakın zamanda yayınlanan PRODIGE 7 çalışması, kolorektal PM'li hastalarda SRC'ye HİPEK eklemenin bir faydasını göstermedi. Çalışmayla ilgili eleştiriler daha çok intraperitoneal ilaç rejiminin seçimine odaklandı ve alternatif bir rejimin olumlu bir sonuçla sonuçlanabileceği öne sürüldü. HİPEK uygulamalarında kullanılan çok sayıda rejim göz önüne alındığında hangi ilacın kullanılacağı belki de cevaplanması en zor sorulardan biridir.

HİPEK için ideal ilaç, yüksek peritoneal doku konsantrasyonuna ve kanser nodülüne yüksek penetrasyona sahip olmalıdır. Bu, kemoterapi solüsyonunun peritoneal membran yoluyla subperitoneal boşluğun derinliklerinde yavaş difüzyonu ile birlikte meydana gelmeli ve düşük sistemik maruziyetle sonuçlanmalıdır. İP kemoterapinin farmakolojisi kabaca farmakokinetik ve farmakodinamik olarak ikiye bölünebilir. Farmakokinetik vücudun ilaca ne yaptığını açıklarken, farmakodinamik ilacın vücuda ne yaptığını inceler. Farmakokinetik, İP kemoterapinin uygulama anı ile tümör nodülü içinde gözükmeye başladığı an arasındaki değişiklikleri inceler. Önemli farmakokinetik değişkenler arasında ilaç dozu, hacim, süre, taşıyıcı solüsyon, basınç ve molekül ağırlığı yer alır. Farmakokinetik verileri göstermenin temel yolu konsantrasyon X zaman grafiğidir. Farmakodinamik daha sonra tümör nodül boyutunu, yoğunluğunu, vaskülaritesini, interstisyel sıvı basıncını ve sıcaklığını dikkate alarak ilacın tümör üzerindeki etkisini inceler. Farmakodinamik veriler konsantrasyon X etki grafiği ile gösterilir. HİPEK için ideal ilaç seçiminde bir diğer önemli unsur söz konusu spesifik kanser hücresine karşı sitotoksik aktiviteye sahip doğru kemoterapi ilacının seçilmesidir. Bu hastaya özel bir yaklaşıma yönelik kemosenitivite testinin artan önemini vurgulamaktadır. Bu alanda farklı kemoterapi ajanlarıyla kombinasyon halinde hastadan türetilen çeşitli tümör hücre dizilerini kullanan birçok in vitro, in vivo ve ex vivo klinik öncesi çalışmalar yürütüldü ve onkolojik sonuçları tahmin etmek için klinik uygulamalarda giderek artan bir ilgi oluştu.

Bazı farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler aşağıda incelenmiştir:

İlaç Dozu:

İki doz limiti dikkate alınmalıdır: terapötik bir etki oluşturmak için gereken minimum doz olan "eşik doz" (threshold doz) ve üzerinde ek terapötik faydanın gözlemlenmediği aksine toksisitenin olduğu maksimum doz olan "tepe doz" (peak doz). Bu dozları belirlemek için değişik yöntemler kullanılabilir. Yöntemlerden birinde, kanser hücre dizileri üzerindeki minimum toksik dozu belirlemek için in vitro çalışmalar kullanılır ve buna dayanarak İP ilaç dozu hesaplanır. Bu eşik doz olarak kabul edilir. İrinotekanın minimum veya eşik dozu 50 mg/m², mitomisin C'nin eşik dozu ise 10 mg/m²'dir. Daha sonra pik dozu belirlemek için doz yükseltme çalışmaları yapılır. Bununla birlikte kanser hücre dizilerinin, ilaç alımı ve etkinliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olan tümör mikro ortamını sağlama konusunda büyük bir sınırlamaya sahip olduğu unutulmamalıdır. Diğer bir yöntem, ilacın intravenöz (İV) dozunu referans olarak kullanmaktır. Okzaliptatin için 120 mg/m²'lik İV doz, iki farklı rejimin geliştirilmesi amacıyla referans standart olarak kullanıldı. Pik doz, 30 dakikalık uygulama için 460 mg/m² ve 2 saatlik HİPEK için 200 mg/m² olarak belirlendi. Hem eşik hem de tepe dozlar, üçüncü (ve muhtemelen en önemli) değişken olan maruz kalma süresi tarafından da belirlenir. Yüksek doz oksaliptatin rejiminde, kısa perfüzyon süresini hesaba katmak için ilacın yüksek dozu kullanılır.

HİPEK ilaç dozajları, vücut yüzey alanına (VYA) dayalı ve konsantrasyona dayalı olarak iki farklı şekilde hesaplanabilir. Sıklıkla sistemik kemoterapi rejimlerine benzer şekilde hesaplanan VYA'ya (mg/m²) dayalı bir ilaç dozu kullanılır. Bu rejimler, Dedrick formülündeki periton yüzey alanı olan etkili periton temas alanı için bir ölçü olarak VYA'yı alır. Ayrıca peritoneal yüzey alanlarında cinsiyete bağlı farklılıkları da olabilir ve bu da emilim özelliklerini etkiler. VYA bazlı İP kemoterapide, değişen hacimlerde perfüzyon içinde seyreltilmiş sabit bir doz (VYA bazlı) ilaç vardır yani; hastaların vücut kompozisyonundaki önemli farklılıklara ve HİPEK tekniğindeki farklılıklara (açık veya kapalı karın) bağlı olarak farklı konsantrasyonlar elde edilmiş olunur. Bunun önemi Elias tarafından tartışılmıştır. 2, 4 ve 6 litrelik kemoterapi solüsyonunun sabit dozda kemoterapi solüsyonuyla birlikte uygulandığı bir klinik çalışmada daha seyreltik bir İP kemoterapi konsantrasyonun, kemoterapinin temizlenmesini geciktirdiği ve daha az sistemik toksisiteye neden olduğu gösterildi. Bu nedenle difüzyon modeliyle daha az konsantrasyonda kemoterapinin

kanser nodüllerine ve normal dokulara daha az nüfuz edeceği varsayılabilir. Öte yandan, konsantrasyona dayalı kemoterapi, tümör nodüllerinin İP kemoterapiye daha öngörülebilir şekilde maruz kalmasını sağlar ve dolayısıyla etkinliği artırır. Ne yazık ki, etkinliğin daha iyi tahmin edilmesi için ödenecek bedel, plazma kemoterapik ilaç seviyelerinin ve dolayısıyla toksisitenin yüksek derecede öngörülememesidir.

Tek Doz veya Bölünmüş Dozlaşma:

Çeşitli çalışmalar HİPEK süresince periton sıvısındaki ilaç konsantrasyonunun azaldığını göstermiştir. Bu nedenle bazı merkezler, ilacın peritoneal sıvı konsantrasyonunu nispeten sabit tutmak için, dozun tamamını işlemin başında eklemek yerine iki veya üçe bölerek uygularlar. İlacın tümör nodülleri tarafından alımı, ilacın periton sıvısındaki konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine bağlıdır. Bölünmüş dozajın tek seferde dozaja göre klinik faydasını göstermek mümkün olmasa da, ilki daha makul bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Perfüzyon Süresi:

Maksimum hücre ölümünü elde etmek için ilacın periton boşluğunda yeterli süre kalması gerekir. Bu süre ilacın periton yarı ömrüne göre ayarlanır. Uzun süreli maruz kalma, sistemik toksisite riskini taşır ve doz yanıt eğrisi düzleştiğinden çok az fayda sağlar. Farklı ilaçlar ve rejimler için uygulama süreleri 30 ila 120 dakika arasında değişmektedir ve çoğu merkez tarafından 30 dakika şu anda “çok kısa” olarak değerlendirilmektedir. 30 dakikalık yüksek doz oksaliplatin rejimi ile; 42-44 derecelik sıkı bir şekilde korunan sıcaklıktaki yüksek dozajın, ilacın tümör nodülleri içinde hızlı bir şekilde emilmesine ve hızlı sistemik temizliğe yol açacağı ve böylece kısa perfüzyon süresini telafi edeceği varsayılmıştır. Bu rejim, üç randomize çalışmanın olumsuz sonuçlarından sonra çoğu merkez tarafından artık kullanılmamaktadır, ancak olumsuz sonuçların tek nedeni rejimin kendisi olmayabilir. Ancak hipertemiden faydalanmak için daha uzun bir perfüzyon süresi gereklidir ve çoğu ilacın periton yarı ömrü 30 dakikadan fazladır (oksaliplatin için 40 dakika; sisplatin için 30-70 dakika).

Taşıyıcı Solüsyon:

Kullanılan taşıyıcı solüsyonun HİPEK'in etkinliği üzerinde etkisi vardır. İdeal bir taşıyıcı solüsyon, periton yüzeyinin ilaca daha fazla maruz kalmasına yol açmalı, yüksek intraperitoneal hacmi uzun süre muhafaza etmeli, yavaşça temizlenmeli ve peritonun kendisine zarar verici bir etkiye sahip olmamalıdır. Kullanılan çözelti hipotonik, izotonik veya hipertonic olabilir. Hem

düşük hem de yüksek molekül ağırlıklı ilaçları vermek için farklı taşıyıcı solüsyonlar kullanılmıştır. Örneğin oksaliplatin için taşıyıcı olarak hem hipotonik hem de izotonik çözeltiler kullanılmıştır. Her bir solüsyon ilgili problemler rapor edilmiştir (hipotonik solüsyonlar hiperglisemi ve açıklanamayan kanamaya yol açabilir, hipertonic solüsyonlar ilacın şelasyonuna yol açabilir). Çoğu merkez taşıyıcı solüsyonu klinik tecrübelerine göre tercih etmektedir.

Tüm peritoneal yüzeylerin yeterince perfüze edilmesi için 1,5-2,5 l/m²'lik bir hacim gereklidir. Daha yüksek bir solüsyon hacmi ilacın sistemik emilimini sınırlarken, daha düşük bir hacim bunu hızlandırır. İlacın dozu ve solüsyonun hacmi birbiriyle bağlantılıdır. İki seçenek şeklinde belirlenmesi mümkündür:

1. İlacın dozu ve solüsyonun hacminin her ikisi de VYA bazlıdır, bu da sabit bir ilaç konsantrasyonuna ve dolayısıyla konsantrasyona dayalı bir İP kemoterapiye neden olur.
2. Doz VYA bazlıdır ve solüsyon hacmi, karın boşluğunun hacmine göre belirlenir, bu da VYA bazlı bir İP kemoterapi ile sonuçlanır, ancak değişken ilaç konsantrasyonuna sahiptir.

Sıcaklık:

Hipertermiye maruz kalma, DNA onarımının bozulmasına, protein denatürasyonunun artmasına, lizozomal aktivasyonun artmasına ve dolayısıyla apoptotik hücre ölümüne neden olarak tümör hücreleri için sitotoksiktir. HİPEK için kullanılan ilaçlar çeşitli derecelerde termal augmentasyona uğrarlar. Sisplatin, melfalan ve ifosfamid, sıcaklıktaki artışla birlikte sürekli bir termal augmentasyona maruz kalır ve hipertermi ile birleşecek ideal ilaçlar veya hipertermi için “süper ilaçlar” olarak kabul edilir. Oksaliplatin ve gemicitabin, 41°C'ye kadar termal augmentasyona uğrar; bu, orta düzeyde bir artıştır. Mitomisin C ve doksorubisin için termal augmentasyon 41,5°C'lik bir eşik sıcaklıkta gerçekleşir. Paklitaksel ve dosetaksel gibi diğerleri ise çok az termal augmentasyona maruz kalır veya hiç termal augmentasyona uğramaz. Hipertermi, interstisyel sıvı basıncını azaltır ve tümör nodüllerinde ilacın penetrasyon derinliğini artırır. Deneysel verilerin gösterdiği gibi sisplatin ile hipertermi platin direncinin üstesinden gelebilir.

Bidirectional İntraoperatif Kemoterapi:

HİPEK sıklıkla HİPEK başlangıcından hemen önce veya tedavi süresince uygulanan intravenöz kemoterapiyle birleştirilir. İntravenöz kemoterapi sistemik do- laşım yoluyla tümör nodüllerine ulaşır ve HİPEK'in

etkisini güçlendirir. İP kemoterapi hipertermik koşullar altında gerçekleştirildiğinde, intravenöz olarak verilen bir ilaç, hiperterminin lokal sinerjistik etkisinden yararlanabilir. Yeni tedavi protokollerinin çoğu bidirectional intraoperatif kemoterapiyi içermektedir.

Açık ve Kapalı Yöntem:

HİPEK yapılırken hem açık hem de kapalı yöntemlerin avantaj ve dezavantajları mevcut olup, bir yöntemin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Çalışmalar, HİPEK uygulama yönteminin HİPEK'in etkinliği üzerindeki etkisini hesaba katmamıştır. HİPEK ile SRC sonrasında minimum/mikroskobik rezidüel hastalık hedeflenir. HİPEK'in ikinci görevi ise ameliyat sırasında dökülen serbest intraperitoneal kanser hücrelerini yok etmek ve bunların ameliyat bölgelerine yerleşmesini engellemektir. Deneysel ve klinik çalışmalar her iki tekniğin de bu hücreler üzerindeki etkisini göstermektedir. Açık veya kapalı yöntemin seçimi merkezin tercihin, ekipmanın mevcudiyetine ve yerel sağlık sistemi yönetim düzenlemelerine göre belirlenir.

Kemosensitivite:

Belki de en önemli faktörlerden biri kanser hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara duyarlılığıdır. Klinik ve deneysel veriler yalnızca tümör nodüllerindeki ilaç konsantrasyonunu belirleyebilir. Tümör nodüllerindeki ilaç konsantrasyonunun, rejimin etkinliğinin (hücre ölümü) bir ölçüsü olduğu varsayılmaz. Bu, HİPEK'in

ana sorunlarından biridir çünkü HİPEK için en uygun farmakokinetik profile sahip ilaç veya rejim, kanser hücrelerini öldürmede en etkili ilaç olmayabilir. Başlangıçta periton sıvısındaki ilaç konsantrasyonunun bir etkinlik ölçüsü olduğu düşünülüyordu. Daha sonra tümör nodüllerindeki konsantrasyon ortaya çıktı ve bazı araştırmacılar şu anda intratümöral apoptozu bir etkinlik ölçüsü olarak değerlendirmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi, HİPEK'in rezidüel tümör nodülleri üzerindeki etkisi incelenebilir, ancak bunun SRC sırasında dökülen serbest intraperitoneal kanser hücreleri üzerindeki etkisini incelemenin bir yolu yoktur.

Kanser hücre dizileri ve ksenograft modelleri, bir HİPEK rejiminin etkinliğini tahmin etmede maalesef yetersiz kalır. Son zamanlarda hastadan türetilen tümör organoid modelleri, bir HİPEK rejiminin diğerine kıyasla etkinliğini incelemek için kullanılmaya başlandı. Hastanın tümöründen alınan bir biyopsi örneği, tümörün yalnızca üç boyutlu yapısını değil aynı zamanda çevredeki stromayı ve bağışıklık mikro ortamını da yeniden yapılandırmak için kullanılır. Bu organoidler daha sonra hipertermi ile birlikte farklı rejimleri karşılaştırmak ve böylece hasta için en etkili rejimi seçmek için kullanılabilir.

(Tablo 1)'de İntraperitoneal uygulama için en sık kullanılan kemoterapi ilaçlarının farmakolojik özelliklerine genel bir bakış yer almaktadır.

Tablo 1. İntraperitoneal uygulama için en sık kullanılan kemoterapi ilaçlarının farmakolojik özelliklerine genel bakış (AUC: Eğrinin altındaki alan; termal augmentasyon: kemoterapötik ajanın sitotoksitesinin hipertermi ile artırılması)

İlaçlar	Tipi	Moleküler ağırlık (Dalton)	Doz	Maruziyet süresi	AUC-oram	Penetrasyon derinliği	Termal augmentasyon
Sisplatin	Alkilatör	300.1	50 mg/m ² -250 mg/m ²	30 dak-20 saat	7.8-21	1-5 mm	Var
Karboplatin	Alkilatör	371.25	200 mg/m ² -800 mg/m ²	30 dak-20 saat	1.9-10	0.5-9 mm	Var
Oksaliplatin	Alkilatör	397.3	200 mg/m ² -460 mg/m ²	30 dak-20 saat	3.5-16	1-2 mm	Var
Melfalan	Alkilatör	305.2	50 mg/m ² -70 mg/m ²	90 -120 dak	93		Var
Mitomisin C	Antitümör antibiyotik	334.3	15 mg/m ² -35 mg/m ²	90 -150 dak	10-23.5	2 mm	Var
Doksorubisin	Antitümör antibiyotik	579.99	15 mg/m ² -75 mg/m ²	90 dak	162-579	4-6 hücre tabakası	Var
Doksetaksel	Antimikrotübül ajanı	861.9	45 mg/m ² -150 mg/m ²	30 dak-23 saat	552	NA	Çelişkili veri
Paklitaksel	Antimikrotübül ajanı	853.9	20 mg/m ² -180 mg total doz	30 dak-23 saat	1000	>80 hücre tabakası	Çelişkili veri

HİPEK'de sık kullanılan bazı kemoterapi ilaçları aşağıda incelendi.

Oksaliplatin

Oksaliplatin (oksalo- 1, 2 -diaminosikloheksan-platinum (II)) kolon ve apendiks neoplazmlarında kanıtlanmış sitotoksitesiteye sahip üçüncü nesil bir platin kompleksidir. Elias ve ark. 30 dakika boyunca 2 L/m² kemoterapi solüsyonunda 460 mg/m² oksaliplatinin iyi tolere edildiğini göstermiştir. Düşük AUC İP/İV

oranı (peritoneal/plazma AUC oranı 16), tahmini 1-2 mm derinliğe kadar tümör hücreleri tarafından hızlı ilaç alımıyla dengelenirken hipertermi doku konsantrasyonunu artırır. Oksaliplatin önemli ölçüde termal augmentasyona maruz kalır. İP hipotonik taşıyıcı solüsyonlarının tümör hücrelerinde platin birikimini artırdığı deneysel verilerle ortaya konulmuştur. Yine Elias ve arkadaşlarının düzenlediği bir Faz I çalışmada, %5 dekstrozu giderek hipotonik solüsyonlarında uygulama

nan ısıtılmış İP oksaliplatinin farmakokinetiği değerlendirildi. Osmolariteden bağımsız olarak İP boşlukta oksaliplatin klerensinin benzer olduğunu, ancak çok hipotonik solüsyonların yüksek oranda İP hemoraji ve trombositopeni insidansına neden olduğunu bildirdiler. Başka bir prospektif çok merkezli çalışmada hemorajik komplikasyon oranının yüksek olması sonucunda oksaliplatin dozu 350 mg/m²'ye düşürüldü. Ancak kanama komplikasyonlarının görülme sıklığı (%29) azalmadı ve çalışma bu nedenle erken sonlandırıldı. SRC ve oksaliplatin bazlı HİPEK ile tedavi edilen 75 hastayı kapsayan bir popülasyon farmakokinetiği çalışmasında hastaların %14'ünde grade 3/4 trombositopeni bildirildi. Oksaliplatin veya diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte SRC ve HİPEK ile tedavi edilen 701 hastanın analizinde Charrier ve ark. oksaliplatin bazlı HİPEK'in diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında kanama komplikasyonu riskini artırdığını bildirmiştir. Oksaliplatin; sisplatin ve mitomisin'in aksine geleneksel olarak klorür içeren solüsyonlarda stabil olmadığı kabul edilir. Bu nedenle dekstroz bazlı bir taşıyıcı solüsyon ile uygulanır ancak bu da ciddi elektrolit bozukluklarına ve hiperglisemiye neden olabilir.

Yakın zamanda yayınlanan PRODIGE 7 çalışması, kolorektal PM'li hastalarda SRC'ye HİPEK eklemenin bir faydasını göstermedi. Çalışmayla ilgili eleştiriler intraperitoneal ilaç rejiminin seçimine odaklandı ve alternatif bir rejimin olumlu bir sonuçla sonuçlanabileceği öne sürüldü. (*Tablo 2*)'de en sık kullanılan oksaliplatin bazlı HİPEK rejimleri ele alındı.

Mitomisin C

Mitomisin C, Streptomyces türünden ekstrakte edilen, en önemli etki mekanizması DNA çapraz bağlanması olan alkileyici bir tümör antibiyotikidir. Karaciğerdeki mikrozomal enzimler tarafından inaktive edilir ve dalak ve böbreklerde metabolize edilir. İP uygulamasından sonra 23,5'lik bir AUC İP/İV oranıyla açık bir farmakokinetik avantaj vardır. Kolorektal kanser, apendiks kanseri, over kanseri, mide kanserleri kaynaklı PM ve diffüz malign peritoneal mezotelyoma için hem HİPEK hem de EPİK olarak kullanılır. Kemoterapi solüsyonunun uygun dozimetrisine ilişkin tartışmalar hala mevcuttur. Üçe bölünmüş doz rejimi, İP kemoterapi süresince ilacın daha stabil intraperitoneal seviyeleri ile sonuçlanabilir. En çok kullanılan mitomisin C bazlı HİPEK rejimleri (*Tablo 3*)'de incelendi.

Doksorubisin

Doksorubisin veya hidroksil daunorubisin (adriamisin) bir antrasiklin antibiyotiktir. İlk araştırmalar onu

DNA'yı bozan bir ilaç olarak sınıflandırdı. Daha sonra asıl etki mekanizmasının, doksorubisinin hücre yüzeyi membranı ile sıcaklığa bağlı etkileşimi olduğu gösterildi. Doksorubisin, birçok maligniteye karşı geniş in vitro ve in vivo aktivitesi, hidroklorür tuzunun yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle periton bölmesinden yavaş temizlenmesi, İP uygulamasından sonra 230 AUC İP/İV oranı nedeniyle İP uygulama için uygun bir aday olarak değerlendirilir. İV uygulandığında tekrarlanan dozların sonucu olan doz sınırlayıcı kardiyotoksisite de önlenabilir. Son zamanlarda PEGylated lipozomal doksorubisin, olumlu farmakokinetiğinden dolayı HİPEK uygulamasına ilgi uyandırmıştır. Doksorubisin bazlı HİPEK, apendiks, mide, yumurtalık ve kolon kanserinin yanı sıra peritoneal mezotelyomada da kullanılmıştır.

Tablo 2. Oksaliplatin bazlı HİPEK rejimleri ve çift yönlü intraoperatif kemoterapi rejimleri

Oksaliplatin bazlı rejimler
Elias yüksek doz oksaliplatin rejimi 1. 2L/m ² %5 dekstroz çözeltisine oksaliplatin ekleyin 2. Oksaliplatin dozu 460mg/m ² 3. 30 dakikalık HİPEK tedavisi İntravenöz bileşen 1. 250 ml normal salin içeren ayrı torbalara 5-florourasil 400 mg/m ² ve lökovorin 20 mg/m ² ekleyin. İntraperitoneal kemoterapiden 1 saat önce her iki ilacın hızlı intravenöz infüzyonuna başlayın
Glehen orta doz oksaliplatin rejimi 1. 2L/m ² %5 dekstroz çözeltisine oksaliplatin ekleyin 2. Oksaliplatin dozu 360mg/m ² 3. 30 dakikalık HİPEK tedavisi İntravenöz bileşen 1. 250 ml normal salin içeren ayrı torbalara 5-florourasil 400 mg/m ² ve lökovorin 20 mg/m ² ekleyin. İntraperitoneal kemoterapiden 1 saat önce her iki ilacın hızlı intravenöz infüzyonuna başlayın
Wake Forest Üniversitesi oksaliplatin rejimi 1. 3 L %5 dekstroz çözeltisine oksaliplatin ekleyin 2. Oksaliplatin dozu 200mg/m ² 3. İki saatlik HİPEK tedavisi

Sisplatin

Sisplatin (cis-diamminedikloroplatinum-III, CDDP), DNA eklentilerinin oluşumu yoluyla apoptotik hücre ölümüne neden olan alkileyici bir ajandır. Sisplatin, HİPEK için kullanılan diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında daha az olumlu bir farmakokinetik profile sahip olmasına rağmen, hipertemi ile olumlu bir etkileşime sahiptir. Çeşitli klinik çalışmalarda AUC İP/İV oranı 12 ila 22 arasında değişirken, ilacın intraperitoneal sıvıda ölçülen maksimum konsantrasyonunun plazma-ninkinden 10-36 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Böbreklerden atılım yoluyla elimine edilir ve dolayı-

sıyla kullanımıyla ilgili asıl endişe böbrek toksisitesidir. Periton sıvısındaki ilaç konsantrasyonunun yüksek olması ve 3-5 mm'ye kadar bildirilen penetrasyon derinliği, onu intraperitoneal kullanım için cazip bir ilaç haline getirmektedir. Deneysel çalışmalarda hipertermi sisplatinin penetrasyon derinliğini artırarak platin direncinin aşılmasına yardımcı olmaktadır. Over kanseri, mide kanseri ve peritoneal mezotelyoma tedavisinde hem normotermik hem de hipertermik IP uygulaması araştırılmıştır.

Tablo 3. Mitomisin C bazlı HİPEK rejimleri ve çift yönlü intraoperatif kemoterapi rejimleri

Mitomisin C bazlı rejimleri
Sugarbaker rejimi 1. 2L %1,5 dekstroz periton diyaliz solüsyonuna mitomisin C ekleyin 2. Aynı 2 L %1,5 periton diyaliz solüsyonuna dokсорubisin ekleyin 3. Mitomisin C ve dokсорubisin dozu her kemoterapi ajanı için 15mg/m ² 4. 250 mL normal salin içeren ayrı torbalara 5-florourasil (400 mg/m ²) ve lökovorin (20 mg/m ²) ekleyin. Intraperitoneal kemoterapiyle eş zamanlı olarak her iki ilacın hızlı intravenöz infüzyonuna başlayın
Hollanda yüksek doz mitomisin C rejimi: "Üçlü Dozaj Rejimi" 1. 3 L %1,5 dekstroz periton diyaliz solüsyonuna mitomisin C ekleyin 2. Mitomisin C'yi %1,5 periton diyaliz solüsyonuna 17,5 mg/m ² dozunda ve ardından 30. dakikada 8,8 mg/m ² ve 60. dakikada 8,8 mg/m ² dozunda ekleyin. 3. 90 dakikalık HİPEK tedavisi için toplam mitomisin C dozu 35 mg/m ²
Amerikan Peritoneal Yüzey Malignitesi Derneği Düşük Doz Mitomisin C Rejimi: "Konsantrasyona Dayalı Rejim" 1. 3 L %1,5 dekstroz periton diyaliz solüsyonuna mitomisin C ekleyin 2. Mitomisin C'yi %1,5 periton diyaliz solüsyonuna 30 mg/3 L dozunda ve ardından 60. dakikada 10 mg ekleyin. 3. 90 dakikalık HİPEK tedavisi için toplam mitomisin C dozu 40 mg/3 L
PMI Basingstoke IP kemoterapi rejimi: "Vücut Yüzey Alanına dayalı rejim" 1. Mitomisin 10 mg/m ² , 1000 mL %0,9 sodyum klorür içinde, 60 dakika boyunca 42°C Aşağıdaki risk faktörlerinin olması durumunda dozun %33 oranında azaltılması düşünülebilir: Obez (BMI>40) Şiddetli karın şişliği Daha önce ağır kemoterapi (son 3 ay)

OVHIPEC -1 çalışmasında over kanserinin PM'de sisplatin bazlı HİPEK sağ kalım avantajı sağlamıştır. Bu çalışmada sisplatin dozu 100 mg/m² olup dozun yarısı HİPEK başlangıcında, dördte biri ise böbrek fonksiyonunun korunması için sistemik sodyum tiyosülfat ile 30 ve 60. dakikalarda uygulandı. (Tablo 4)'de sisplatin bazlı HİPEK rejimleri yer almaktadır.

Kolorektal Kanser PM'de HİPEK Rejimleri:

HİPEK, kolorektal kanser peritoneal metastazı olan hastalarda sitoredüksiyonla birlikte potansiyel olarak yararlı bir tedavidir. Dünya çapında çeşitli kanser merkezlerinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bu konuyla ilgili üç önemli RCT'nin sonuçları ortaya çıkana

kadar rolü hiç araştırılmamıştı. PRODİGE 7 çalışması, radikal cerrahi ile tedavi edilen hastalarda oksaliplatin bazlı HİPEK'in rolünü açıklığa kavuşturdu. Tersine, PROPHYLOCHIP ve COLOPEC, peritoneal metastaz geliştirme riski yüksek olan hastalarda HİPEK'in rolünü yönetmek üzere tasarlanmıştır. Her üç çalışma da HİPEK'in periton metastazı tedavisinde veya önlenmesinde göreceli olarak etkisiz olduğunu gösterse de, bu sonuçlar bu tekniği terk etmek için yeterli değildir. Araştırmaların tasarımı ve istatistiksel değerleri ile ilgili bazı eleştirilere ek olarak, oksaliplatin bazlı HİPEK'in, özellikle sistemik platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda kolorektal peritoneal metastazların önlenmesinde veya tedavisinde etkisiz olduğu bulunmuştur.

Tablo 4. Sisplatin bazlı HİPEK rejimleri

Sisplatin bazlı rejimler
Sugarbaker rejimi 1. 2 L %1,5 dekstroz periton diyaliz solüsyonuna sisplatin ekleyin 2. Aynı 2 L %1,5 periton diyaliz solüsyonuna dokсорubisin ekleyin 3. 90 dakikalık HİPEK tedavisi için sisplatin dozu 50 mg/m ² , dokсорubisin dozu ise 15 mg/m ² 'dir. İntravenöz kemoterapi 1. 1 L %0,9 sodyum klorür 1,300 mg/m ² ifosamid ekleyin. İntraperitoneal kemoterapiyle eşzamanlı olarak 90 dakika boyunca sürekli IV infüzyona başlayın 2. 100 mL %0,9 sodyum klorür içinde 260 mg/m ² mesna disülfid ekleyip IV bolus olarak ifosamid infüzyonundan 15 dakika önce verin 3. 100 mL %0,9 sodyum klorür içinde 260 mg/m ² mesna disülfid ekleyip ifosamid infüzyonundan 4 saat sonra IV bolus olarak verin 4. 100 mL %0,9 sodyum klorür içinde 260 mg/m ² mesna disülfid ekleyip ifosamid infüzyonundan 8 saat sonra IV bolus olarak verin
Milan Ulusal Kanser Enstitüsü rejimi 1. 90 dakikalık HİPEK tedavisi için 15,25 mg/L dokсорubisin ve 43 mg/L sisplatin 2. 2. Periton boşluğunun kapasitesine bağlı olarak 4-6 L kemoterapi solüsyonu

PROPHYLOCHIP, COLOPEC ve çoğunlukla PRODİGE 7 çalışmalarının sonuçları, HİPEK'in kolorektal kanser PM yönetimindeki sonu kabul edilebileceği öne sürülmüştür. Ancak 3 çalışmada da seçilmiş bir hasta grubunda tek bir ilaç rejimi (oksaliplatin) ve HİPEK süresi (30 dakika) test edilmiştir. HİPEK'in KRK PM tedavisindeki rolüne ilişkin tartışma sürekli olarak gelişmektedir.

Her ne kadar Elias protokolü umut verici sonuçlar veren ilk yayının ardından geniş çapta benimsenmiş olsa da, PRODİGE 7'den sonra bu HIPEC protokolünün, HİPEK'in olası faydalı etkilerini araştırmaya devam etmek için değiştirilmesi gerektiği açıktır. Oksaliplatin ile HİPEK'i iyileştirmek için çeşitli önerilerde bulunulmuştur: oksaliplatinin irinotekan ile kombine edilmesi, intraperitoneal oksaliplatinin etkisini güçlen-

dermek için 5FU IV dozunun artırılması, oksaliplatin dozunun azaltılıp perfüzyon süresinin dört kat artırılması (200 mg/m²'ye, 120 dakika) veya ameliyat öncesi FOLFOX almayan hastalarda HİPEK'in oksaliplatin ile sınırlandırılması. Başka bir alternatif, tek başına veya diğer sitostatiklerle kombinasyon halinde MMC bazlı HİPEK'e geri dönmek olabilir; bu, tercih edilen seçenek gibi görünüyor, çünkü daha önce yaygın olarak kullanılan bir rejim olan neoadjuvan FOLFOX ile tedavi edilen hastalarda özellikle önemli olabilir. PRODIGE 7 araştırmacıları da oksaliplatin dışındaki ajanlarla sonuçlarının farklı olabileceğini vurguluyor. Oksaliplatin-HİPEK'i mitomisin C-HİPEK ile karşılaştıran çelişkili sonuçlara sahip birkaç randomize olmayan çalışma yayınlanmıştır. Her durumda, yayınlanan çalışmalar retrospektiftir ve iki ilaç arasında hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından anlamlı bir karşılaştırma yapılamaz.

PRODIGE 7 sonuçlarının KRK PM'nin klinik yönetimi üzerindeki etkisini araştıran PSOGI, uzman cerrahların katıldığı bir ankette, bu üç çalışmanın SRC-HİPEK uygulaması üzerinde büyük bir etkisi olduğu görülmektedir. Katılımcılar, SRC-HİPEK'in hâlâ KRK PM için bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, çoğu ülkede SRC-HİPEK'e ilişkin ulusal fikir birliği azalmıştır (19'a karşı 10) ve iki ülkede SRC-HİPEK ulusal kılavuzlardan çıkarılmıştır. Anketin en ilginç sonucu, panelistlerin çoğunda HİPEK rejiminin Mitomisin C bazlı HİPEK'e doğru kayması ve oksaliplatin bazlı HİPEK rejimlerinin kısmen kesilmesi veya monoterapi olarak kullanılmamasıdır.

HİPEK'in standardizasyon eksikliği göz önüne alındığında, PSOGI ve RENAPE grupları Kasım 2021'de HİPEK'in kullanımına yönelik öneriler ve kılavuzlar formüle etmek amacıyla, mümkün olan en yüksek uyumla ilerideki klinik araştırmaları değerlendirilecek 90 merkezden 140 uluslararası uzmanın yer aldığı Delphi konsensüs sürecine dayalı bir HİPEK protokolu tanımlamaya yönelik bir proje başlattı. Görünen o ki kolorektal kanser PM için tercih edilen HİPEK rejimi yüksek doz Mitomisin C'ye (35 mg/m²) dayalı olan rejime doğru kaymaya başlamıştır. Kolorektal kanser PM ve apendiks PM için dernekler/topluluklar tarafından önerilen HİPEK rejimleri (Tablo 5)'de ele alınmıştır.

Apendiks Tümörleri ve Psödomiksoma Peritonei

Apendiks kaynaklı peritoneal metastazlarda tam sitoreduksiyonu değerlendiren çoğu çalışmada HİPEK uygulanmıştır. Bu konuyla ilgili tek randomize kontrollü çalışma, kolorektal kanserli hastalarda SRC ve HİPEK sonuçlarını değerlendirmek üzere tasarlanmıştır

ancak apendiks adenokarsinomu olan bazı hastaları içeriyordu. Bu çalışma, palyatif cerrahi ile birlikte veya tek başına sistemik kemoterapiyle karşılaştırıldığında, SRC ve HİPEK'e ek olarak sistemik kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda sağ kalımın arttığını gösterdi. Apendiks kanseri olan hastalar üzerinde yapılan ilk ve tek randomize çalışma yakın zamanda rapor edilmiştir. Bu çalışmanın temel amacı, mitomisin C bazlı HİPEK'in toksisitesini, oksaliplatin bazlı HİPEK ile karşılaştırmak idi. Progresyonsuz ve genel sağkalım grupları arasında farklılık göstermedi ancak genel sonuçlar, tam sitoreduksiyon sağlanırsa uzun süreli sağkalımın mümkün olduğunu doğruladı.

Tablo 5. Apendiks ve Kolorektal Kanserler için Önerilen HİPEK Rejimleri (Derneklerce/merkezlerce en yaygın önerilen rejimler gösterilmiş ve ilk sıra öneriler kalın harflerle belirtilmiştir, PKİ peritoneal karsinomatozis indeksi)

Primer kanser	Ajan	Süre	Doz/konsantrasyon	Bidirectional IV tedavi
Apendiks	Mitomisin C	90 dk	30 mg (başlangıçta) + 10 mg (60. dk)	yok
		90-120 dk	30 mg/m ²	yok
	Mitomisin C + doksorubisin	90 dk	15 mg/m ² , 15 mg/m ²	5-FU (400 mg/m ²) + Lökovorin (20 mg/m ²)
	Oksaliplatin	30 dk	300 mg/m ²	5-FU (400 mg/m ²) + Lökovorin (20 mg/m ²)
Kolorektal	Mitomisin C	90 dk	30 mg (başlangıçta) + 10 mg (60. dk)	yok
		90-120 dk	30 mg/m ²	yok
	Oksaliplatin (yalnızca PKİ 11-15)	30 dk	300 mg/m ²	5-FU (400 mg/m ²) + Lökovorin (20 mg/m ²)

HİPEK için kullanılabilecek mevcut rejimler aşağıdaki gibidir: (Tablo 2-3 ve 5)

- Hollanda Yüksek Doz Mitomisin C Rejimi: 'Üçlü Dozaj Rejimi'
- Glehen Orta Doz Oksaliplatin Rejimi
- Amerikan Peritoneal Yüzey Malignitesi Derneği Düşük Doz Mitomisin C Rejimi: 'Konsantrasyona Dayalı Rejim'
- Elias Yüksek Doz Oksaliplatin Rejimi
- PMI Basingstoke IP kemoterapi rejimi: 'Vücut Yüzey Alanına dayalı'
- Mitomisin 10 mg/m², 1000 ml %0.9 sodyum klorür içinde, 60 dakika boyunca 42°C Aşağıdaki risk faktörlerinin olması durumunda dozun %33 oranında azaltılması düşünülebilir:

- Obez (BMI>40)
- Şiddetli karın şişliği
- Daha önce ağır kemoterapi (son 3 ay)

Epitelyal Over Kanserinde HİPEK

Epitelyal over kanseri (EOK) PM’de birçok farklı ilaç HİPEK uygulaması esnasında kullanılmıştır. İlaç rejiminin seçimi, faz I ve II çalışmalardan elde edilen klinik verilere sahip bazı ilaçlar için farmakokinetik verilere ve ilaç dozlarına dayanmaktadır. Ancak sisplatin dışında hiçbir ilacın randomize klinik çalışmada fayda sağladığı gösterilmemiştir. Bir HİPEK rejimini diğeryle karşılaştıran hiçbir klinik çalışma veya kaliteli çalışma yoktur.

Sisplatin bazlı HİPEK, OVHIPEC -1 çalışmasında sağ kalım avantajı gösterdi. Bu çalışmada Sisplatin dozu 100 mg/m² olup dozun yarısı HİPEK başlangıcında, dördte biri ise böbrek fonksiyonunun korunması için sistemik sodyum tiyosülfat ile 30. ve 60. dakikalarda uygulandı. Biri ileri over kanseri diğeri rekürren hastalık için olmak üzere iki faz I çalışma daha yürütülmüştür. İleri over kanserine yönelik CHIPASTIN çalışmasında, 75 mg/m² sisplatine ve tekrarlayan hastalık için HIPEC ROC-1 çalışmasında 100 mg/m²’de doz sınırlayıcı toksisite gözlemlendi. Ancak bu denemelerin hiçbirinde sistemik sodyum tiyosülfat veya nefroproteksi-yona yönelik başka bir ilaç kullanılmamıştır.

Yukarıda listelenen ilaçlar HİPEK yapılırken kombinasyon halinde kullanılabilir. İki ilacı birleştirmenin farmakolojik bir gerekçesi yoktur, ancak teorik olarak sistemik olarak kullanıldığında tek rejimden daha etkili olduğundan bir ilaç kombinasyonu uygulanabilir. EOK için kullanılan iki kombinasyon vardır: sisplatin ve doksorubisin veya sisplatin ve paklitaksel. Sisplatin ve doksorubisin farklı termal iyileştirme özelliklerine sahiptir. Kullanılan sisplatin dozu 50 mg/m², doksorubisin dozu ise 15 mg/m²’dir. Benzer şekilde paklitaksel ve sisplatin de farklı termal iyileştirme özelliklerine sahip iki ilaçtır. Sisplatin ve doksorubisin bazlı HİPEK’i paklitaksel bazlı HİPEK ile karşılaştıran 41 hastayı kapsayan prospektif bir çalışma, ileri EOK için SRC uygulanan hastalarda genel sağ kalım açısından hiçbir fark gösterilemedi. Başka bir çalışma ileri EOK için sisplatin ve paklitaksel kombinasyonunun kabul edilebilir bir morbiditeye neden olduğu ortaya konuldu. Başka bir retrospektif çalışma, rekürren EOK için sisplatin ve doksorubisin ile kabul edilebilir bir morbidite oranları gösterildi.

2022 yılında düzenlenen “PSOGI International consensus on HIPEC regimens for peritoneal malignan-

cies: Epithelial ovarian cancer” toplantısına panelistlerin büyük çoğunluğu sisplatin bazlı HİPEK’in epitelyal over kanserinde kullanılmasını önerdiler. Tek ajanlı sisplatin bazlı rejimler, hem ilerlemiş hem de tekrarlayan EOK için panelistler tarafından en çok tercih edilen rejimlerdi. En çok tercih edilen rejim OVHIPEC-1 protokolü oldu ve onu CHIPASTIN rejimi izledi (**Tablo 6**). Panel üyelerinin çoğunluğu tüm ilaç kombinasyonları için zayıf olumlu oy verdi; bu da her birinin etkinlik ve morbidite profili hakkında daha fazla bilgi edinmek için farklı rejimleri karşılaştıran gelecekteki çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösteriyor. Platin bazlı sistemik kemoterapinin sistemik toksisitesini önlemek için sodyum tiyosülfat kullanımı da panelistler tarafından kabul görmüştür.

Tablo 6. Epitelyal over kanserinde HİPEK’e yönelik klinik veya farmakokinetik verilerle desteklenen ilaç rejimleri

HİPEK rejimi	Ajan	İV ilaç	Yardımcı solüsyon	Süre	Endikasyon
OVHIPEC 1 Sisplatin rejimi	Sisplatin 100 mg/m ²	Böbrek koruması için sodyum tiyosülfat	Periton diyalizi solüsyonu	90 dk	İleri over kanseri
CHIPASTIN/ Fransız sisplatin rejimi	Sisplatin 70 mg/m ²		Periton diyalizi solüsyonu	60 dk	İleri over kanseri
HIPEC ROC-1 rejimi	Sisplatin 100 mg/m ²		Periton diyalizi solüsyonu	90 dk	Tekrarlayan over kanseri

Malign Peritoneal Mezotelyoma

(Diffüz Malign Peritoneal Mezotelyoma-DMPM)

Diffüz malign peritoneal mezotelyoma (DMPM), peritoneal boşluk içindeki metastatik nodüllerin geniş yayılımı, global kemorezistansı ve ilişkili sistemik lezyonların nadirliği göz önüne alındığında, peritoneal metastazların bir arketipi olarak kabul edilebilir. DMPM, SRC-HİPEK kombine tedavisinin geliştirilmesi için bir model görevi gördü. Bu tedavi, kür dahil en iyi uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir ve seçilmiş hastalarda uluslararası kılavuzlar tarafından önerilmektedir. HİPEK protokollerinin başlangıç doz yükseltme çalışmaları DMPM hastalarında yürütülmüştür, ancak bu hastalarda HİPEK protokollerini karşılaştıracak prospektif kontrollü veri mevcut değildir.

Mezotelyoma hastaları için hangi HİPEK rejiminin en uygun olacağı sorusuyla ilgili olarak iki gerçek mevcut gibi görünüyor: sisplatin yönetilebilir toksisite profili ile HİPEK tedavisinin mekezinde yer almaktadır ve sisplatine doksorubisinin eklendiği kombine ilaçlı HİPEK yöntemi daha iyi uzun vadeli sonuçlarla birliktir. Bu sisplatin doksorubisin kombine tedavisi peri-

toneal mezotelyoma hasta yönetimine yönelik ulusal/uluslararası kılavuzlarda tercih edilen protokol haline gelmiştir.

Sıklıkla komplet sitoredüksiyonun sağlandığı (CC-0/1) hastalarda, sisplatin 50 mg/m² ve doksorubisin 15 mg/m²'yi birleştiren rejim ilk seçenek olarak tercih edilmektedir, aynı rejimin sisplatin dozunun 100 mg/m²'ye

kadar artırıldığı protokol ise ikinci sıklıkla kullanılmaktadır. İnkomplet sitoredüksiyon yapıldığı durumlarda da bu iki seçenek aynı sıra ile HIPEK protokolü olarak kullanılmaktadır. Ancak tekrarlayan HIPEK uygulamalarında yüksek dozlu sisplatin (100mg/m²) ilk tercih olmalıdır.

KAYNAKLAR

- (1) Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K, et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer* 2014; 111: 1500-8.
- (2) Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737-43.
- (3) Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 2008; 15: 2426-32.
- (4) Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370-7.
- (5) Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: up-front therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1109-15.
- (6) Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006; 7: 69-76.
- (7) Esquivel J, Piso P, Verwaal V, et al. American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2014; 110: 777-8.
- (8) Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1435-43.
- (9) Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010; 116: 5608-18.
- (10) Sugarbaker PH. Parietal peritonectomy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1250.
- (11) Quénet, F.; Elias, D.; Roca, L.; Goéré, D.; Ghouiti, L.; Pocard, M.; Facy, O.; Arvieux, C.; Lorimier, G.; Pezet, D.; et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021, 22, 256-266.
- (12) Konisgrainer A, Rau B. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): don't throw the baby out with the bathwater. *Pleura Peritoneum.* 2018; 3(4): 20180131.
- (13) Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: Pharmacological studies. *Cancer Res* 1990; 50: 5790-4.
- (14) Mahteme H, Von Heideman A, Grundmark B, Tholander B, Pahlman L, Glimelius B, et al. Heterogeneous activity of cytotoxic drugs in patient

- samples of peritoneal carcinomatosis. Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 547-52.
- (15) Cashin PH, Mahteme H, Graf W, Karlsson H, Larsson R, Nygren P. Activity ex vivo of cytotoxic drugs in patient samples of peritoneal carcinomatosis with special focus on colorectal cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 435.
 - (16) Budman DR. Dose and schedule as determinants of outcomes in chemotherapy for breast cancer. *Semin Oncol.* 2004; 31(6 Suppl 15): 3 9.
 - (17) Cotte E, Passot G, Tod M, Bakrin N, Gilly FN, Steghens A, et al. Closed abdomen hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with irinotecan and mitomycin C: a phase I study. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 2599-603.
 - (18) Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol.* 2002; 13: 267-72.
 - (19) Stewart JH, Shen P, Russell GB, et al. A Phase I trial of oxaliplatin for intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the treatment of peritoneal surface dissemination from colorectal and appendiceal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 2137-45.
 - (20) Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1-11.
 - (21) Elias DM, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 755-69.
 - (22) Sugarbaker PH, Stuart OA, Carmignani CP. Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 703-8.
 - (23) Mas-Fuster MI, Ramon-Lopez A, Nalda-Molina R. Importance of standardizing the dose in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): a pharmacodynamic point of view. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 273-4.
 - (24) Witkamp A. Dose finding study of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C in patients with carcinosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol.* 1998; 24: 214.
 - (25) Turaga K, Levine E, Barone R, Sticca R, Petrelli N, Lambert L, et al. Consensus guidelines from the American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 1501-5.
 - (26) Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J.* 2009; 15: 216-24.
 - (27) Ceelen W. HIPEC with oxaliplatin for colorectal peritoneal metastasis: the end of the road? *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45: 400-2.
 - (28) Elias DM, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003; 12: 755-69.
 - (29) Goe'ré D, Glehen O, Quenet F, Guilloit JM, Bereder JM, Lorimier G, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PRO-PHYLOCHIP- PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 1147-54.
 - (30) Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AGJ, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *COLOPEC Collaborators Group. Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4: 761-70.
 - (31) Cashin PH, Ehrsson H, Wallin I, et al. Pharmacokinetics of cisplatin during hyperthermic intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69: 533-40.
 - (32) Mohamed F, Sugarbaker PH. Carrier solutions for intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12: 813-24.
 - (33) Pestieau SR, Schnake KJ, Stuart OA, Sugarbaker PH. Impact of carrier solutions on the pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001; 47: 269-76.
 - (34) Tsujitani S, Oka A, Kondo A, Katano K, Oka S, Saito H, et al. Administration in a hypotonic solution is preferable to dose escalation in intra-

peritoneal cisplatin chemotherapy for peritoneal carcinomatosis in rats. *Oncology*. 1999; 57: 77-82.

- (35) Elias D, El Otmány A, Bonnay M, Paci A, Duceux M, Antoun S, et al. Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology*. 2002; 63: 346-52.
- (36) Mehta AM, Van den Hoven JM, Rosing H, Hiltebrand MJ, Nuijen B, Huitema AD, Beijnen JH, Verwaal VJ. Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Pharm*. 2015; 479: 23-7.
- (37) Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperth*. 1999; 15: 79-107.
- (38) Hetting VE, Lemstra W, Meijer C, et al. Mechanism of hyperthermic potentiation of cisplatin action in cisplatin sensitive and resistant tumor cells. *Br J Cancer*. 1997; 75: 1735-43.
- (39) Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia: a review. *Int J Hyperth*. 1997; 13: 439-57.
- (40) Glockzin G, Gerken M, Lang SA, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. Oxaliplatin-based versus irinotecan-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal metastasis from appendiceal and colorectal cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2014; 14: 807.
- (41) Hakeam H, Ayman A, Waleed AT, Amen T. Systemic complications of the bidirectional intraoperative chemotherapy with intravenous ifosfamide and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) using cisplatin plus doxorubicin. *Pleura Peritoneum*. 2019; 4: 20190025.
- (42) Van der Speeten K, Lemoine L. HIPEC Methodology, comparison of techniques, and drug regimens: is there a need for standardization? In: A Bhatt, editor. *Management of peritoneal metastases: cytoreductive surgery, HIPEC, and beyond*. Singapore: Springer; 2018.
- (43) Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmány AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig*. 2000; 1: 431-9.
- (44) Leiting JL, Cloyd JM, Ahmed A, Fournier K, Lee AJ, Dessureault S, et al. Comparison of open and closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: results from the United States hyperthermic intraperitoneal chemotherapy collaborative. *World J Gastrointest Oncol*. 2020; 12: 756-67.
- (45) Ubink I, Bolhaqueiro ACF, Elias SG, Raats DAE, Constantinides A, Peters NA, et al. Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg*. 2019; 106: 1404-14.
- (46) Forsythe SD, Sasikumar S, Moaven O, et al. Personalized identification of optimal HIPEC perfusion protocol in patient derived tumor organoid platform. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27: 4950-60.
- (47) Piche N, Leblond FA, Sideris L, et al. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: a study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model. *Ann Surg* 2011; 254: 138-44.
- (48) Chalret du Rieu Q, White-Koning M, Picaud L, et al. Population pharmacokinetics of peritoneal, plasma ultrafiltrated and protein-bound oxaliplatin concentrations in patients with disseminated peritoneal cancer after intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion of oxaliplatin following cytoreductive surgery: correlation between oxaliplatin exposure and thrombocytopenia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 571-82.
- (49) Charrier T, Passot G, Peron J, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin increases the risk of postoperative hemorrhagic complications: analysis of predictive factors. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2315-22.
- (50) Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, et al. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology* 1998; 55: 130-8.
- (51) Triton TR, Yee G. The anticancer agent adriamycin can be actively cytotoxic without entering cells. *Science* 1982; 217: 248-50.
- (52) Salvatorelli E, De Tursi M, Menna P, et al. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin administered by intraoperative hyperthermic in-

- traperitoneal chemotherapy to patients with advanced ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 2365-73.
- (53) Hakeam HA, Breakiet M, Azzam A, et al. The incidence of cisplatin nephrotoxicity post hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery. *Ren Fail* 2014; 36: 1486-91.
- (54) The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Palliative care considerations. *Cancer* 2020, 126, 2571-2576.
- (55) Bushati, M.; Rovers, K.P.; Sommariva, A.; Sugarbaker, P.H.; Morris, D.L.; Yonemura, Y.; Quadros, C.A.; Somashekhar, S.P.; Ceelen, W.; Dubé, P.; et al. The current practice of cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal metastases: Results of a worldwide web-based survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur. J. Surg. Oncol.* 2018, 44, 1942-1948.
- (56) Papageorgopoulou C, Nikolakopoulos K, Seretis C. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Mitomycin C versus Oxaliplatin after Cytoreductive Surgery for the Treatment of Peritoneal Metastases of Colorectal Cancer Origin. *Chirurgia (Bucur)*. 2022 Jun; 117(3): 266-277.
- (57) Sommariva A, Tonello M, Coccolini F, De Manzoni G, Delrio P, Pizzolato E, et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014 May; 21(5): 1501-5.
- (58) Witmer HDD, Dhiman A, Turaga KK. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: Where do we stand? *Cancer*. 2023 Feb 15; 129(4): 495-502.
- (59) Lemoine, L.; Sugarbaker, P.; Van der Speeten, K. Drugs, doses, and durations of intraperitoneal chemotherapy: Standardising HIPEC and EPIC for colorectal, appendiceal, gastric, ovarian peritoneal surface malignancies and peritoneal mesothelioma. *Int. J. Hyperth.* 2017, 33, 582-592.
- (60) The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of colorectal metastases. *Cancer* 2020, 126, 2534-2540.
- (61) The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of appendiceal neoplasms. *Cancer* 2020, 126, 2525-2533.
- (62) Baumgartner, J.M.; Srivastava, A.; Melnitchouk, N.; Drage, M.G.; Huber, A.R.; Gonzalez, R.S.; Bell, P.; Wu, E.; Resnick, M.; Turaga, K.; et al. A Multi-institutional Study of Peritoneal Recurrence Following Resection of Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasms. *Ann. Surg. Oncol.* 2021, 28, 4685-4694.
- (63) Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, Van der Speeten K, Villeneuve L, Kusamura S, Kepenekian V, Deraco M, Glehen O, Moran BJ; PSOGI. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jan; 47(1): 11-35.
- (64) Delhorme JB, Villeneuve L, Bouché O, Averous G, Dohan A, Gornet JM, You B, Bibeau F, Dartigues P, Eveno C, Fontaine J, Kepenekian V, Pocard M, Rousset P, Quenet F, Mariani P, Glehen O, Goéré D. Appendiceal tumors and pseudomyxoma peritonei: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (RENAPE, RENAPATH, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR). *Dig Liver Dis*. 2022 Jan; 54(1): 30-39.
- (65) Sugarbaker PH. A narrative review of what can HIPEC do. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Sep; 49(9): 106976.
- (66) Bhatt A, Glehen O, Bakrin N, Brennan D, Van Driel W. ASO Author Reflections: Which HIPEC Regimens Should be Used in Patients with Epithelial Ovarian Cancer? In the Clinic and in Randomized Trials. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jul 21.
- (67) Bhatt A, Glehen O. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment Armamentarium of Epithelial Ovarian Cancer: Time to End the Dichotomy. *Visc Med*. 2022 Apr; 38(2): 109-119.
- (68) Bhatt A, Glehen O, Zivanovic O, Brennan D, Nadeau C, Van Driel W, Bakrin N. The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023 Aug 10.
- (69) Bhatt A, Glehen O, Bakrin N, Brennan D, Van Driel W. ASO Author Reflections: Which HIPEC

Regimens Should be Used in Patients with Epithelial Ovarian Cancer? In the Clinic and in Randomized Trials. Ann Surg Oncol. 2023 Jul 21.

- (70) Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, Lurvink RJ, Govaerts K, De Hingh IHJT, Moran BJ, Van der Speeten K, Deraco M, Glehen O; PSOGI. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Jan; 47(1): 36-59.
- (71) Kepenekian V, Sgarbura O, Marchal F, Villeneuve L, Kusamura S, Deraco M. 2022 PSOGI Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal

Malignancies: Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma. Ann Surg Oncol. 2023 Nov; 30(12): 7803-7813.

- (72) Kepenekian V, Sgarbura O, Marchal F, Villeneuve L, Glehen O, Kusamura S, Deraco M. Peritoneal Mesothelioma: Systematic Review of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Protocol Outcomes. *Indian J Surg Oncol.* 2023 Jun; 14(Suppl 1): 39-59.
- (73) Chicago Consensus Working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of peritoneal mesothelioma. *Cancer.* 2020 Jun 1; 126(11): 2547-2552.



HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ CİHAZLARI KULLANIM İLKELERİ TEKNİK ÖZELLİKLERİ AVANTAJLAR VE DEZAVANTAJLAR

Dr. Alparslan Saylar⁽¹⁾, Dr. Nuri Okkabaz⁽²⁾

(1) Viranşehir Devlet Hastanesi

(2) Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Sitoredüktif cerrahi uygulanan birçok hastada karın boşluğunda kalması muhtemel kanser hücrelerini etkili bir şekilde tedavi etmek için hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem kemoterapötiklerin yoğunlaştırılmış dozlarda karın içine uygulanmasını sağlar. Ayrıca yüksek ısı ile direkt hücre ölümü yoluyla ya da kemoterapi ilaçlarının hem etkinliğini hem de doku penetrasyonunu artırarak kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasını sağlar. HİPEK cihazları kemoterapötiklerin uygulanabilmesini, uygulanacak sıvının karın içinde mümkün olduğunca homojen şekilde devir-daim yapılabilmesini, sıvı sıcaklığının belli bir derecede sabit tutulabilmesini sağlayan cihazlardır.

Bu yazıda HİPEK cihazlarının çalışma prensiplerine ve temel teknik özelliklerine değinildikten sonra ülkemizde kullanımda olan cihazların benzer ve farklı yönleri sunulacaktır.

Abstract:

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is usually performed after cytoreductive surgery to eliminate spilled tumor cells inside abdominal cavity. HIPEC technique provides application of concentrated doses of chemotherapeutics intraperitoneally. Hyperthermia itself may exhibit direct cell-killing of malignant cells, potentiates the cytotoxicity of certain chemotherapy agents, and enhances the tissue penetration of the administered drug. HIPEC devices provide administration of chemotherapeutic agents, homogeneous circulation of fluid, and stabilization of fluid temperature at a predefined level.

In this article, working principles and technical properties of HIPEC devices will be mentioned and properties of devices used in Türkiye will be given comparatively.

Sitoredüktif cerrahi sonrası hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) işlemi, karın boşluğunda kalması muhtemel kanser hücrelerini etkili bir şekilde tedavi etmek için kullanılan bir yöntemdir. HİPEK uygulaması sitotoksik ilaçlar olan kemoterapötiklerin yoğunlaştırılmış dozlarda karın içine uygulanmasını sağladığı gibi yüksek ısının direkt hücre ölümünü tetikleyerek ya da kemoterapi ilaçlarının hem etkinliğini hem de doku penetrasyonunu artırarak kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasını sağlar. Bunun için kemote-

rapötiklerin uygulanabilmesi, uygulanacak sıvının karın içinde mümkün olduğunca homojen dağılabilmesi ve devir-daim yapılabilmesi, sıvı sıcaklığının belli bir derecede sabit tutulabilmesi gerekmektedir⁽¹⁾. Günümüzde bu görevleri yerine getirmek üzere kullanılan birçok cihaz bulunmaktadır.

HİPEK cihazlarında kemoterapi ilacının karıştırılacağı sıvıyı muhafaza eden bir rezervuar bölgesi, sıvıyı istenilen sıcaklığa ulaştıracak bir ısıtıcı, sıvının karın içine gönderilmesini sağlayan bir ya da birkaç pompa

sistemi, gerek vücut içinde gerekse vücut dışında sıvının ısısını ölçen termal problemler, karın içindeki sıvı basıncını ölçen donanım ile tüm bu işlemlerin kontrolünü sağlayan bir sistem bulunmaktadır⁽²⁾. Firmalar arasında her donanımın hacim, sayı ya da fonksiyonları açısından farklılıklar bulunabilir.

Bu yazıda HİPEK cihazlarının çalışma prensiplerine ve temel teknik özelliklerine değinildikten sonra ülkemizde kullanımda olan cihazların benzer ve farklı yönleri sunulacaktır.

HİPEK cihazlarında bulunması gereken en temel özellik karın boşluğuna uygulanacak sıvıların ısıtılabilir olmalarıdır. Hedef sıvıyı belli bir sıcaklık derecesine ulaştırmak olsa da bunu gerçekleştirme gereçleri açısından cihazlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Elektromanyetik indüksiyon ısıtıcı sistemi kullanan cihazın yanı sıra birçok firma bobin şeklinde ya da plaka şeklinde metalik ısı değişim sistemi kullanmaktadır⁽³⁻⁸⁾.

HİPEK cihazları kemoterapi ilaçlarının karın boşluğunda homojen ve etkin bir şekilde dağılmasını sağlamak adına sıvı dolaşımını ve karıştırmayı da sağlamalıdır. Bunun için cihazlarda farklı pompa sistemleri ve kataterler mevcuttur. Karın içine uygulanacak olan sıvı bir ya da birkaç pompa yardımıyla cihazın ısıtıcı sisteminden geçirilerek istenilen sıcaklık olan 41-43°C (ortalama 42°C) noktasına getirilir. Bu aşamada ısıtılmış sıvı kataterler vasıtasıyla karın boşluğuna gönderilir ve devir daim yapan sıvının tekrar istenilen sıcaklığa ulaşması beklenir. Birkaç dakika içinde gerçekleşen bu adımlardan sonra kemoterapi ilacı sıvıya karıştırılarak karın boşluğu irrigasyonuna devam edilir. Sıvı karın boşluğuna cihazın özellikleri dikkate alınarak ve hekimin uygun gördüğü bir hızda gönderilir⁽¹⁾. Mevcut HİPEK cihazlarında dakikada 2600ml kadar sıvı pompalanması mümkün olmaktadır.

Karın boşluğundaki sıvının cihaza dönüşü ise bazı cihazlarda tamamen intraabdominal alanda oluşan basıncın itme kuvveti oluyorken bazı cihazlarda pompanın negatif çekme gücü ile gerçekleşmektedir. Cihazla dönen sıvı, ısı değiştirici hazneden geçerken ısı problemlerinden aldığı değerlere göre sıvı sıcaklığını hedeflenen sıcaklıkta sabit tutmaya çalışır.

Cihazlarda ayrıca intraabdominal basıncı ölçen problemler de bulunmaktadır. HİPEK başlangıcında dren kenarı ve insizyon gibi alanlar sıvı kaçağı var mı diye kontrol edilip olası sorunlar düzeltilse de basınç problemleri sayesinde diyafram, vajen güdük ya da rektum güdük gibi görülemeyen alanlardan sıvı kaçağı olup olmadığı anlaşılabılır.

Günümüzde ağırlıklı olarak uygulanan kapalı HİPEK yönteminde sıvının karın boşluğunda yüksek akım hızı ile tüm karın boşluğuna yayılması beklense de deneysel çalışmalarda belli alanlarda ısı ve ilaç göllenmeleri olduğu gösterilmiştir. Bu sorunu aşmak adına bir HİPEK cihazında karın boşluğuna CO2 insüflasyonu sağlayan bir aparat kullanılarak sıvının homojen dağılımı sağlanmaya çalışılmaktadır^(3,9).

Hasta ve sağlık çalışanı güvenliğinin öneminin anlaşıldığı günümüzde HİPEK cihazları da güvenlik önlemleriyle donatılmıştır. Kemoterapi ilaçlarının ameliyathane ortamına, dolayısıyla sağlık çalışanlarına aerosol ve direkt temas yoluyla bulaşımı engellemek için sıvı döngüsü kapalı sistem olarak gerçekleştirilmektedir. Çoğunlukla kapalı yöntem HİPEK uygulanan günümüzde kemoterapi içeren sıvı, karın boşluğu ile cihaz arasında güvenli bir şekilde döndürülmektedir.

Sıvının karın içinde istenilen sıcaklığa ulaşışını ulaştırmanın kontrolünü yapan ısı problemleri bir yandan da ısısının normal vücut hücreleri için tehlikeli sıcaklıklara ulaşmadan ısı kontrolü yapmamızı sağlar.

HİPEK işleminin kesintisiz sürdürülmesi de işlemin etkinliği ve güvenliği açısından önemlidir. Bu amaçla bazı HİPEK cihazları kesintisiz güç sunumu yapabilmektedir.

Ülkemiz koşullarında kurumlarda demirbaş olarak HİPEK cihazı bulunmayıp belli firmalar tarafından kiralama usulü kullanım olduğundan cihazların taşınabilirlikleri de önem kazanmaktadır. Etkin bir tedavi çözümü sunan bir cihazın boyutu ve ağırlığının düşük olması taşınma açısından avantaj olarak kabul edilebilir. Diğer yandan, tekerlekli yapıları sayesinde HİPEK cihazları yüksek ağırlıkta olsa bile ekibi yormadan taşınabilmektedir. Yer kaplama açısından bakıldığında ise özellikle ameliyathane odası küçük olan merkezlerde büyük boyutlu cihazlar ekibin serbestçe hareket etmesi engel oluşturabilir.

Ülkemizde Mayıs 2023 tarihi itibarıyla kullanımda olan HİPEK cihazları Combat PRS+ (Combat Medical, Herts UK)⁽³⁾, Exiper (Menfis, Medolla, Italy)⁽⁴⁾, Performer HT (Rand, Modena, Italy)⁽⁵⁾, ThermoChem HT-2000 (Thermosolutions, White Bear Lake, MN, USA)⁽⁶⁾, SunChip 2 (Gamida, Eaubonne, France)⁽⁷⁾ ve Belmont Hyperthermia (Belmont, Billerica, MA, USA)⁽⁸⁾ olup fiziki ve teknik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ülkemizde kullanımda olan HİPEK cihazlarının özellikleri

	Combat	Exiper	Performer HT	Thermochem	Sunchip	Belmont
Boyut	35 x 42 x 89	75 x 66 x 141	50 x 55 x 140	43 x 44 x 131	46 x 49 x 151	31 x 19 x 37
Ağırlık	32 kg	65 kg	85 kg	80 kg	100 kg	13kg
Enerji	240 volt	230 volt	110/ 230 volt	120/ 240 volt	110/ 230 volt	120/ 240 volt
Taşıma	Tekerlekli	Tekerlekli	Tekerlekli	Tekerlekli	Tekerlekli	Serum askısına monte edilebilir
Hacim	6 lt	16 lt	20 lt	4 lt	5lt	4,4 lt
Uygulama tekniği	Açık, kapalı	Açık, kapalı	Açık, kapalı	Açık, kapalı	Açık, kapalı	Açık, kapalı
Set dolumu	Otomatik	Otomatik	Otomatik	Otomatik	Otomatik	Otomatik
Katater sayısı	4 adet	4 adet	4 adet	Çok seçenekli	Çok seçenekli	2 adet
Isı probu	8 adet	10 adet	8 adet	4 adet	5 adet	4 adet
Akım pompaları	Peristaltik pompa (1 adet)	Peristaltik pompa (4 adet)	Peristaltik pompa (2 adet)	Silindirik tipi peristaltik pompa 2400 ml/dk	Peristaltik pompa (2 adet)	Silindirik tipi peristaltik pompa
Akış hızı	1200 ml/dk	2000 ml/dk	2000 ml/dk		2600 ml/dk	1000 ml/dk
Basınç kontrolü	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Kaçak uyarı sistemi	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Sıcaklık	43°C	45°C	46°C	47°C	55°C	48°C
Kontrol paneli	Dokunmatik	Dokunmatik	Dokunmatik	Dokunmatik	Dokunmatik	Dokunmatik
Kesintisiz güç kaynağı	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Şarj edilebilir
USB Kayıt	Var	Var	Var	Var	Var	Yok
Sertifika	CE	CE	CE, FDA	CE, FDA	CE, FDA	CE, FDA

KAYNAKLAR

- (1) González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and Technique World J Gastrointest Oncol 2010 February 15; 2 (2): 68-75.
- (2) Lim PQ, Han IH, Seow KM, Chen KH. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): An Overview of the Molecular and Cellular Mechanisms of Actions and Effects on Epithelial Ovarian Cancers. Int J Mol Sci. 2022 Sep 3; 23 (17): 10078.
- (3) <https://combatcancer.com/healthcare-professionals/surgical-oncology/prs-hipec-system> (20.05.2023 tarihinde erişilmiştir.)
- (4) <https://www.artisaglik.com/product/sicak-kemoterapi-hipertermik-kemoterapi/> (20.05.2023 tarihinde erişilmiştir.)
- (5) <https://rand-biotech.com/extra-us/performer-ht-hyperthermic-perfusion-treatments-in-surgical-oncology-hyperthermia/> (20.05.2023 tarihinde erişilmiştir.)
- (6) <https://www.thermasolutions.com/ht-2500-3/> (20.05.2023 tarihinde erişilmiştir.)
- (7) http://mizana.com.tr/wp-content/uploads/2020/09/Sunchip-2-documentation_UK.pdf (20.05.2023 tarihinde erişilmiştir.)
- (8) <https://belmontmedtech.com/intraperitoneal-hyperthermia-device> (20.05.2023 tarihinde erişilmiştir.)
- (9) Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M, Rosati R, Rebuffat C, Tonelli C, Montorsi M. Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in the rat. J Surg Res 1991; 50: 82-87.



SİTOREDUKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR VE YAŞAM KALİTESİ

Dr. Erdal Polat⁽¹⁾, Dr. Ahmet Orhan Sunar⁽¹⁾

(1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği

Özet:

Kolorektal, over kanseri, mezotelyoma ve psödomiksomaya bağlı peritoneal karsinomatozda sitoreduktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi, 1990'lardan beri kullanılmaktadır. Bu teknik sayesinde sağkalım ve hastalıksız sağkalımda iyileşme yaşanmıştır.

SRC ve HİPEK'e bağlı morbidite ve mortalite, teknikteki gelişmelerle zaman içinde azalsa da halen %30'a varan morbidite ve %5'e varan mortalite bildirilmektedir. Morbidite sınıflaması için kullanılan NCI-CTCAE sisteminin medikal komplikasyonları da içermesi nedeniyle; sınıflandırmada kullanılan diğer yöntem olan Clavien-Dindo'ya üstün olduğu düşünülmektedir. SRC ve HİPEK'e bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar etkilediği sisteme göre; Gastrointestinal, pulmoner, kardiyovasküler, genitoüriner, hematolojik, nörolojik, immün sistem başlıkları altında sıralanmış ve açıklanmıştır. Major morbidite yaşamının genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Major morbiditeyi öngörmeyi sağlayan parametreler arasında peritoneal kanser indeksinin yüksek olması, ileri yaş, atrial fibrilasyon öyküsü, aşırtı sıvı replasmanı, hipoalbuminemi, preop assit varlığı, geniş peritonektomi, birden fazla anastomoz gibi etkenler tanımlanmıştır. Bu etkenlerden değiştirilebilir olanların düzeltilmesi ve ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) uygulanması; komplikasyonları azaltabilmek için önerilmektedir.

SRC ve HİPEK sonrası yaşam kalitesinde bozulmalar olabilmekte ve bu bozulma düzeyi EORTC-QLQ-C30, FACT ve SF-36 skorları kullanılarak değerlendirilmektedir. Yaşam kalite skorunu olumsuz etkileyen başlıca faktörler ileri yaş, kadın cinsiyet, uzun süren operasyon, yüksek peritoneal kanser indeksi, reziduel hastalık varlığı, adjuvan kemoterapi, majör komplikasyon, stoma rekürrens durumudur. Yaşam kalitesi operasyondan sonraki ilk 3 ayda kötüleşse de 6. aydan itibaren bazal değere ulaşarak 1 yılın sonunda artmaktadır.

SRC ve HİPEK tedavisindeki majör morbiditelerin sağkalımı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi nedeniyle bu tedavinin vaka sayısı 100'den fazla olan yüksek volümlü, deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir.

Abstract:

Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have been used in peritoneal carcinomatosis due to colorectal, ovarian cancer, mesothelioma and pseudomyxoma since the 1990s. This technique has improved overall survival and disease-free survival rates.

Even though morbidity and mortality due to CRS and HIPEC have decreased over time with advances in technique, morbidity of up to 30% and mortality of up to 5% are still re-

ported. Since the NCI-CTCAE system used for morbidity classification also includes medical complications; It seems to be superior to Clavien-Dindo, which is the other method used in classification. Complications arising from CRS and HIPEC are as follows, depending on the system they affect: gastrointestinal, pulmonary, cardiovascular, genitourinary, hematological, neurological and immune system. Experiencing major morbidity has been shown to have a negative impact on overall survival and disease-free survival. Factors such as high peritoneal cancer index, advanced age, history of atrial fibrillation, excessive fluid replacement, hypoalbuminemia, presence of preoperative ascites, extensive peritonectomy, and multiple anastomoses have been identified as parameters that predict major morbidity. Correcting the changeable factors among these factors and applying ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) is recommended to reduce complications.

The quality of life may decrease after CRS and HIPEC. We evaluate this using EORTC-QLQ-C30, FACT, and SF-36 scores. The main factors that lower the quality of life score are: advanced age, female gender, long operation time, high peritoneal cancer index, presence of residual disease, adjuvant chemotherapy, major complications, and stoma recurrence. After the operation, the quality of life worsens for the first 3 months. However, by the 6th month, it returns to its original level and improves after 1 year.

Since major morbidities in CRS and HIPEC treatment negatively affect survival and quality of life, it is recommended that this treatment be applied in high-volume, experienced centers with more than 100 cases.

Peritoneal karsinomatoz, ilk defa 1931 yılında over kanserinin lokal yayılımı olarak tanımlandı⁽¹⁾. Tedavisi için ise; 1990 yılına kadar primer kaynağı hangi organ olursa olsun peritoneal karsinomatozis inoperabl hastalık olarak kabul edilip sadece palyatif kemoterapi uygulanabilmekteydi ki, bu tedavi ile sağkalım ortalama 6 ayı geçememekteydi⁽²⁾. 1990'dan sonra tedavi için sitoreduktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) çalışmaları yapılmaya başlandı ve kolorektal kanser kaynaklı peritoneal kanserlerin tedavisinde sistemik kemoterapi ile sitoreduktif cerrahi ve HİPEK tedavisinin ilk defa randomize olarak karşılaştırıldığı çalışmada median sağkalımın sistemik kemoterapi gurubunda 12.6 ay, SRC ve HİPEK gurunda ise 22.2 ay (p=0,028) olduğu bildirildikten sonra bu tedavi metodunun uygulanması hızla yayılmaya başladı⁽³⁾. İlk yıllarda yüksek morbidite ve mortalite oranlarına rağmen zaman içinde birçok merkezin geniş hasta serilerini paylaşması, konsensüs toplantıları ve tedavide standartların belirlenmesi ile çok daha iyi sonuçlar elde edilmeye başlandı. SRC ve HİPEK tedavisi ile kolorektal kanser kaynaklı PK hastalarında median sağkalımın 22-47 ay, 5 yıllık sağkalımın %27-54 olması sağlanabildi⁽⁴⁾. Yeni yayınlanan ve randomize, faz 3 çalışma olan PRODIGE 7 çalışmasında, SRC ile HİPEK veya HİPEK'siz tedavi edilen kolorektal peritoneal kanserli hastalar karşılaştırıldığında median 40 aylık sağkalım elde edilebildi⁽⁵⁾. Psödomiksoma ve malign mezotelyomanın SRC ve HİPEK ile tedavisinde de 5 yıllık sağka-

lım %10'dan %50-90'a çıkartılabildi⁽⁶⁾. Over kaynaklı peritoneal kanserin SRC ve HİPEK ile tedavisinde ise 73 aylık median sağkalım sağlanabildi⁽⁷⁾.

SRC ve HİPEK Sonrası Morbidite

İlk yıllarda SRC ve HİPEK tedavisinde morbidite %40-60, mortalite %10-20 olarak bildirilse de zaman içinde tedavi metodundaki gelişmelerle morbidite %10-30, mortalite %1-5'e kadar iyileştirilebildi⁽⁶⁾. Ancak yayınlanan çalışmaları genel olarak değerlendirdiğimizde SRC ve HİPEK sonrası genel morbidite oranının %0-62 gibi çok geniş bir aralıkta olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁾. Morbidite oranlarındaki farklılığın en başta gelen sebebi merkezlerin komplikasyonlarını sınıflamak için başlıca iki farklı sınıflama metodu kullanmış olmalarıdır. Bu sınıflamalardan birincisi Clavien-Dindo sınıflamasıdır ki, bunda daha çok ameliyat sonrası cerrahi komplikasyonlar sınıflandırılmaktadır (**Tablo 1**)⁽⁹⁾. Diğer bir sınıflama ise NCI-CTCAE sınıflandırmasıdır ki, bunda hem cerrahi hem de medikal komplikasyonlar beraber değerlendirilmektedir⁽¹⁰⁾. Farklı sonuçların diğer bir nedeni ise; bazı çalışmalarda ameliyattan sonraki 30 gün içindeki komplikasyonlar bildirilmişken, bazı çalışmalarda ise 90 günlük komplikasyonlar bildirilmiştir. Çalışmalarda morbiditeler farklı kriterlerle ve farklı zaman aralıklarında sınıflandırıldıklarından dolayı çoğu çalışmaların sonuçlarını birbirleriyle kıyaslayabilmek de yanlış değerlendirmelere neden olabilmektedir. Dolayısıyla hangi morbidite sınıflandırmasının daha doğru sonuçlar verdiğini analiz eden çalışmalar; NCI-CTCAE

sınıflamasında hem medikal hem de cerrahi komplikasyonlar değerlendirildiğinden dolayı, SRC ve HİPEK tedavisi sonrası morbiditeleri daha doğru belirlemede 90 günlük zaman diliminde NCI-CTCAE sınıflamasının kullanılmasını önermektedirler⁽¹¹⁾. SRC ve HİPEK sonrası başlıca komplikasyonlar Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Clavien-Dindo Sınıflaması

Clavien - Dindo Sınıflaması	
Grade 1	Normal postop süreç etkilenmez, ek tedavi veya girişim yok Yara enfeksiyonu nedeniyle yaranın yatak başı açılması Ateş düşürücü, ağrı kesici, antiemetik, diüretik, fizyoterapi, elektrolit tedavisi
Grade 2	Grade 1’dekiler dışında farmakolojik tedavi Kan tranfüzyonu, total parantal nutrisyon
Grade 3	Cerrahi, endoskopik, radyolojik girişimler
3A	Genel anestezi gerekmeyen
3B	Genel anestezi gerektiren
Grade 4	Hayati tehdit eden komplikasyon
4A	Tek organ disfonksiyonu (örnek diyaliz gereksimi...)
4B	Multiorgan disfonksiyonu
Grade 5	Ölüm

SRC ve HİPEK Sonrası Major Morbidite

Major komplikasyon oranları da çalışmalarda çok farklı oranlarda bildirilmektedir. Örneğin tekrar ameliyat olmanın veya yoğun bakıma geri dönüşün Grade 4 morbidite olarak tanımlandığı bir çalışmada; grade 4 morbiditenin %19 olduğu ve bunların %28’inde hematolojik, %26’sında gastrointestinal komplikasyonlar olduğu belirtilmiştir⁽¹²⁾. İnvaziv girişimin grade 3 ve reoperasyon ile yoğun bakıma dönüşün grade 4 morbidite olarak tanımlandığı bir çalışmada ise grade 3 oranı %27, grade 4 oranı %14 olup bunların da %38’inde postoperatif hemoraji, %32’sinde gastrointestinal komplikasyonlar gözlenmiştir⁽¹³⁾. Clavien-Dindo sınıflamasına göre Grade 3-5’in major morbidite kabul edildiği güncel bir çalışmada ise SRC ve HİPEK sonrası major morbidite oranı %30 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Meşhur PRODIGE 7 çalışmasında ise NCI-CTCAE sınıflamasına göre major morbidite oranı %42 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾. Fakat majör komplikasyonlar (Grade 3, 4, 5) açısından da sınıflamalar karşılaştırıldığında; NCI-CTCAE sınıflamasındaki majör komplikasyonların yarısına yakını Clavien-Dindo sınıflamasında raporlanmamaktadır. Dolayısıyla prognostik önemi olan majör komplikasyonların doğru olarak belirlenebilmesi bakımından da NCI-CTCAE sınıflamasının kullanılması önerilmektedir⁽¹¹⁾.

Baumgartner ve arkadaşları SRC ve HİPEK ile tedavi ettikleri 247 hastanın %16.6’sında majör komplikasyon geliştiğini ve bunların da %44’ünde enfeksiyon, %18’inde gastrointestinal ve %16’sında pulmoner komplikasyonlar olduğunu belirtmişler⁽¹⁵⁾. Başka çalış-

malarda da en çok görülen majör morbiditeler postoperatif hemoraji, gastrointestinal komplikasyonlar (ileus, anastomoz kaçağı...) ve enfeksiyonlar (yara, intraabdominal abse, pulmoner, üriner enfeksiyonlar...) olarak belirtilmiştir^(12, 13).

Tablo 2- SRC ve HİPEK sonrası komplikasyonlar

- Gastrointestinal
- Anastomoz kaçağı
- İntestinal fistül
- Şilöz kaçak-fistül
- Pankreatit
- Pankreatik fistül
- Karaciğerden safra kaçağı
- Ostomi nekrozu
- Geç mide boşalımı
- İleus
- İshal
- Asit
- Hepatotoksite
- Pulmoner sistem
- Atelektazi
- Plevral effüzyon
- Pnömoni
- ARDS
- Pnömotoraks
- Pulmoner emboli
- Akciğer ödemi
- Kardiyovasküler sistem
- Aritmi
- Hipotansif iskemi
- Tromboflebit
- Venöz trombus
- Kalp krizi
- Genitoüriner sistem
- Üriner enfeksiyon
- Nefrotoksiste
- Üriner kaçak
- Hematolojik
- Nötropeni
- Pansitopeni
- Trombositoz
- Postop hemoraji - anemi
- Nörolojik sistem
- SVO
- Deliryum
- Depresyon
- Epileptik atak
- Enfeksiyon - immün sistem
- Yara enfeksiyonu
- Santral kateter enfeksiyonu
- Derin cerrahi alan enfeksiyonu
- Selülit
- Alerji
- Fırsatçı enfeksiyonlar...

Gastrointestinal Komplikasyonlar:

Yoğun bakıma tekrar yatan sepsisli hastaların %64.3'ünde sepsisin gastrointestinal sistemden kaynaklı olduğu ve aynı zamanda sepsisin de en sık mortalite sebebi olduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁾ (**Tablo 2**)'de belirtilmiş olan gastrointestinal komplikasyonlardan özellikle de anastomoz kaçağı, enterik veya pankreatik fistül sepsise ve hatta mortaliteye neden olabilmektedir.

Güncel, çok merkezli bir çalışmada; en az bir anastomozu olan 1020 hastanın analizinde anastomoz kaçak oranı %8 olarak bildirilirken sadece preoperatif albümin düşüklüğü anastomoz kaçağı ile ilişkili bulunabilmiştir⁽¹⁷⁾. Anastomoz sayısı postoperatif majör morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilindiğinden dolayı mümkün olduğunca hastanın durumuna göre birden çok anastomoz sayısından kaçınılması önerilmektedir⁽¹⁵⁾. Anastomoz kaçağının 243 hastada analiz edildiği başka bir çalışmada anastomoz kaçak oranının %10.3 olduğu ve daha çok ileostomi açılmamış kolokolik, kolorektal anastomozlarda kaçak olduğu bildirilmiştir. Fakat koruyucu ileostomilerin ancak yarıya yakınının takipte kapatılabildiği de vurgulanmıştır. Ayrıca ameliyat öncesindeki 60 günlük zaman diliminde bevasizumab içeren neoadjuvan tedavi alınmış olması durumu anastomoz kaçağı ile ilişkili tek faktör olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu bilgiler ışığında hastaların varsa preoperatif dönemdeki hipoalbuminemi durumu düzeltilmeli, bevasizumab içeren neoadjuvan tedavi almışsa en az 60 gün ameliyat için beklenmeli, mümkünse birden fazla anastomozdan kaçınılmalı, koruyucu ileostomilerin yarısının kapatılamayacağı ve sıvı kaybı ile kronik böbrek hasarı riski düşünülerek güvenli kolorektal anastomoz tekniklerini uygulayıp hasta bazlı olarak koruyucu ileostomiye karar verilmelidir.

SRC ve HİPEK sonrası pankreatik fistül insidansı %4.8 - %29 olarak bildirilmiştir. Özellikle hipek, splenektomi ve distal pankreatektomi yapılanlarda pankreatik fistül riskinin arttığı belirtilmiştir^(19, 20, 21). Bu hastalarda postoperatif dönemde sol üst batın lokalizasyonundaki dreni çekmeden önce pankreatik fistül olmadığından emin olunmalıdır.

Pulmoner Komplikasyonlar:

Solunum yolu kaynaklı sepsis, septik şokun ikinci en sık sebebidir. Uzun süren geniş SRC ve HİPEK ameliyatından sonra masif sıvı desteği verilirken, aynı zamanda akut protein kaybına bağlı başta pulmoner sistem olmak üzere üçüncü boşluklara ciddi sıvı kaçaşı olabilmektedir. Bu durum beklenmedik pulmoner problemlere sebebiyet verebilmektedir⁽¹⁶⁾. Preoperatif

dönemde pulmoner fonksiyon bozukluğu olan hastalara cerrahi kararı verilirken bu durum akılda tutulmalıdır. Her hastaya hem preoperatif hem de postoperatif dönemde pulmoner fizyoterapi uygulanmalıdır. Özellikle de diyafragma peritonu eksize edilen hastalarda plevral effüzyon gelişimi açısından dikkatli olunmalı ve gerektiğinde girişimsel drenaj uygulanmalıdır.

Kardiyovasküler Komplikasyonlar:

Geniş peritoneal rezeksiyon sonrası özellikle ilk 48 saat içinde gelişebilen hipovolemik şok ve sistemik inflamatuvar yanıtı bağlı başta aritmiler olmak üzere kardiyak komplikasyonlar gelişebilmektedir. Özellikle kardiyak aritmiler nadiren de olsa mortaliteye sebep olabilmektedir⁽¹⁶⁾.

Sistemik Komplikasyonlar:

HİPEK için, başta mitomisin ve platin bazlı ilaçlar olmak üzere, birden çok ilaç aynı anda intraperitoneal ve bazen intravenöz kombine olarak da verilebilmektedir. Bu durumda ilaçlar sinerjik sitotoksik etki gösterebilirken bu durum bazen sistemik toksisiteye de neden olabilmektedir. En sık görülenleri de nefrotoksisite ve hemotolojik yan etkilerdir⁽¹⁶⁾.

İntraperitoneal Sisplatin dozu 240mg'yi aştığı zaman sistemik komplikasyonların arttığı bildirilmiştir⁽²²⁾. Bazı merkezler sisplatin nefrotoksisitesini önleyebilmek için sodyum tiyosulfat kullanımını önermektedir⁽²³⁾. Canda ve arkadaşları da preoperatif dönemde renal disfonksiyonu olan, önceden kemoterapi almış veya 70 yaş üstü olan hastalarda postoperatif dönemde Grade 3/4 nefrotoksisite gelişebildiğini bildirmişler ve bu hasta gurubunda ilaç dozunun %30 azaltılmasına rağmen hastalarında majör nefrotoksisite oranının halen yüksek olduğunu bildirmişlerdir⁽²⁴⁾.

Hematolojik komplikasyonlardan en çok lökopeni ve nötropeni görülmektedir. Özellikle de hasta vücut yüzey alanına veya kilosuna göre intraperitoneal mitomisin verildiğinde %20-40 oranında lökopeni görülürken, ciddi lökopeni oranının %7 ve nötropeni oranının %4.5 olduğu bildirildiği çalışmada her hastaya sabit 40mg mitomisin verildiğinde kemik iliği süpresyonunun daha az görüldüğü belirtilmiştir⁽²⁵⁾. Ayrıca over kanserli 566 hastanın analiz edildiği başka bir kohort çalışmada ise Grade 3/4 lökopeni insidansının %11 olduğu belirtilmiştir⁽²⁶⁾.

Morbiditenin Sağkalıma Etkisi

Birçok çalışmada majör morbiditenin sağkalım sürelerine etkisi analiz edilmiştir. Baratti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, SRC ve HİPEK sonrası 5 yıllık

sağkalımın majör komplikasyon gelişen hastalarda %11.7, majör komplikasyon gelişmeyenlerde ise %58.8 olduğunu bildirmişlerdir⁽²⁷⁾. Alyami ve arkadaşları da median sağkalımın majör komplikasyon gelişen hastalarda 46.4 ay, majör komplikasyon gelişmeyen hastalarda ise 67 ay ($p < 0,001$) olduğunu bildirmişler⁽¹¹⁾. Simkens ve arkadaşları önceki çalışmalara benzer olarak majör komplikasyon gelişenlerde sağkalımın belirgin daha düşük olduğunu belirtmekle beraber, ayrıca 1 yıl içerisindeki erken rekürrens oranlarının da majör komplikasyon gelişenlerde %37, gelişmeyenlerde %18 ($p < 0,02$) olduğunu vurgulamıştır⁽²⁸⁾. Dolayısıyla majör morbiditenin hastaliksız sağkalımı ve genel sağkalımı olumsuz etkileyebilen önemli bir kötü prognostik faktör olduğu anlaşılmıştır. Aynı zamanda majör komplikasyon gelişen hastalarda hastanede yatış süresi, yoğun bakım yatış süresi, reoperasyon oranı, yaşam kalite skoru ve adjuvan kemoterapi alabilme durumları da olumsuz etkilenmekte olup bu durumun kötü prognoza katkı sağladığı düşünülebilir. Majör morbidite sonrasında artmış sistemik inflamatuvar yanıtın, proinflamatuvar kaskatı aktive ederek tümör büyümesini uyarıp erken rekürrenslere neden olabildiği bilinmektedir⁽²⁸⁾.

Major Morbiditeyi Öngörebileceğimiz Risk Faktörleri:

Sağkalımı olumsuz etkileyen majör morbiditeleri azaltabilmek için, öncelikle majör morbiditeye neden olabilen faktörler bazı çalışmalarda belirlenmeye çalışılmıştır. Malfroy ve arkadaşları 122 hastada gelişen %26,2 major morbiditeyi analiz ettiklerinde; hastada preoperatif dönemde atrial fibrilasyon öyküsünün olması, peroperatif PKİ'nin 14'ten fazla olması, diyafragmatik peritonektomi, postop ilk 24 saatte drenlerden 1500ml'den fazla sıvı gelmesi, peroperatif vasopresör ihtiyacın olması, HES verilmesi, postop ilk gün 70ml/kg 'den fazla sıvı verilmesinin majör morbidite ile ilişkili olduğunu tespit etmişler⁽²⁹⁾. Kengsakul ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir metaanalizde ise 60 yaş üstü yaşlı hasta, ECOG>0, hipoalbuminemi, tomografide asit saptanması, geniş peritonektomi ve splenektomi durumlarının morbidite ile ilişkili olduğunu tespit etmişler⁽³⁰⁾. Piso ve arkadaşları SRC ve HİPEK yapılan 2149 hasta sonuçlarının analizinde pankreatik rezeksiyon, rektal rezeksiyon ve en az bir anastomozun majör morbidite ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada 70 yaş üstü, erkek hasta, reoperasyon durumlarının mortalite ile ilişkili olduğu bildirilirken mortalite oranının; 100'den fazla hasta tecrübesi olan merkezlerde %1.5, 100'den az olanlarda %3.41 olduğu vurgulanmıştır⁽³¹⁾.

Morbiditeleri Nasıl Azaltabiliriz?

Sağkalımı olumsuz etkileyen majör morbiditeleri azaltabilmek için, bu veriler ışığında bazı otörler önerilerde bulunurken bazı merkezler de standartizasyon için konsensüs toplantıları yapmışlardır. Malfroy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada morbiditeleri analiz ederek birtakım önerilerde bulunmuşlar: Preoperatif hasta değerlendirilmesinde hastalığın komplet rezeksiyon yapılabilir aşamada olması ve hastanın genel durumunun büyük ameliyatı kaldırabilecek düzeyde olması önerilirken, atrial fibrilasyon öyküsünün olmasının yüksek morbidite riski oluşturduğunun göz önünde bulundurulmasını önermektedirler. Peroperatif dönemde de dikkatli ve dinamik anestezi takibi ile ameliyat sırasında hastanın hemodinamik stabilizasyonun sağlanması gerektiği vurgulanmıştır. Bu amaçla dengeli sıvı replasmanı ile gerekli olursa noradrenalin verilmesi önerilirken, HES tedavisinden koagülopati ve nefrotoksisite riski nedeniyle kaçınılması önerilmektedir. Özellikle PKİ ortalamasının 14'ün üstünde olması, diyafragma rezeksiyonu ve çoklu organ rezeksiyonu gibi komplike geniş cerrahinin yapılması durumunda merkezin tecrübesi ile ameliyatta kan kaybı, ameliyat süresi, morbidite ile mortalite oranları doğrudan ilişkili bulunduğundan deneyimli merkezlerin (100'den fazla vaka sayısı) önemi vurgulanmıştır. Postoperatif dönemde 24 saat içinde 70 ml/kg'den fazla sıvı tedavisi verilmesi, drenlerden 1500ml'den fazla sıvı gelmesi ve noradrenalin ihtiyacının olması durumunda majör morbidite riskinin çok arttığı bilinerek hastaya özel dinamik yoğun bakım takibinin yapılması önerilmektedir⁽²⁹⁾. Benzer çalışmalardan çıkarılan sonuçlar ve deneyimler ışığında, son yıllarda öncelikle jinekolojik kanserlerde ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokollerinin uygulanmasının postoperatif dönemde komplikasyonları ve dolayısıyla hastanede yatış süresini azaltabildiği anlaşılmıştır⁽³²⁾. Dolayısıyla ERAS protokolü önceleri perioperatif ve erken postoperatif dönem için önerilerde bulunurken preoperatif dönemdeki hipoalbuminemi, malnutrisyon, sigara, fiziksel ve pulmoner fonksiyonel kapasitede yetersizlik gibi düzeltilebilir parametreler ile ilgili önerileri içeren preoperatif ERAS protokolleri de yayınlanmış ve hızlıca birçok merkez tarafından klinik pratiğe yansıtılmaya başlanmıştır^(23, 30, 33, 34).

SRC ve HİPEK Sonrası Yaşam Kalitesi

SRC ve HİPEK prosedürü morbiditesi yüksek olsa da mortalite oranı %5'den azdır⁽⁶⁾. Hastaların maruz kaldığı majör cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlarla başarılı şekilde mücadele edilebilmesi için preoperatif hasta performansı ECOG'un 0-1 olması gereklidir.

Çünkü majör komplikasyonlar sonrası özellikle ilk 1 aylık dönemde hasta yaşam kalitesinde ciddi bozulmalar görülebilmektedir⁽³⁵⁾. Bu durum fark edilince özellikle son 10 yıldır SRC ve HİPEK sonrası yaşam kalitesinin değerlendirildiği bazı çalışmalar^(35, 36) ve bunların derlemeleri ile metaanalizleri^(37, 38) yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda yaşam kalite skoru olarak genelde EORTC –QLQ-C30⁽³⁹⁾, FACT⁽⁴⁰⁾ ve SF-36⁽⁴¹⁾. Çalışmaların analizi yapıldığında; preoperatif yaşam kalite skoru SRC ve HİPEK sonrası genelde ilk 3 ayda azalmakta yani kötüleşmekte fakat 6. aydan itibaren bazal değerine ulaşmakta ve hatta 1 yıl sonunda yaşam kalite skoru daha yüksek seviyeye ulaşmaktadır^(37, 38). Yaşam kalite skorunu olumsuz etkileyen başlıca faktörler ileri yaş, bayan cinsiyet, uzamış operasyon süresi, yüksek peritoneal kanser indeksi, rezidüel hastalık, adjuvan kemoterapi, majör komplikasyon, stoma rekürrens durumu olarak bildirilmiştir⁽³⁸⁾. Tüm bu bilgiler ışığında

hasta seçimi yaparken bazal yaşam kalite skorunu da göz önünde bulundurmak gereklidir ve hastaya ameliyat sonrası özellikle ilk 3 ayda yaşam kalitesinde azalma olabileceği fakat sonrasında iyileşmelerin olacağı anlatılmıdır. Hastaya cerrahi kararı verirken de uzun sağkalım sağlayabilme şansı ile ameliyat sonrası makul yaşam kalitesi arasındaki dengeyi göz önünde bulundurmak gereklidir. Aksi takdirde tam sitoreduksiyon yapılmış cerrahi sonrası kalıcı kötü yaşam kalitesi durumunda cerrahinin faydası tartışılır hale gelebilir.

Sonuç olarak; SRC ve HİPEK tedavisi morbiditesi yüksek tedavi metodu olup özellikle de majör morbiditeler sağkalımı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Dolayısıyla SRC ve HİPEK tedavisi ancak güncel gelişmeleri yakından takip eden, vaka sayısı 100'den fazla olan yüksek volümlü, deneyimli merkezlerde uygulandığında hedeflenen başarılar elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

- (1) Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol*, 1931;7: 423-443.
- (2) Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000, 88: 358-363.
- (3) Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 2426-2432.
- (4) Hall B, Padussis J, Foster JM. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of colorectal peritoneal metastasis. *Surg Clin North Am*, 2017, 97 (3): 671-682.
- (5) Que'net F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021, 22: 256-266.
- (6) Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, Bartlett D, Smith L. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4; 2 (1): e186847. doi: 10.1001/jamanetworkopen. 2018.6847.
- (7) Sleightholm R, Foster JM, Smith L, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies Multi-Institution evaluation of 1,051 advanced ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: an introduction of the peritoneal surface disease severity score. *J Surg Oncol*, 2016, 114 (7): 779-784.
- (8) Halkia E, Kopanakis N, Nikolaou G, Spiliotis J. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis. A review on morbidity and mortality. *J BUON*, 2015, 20: S80-S7.
- (9) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240: 205-213.
- (10) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 and v.4.0 (CTCAE). Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm [last accessed 14 Jun 2011]

- (11) ALYAMI, Mohammad, et al. Ninety-day post-operative morbidity and mortality using the National Cancer Institute's common terminology criteria for adverse events better describe post-operative outcome after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *International Journal of Hyperthermia*, 2018, 34.5: 532-537.
- (12) Sugarbaker P.H., Alderman R., Edwards G. et al. Prospective Morbidity and Mortality Assessment of Cytoreductive Surgery Plus Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy To Treat Peritoneal Dissemination of Appendiceal Mucinous Malignancy. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13: 635-644.
- (13) Yan T.D., Edwards G., Alderman R. et al. Morbidity and Mortality Assessment of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma-A Prospective Study of 70 Consecutive Cases. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14:515-525.
- (14) Livin M, Leonard D, Bachmann R, Remue C, Barbois S, Cotte E, Van Den Eynde M, De Cuyper A, Sinapi I, Van Maanen A, Kartheuser A. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a 13 years-retrospective monocentric study. *Acta Gastroenterol Belg*. 2022, Oct-Dec; 85 (4): 573-579.
- (15) Baumgartner JM, Kwong TG, Ma GL, Messer K, Kelly KJ, Lowy AM. A Novel Tool for Predicting Major Complications After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016, May; 23 (5): 1609-1617.
- (16) Wajekar AS, Solanki SL, Patil VP. Postoperative complications and critical care management after cytoreduction surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A systematic review of the literature. *World J Crit Care Med*. 2022, Nov 9; 11 (6): 375-386.
- (17) Wiseman JT, Kimbrough C, Beal EW, Zaidi MY, Staley CA, Grotz T, Leiting J, Fournier K, Lee AJ, Dineen S, Powers B, Veerapong J, Baumgartner JM, Clarke C, Patel SH, Dhar V, Hendrix RJ, Lambert L, Abbott DE, Pokrzywa C, Raoof M, Lee B, Fackche N, Greer J, Pawlik TM, Abdel-Misih S, Cloyd JM. Predictors of Anastomotic Failure After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Does Technique Matter? *Ann Surg Oncol*. 2020 Mar; 27 (3): 783-792.
- (18) Feenstra TM, Verberne CJ, Kok NF, Aalbers AGJ. Anastomotic leakage after cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2022, Dec; 48 (12): 2460-2466.
- (19) Saxena A, Chua TC, Yan TD, Morris DL. Post-operative pancreatic fistula after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: incidence, risk factors, management, and clinical sequelae. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17: 1302-1310.
- (20) Kusamura S, Baratti D, Antonucci A, et al. Incidence of postoperative pancreatic fistula and hyperamylasemia after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14: 3443-3452.
- (21) Kato K, Tate S, Nishikimi K, Shozu M. Management of pancreatic fistulas after a splenectomy as part of cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23: 1506-1511.
- (22) Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, Balestra MR, Laterza B, Deraco M. Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2012, 256: 334-341.
- (23) Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, Bell J, Bristow R, Guiral DC, Fagotti A, Falcão LFR, Glehen O, Lambert L, Mack L, Muenster T, Piso P, Pocard M, Rau B, Sgarbura O, Somashekhar SP, Wadhwa A, Altman A, Fawcett W, Veerapong J, Nelson G. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part I: Preoperative and intraoperative management. *Eur J Surg Oncol*, 2020 Dec; 46 (12): 2292-2310.
- (24) Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Öztop I, Karabulut B, Özzybek D, Sarioğlu S, Füzün M. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20: 1082-1087.

- (25) Feferman Y, Bhagwandin S, Kim J, Aycart SN, Feingold D, Labow DM, Sarpel U. Conflicting Data on the Incidence of Leukopenia and Neutropenia After Heated Intraperitoneal Chemotherapy with Mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 2017, 24: 3831-3836
- (26) Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, Abboud K, Meeus P, Ferron G, Quenet F, Marchal F, Gouy S, Morice P, Pomel C, Pocard M, Guyon F, Porcheron J, Glehen O; FROGHI (FRench Oncologic and Gynecologic HIPEC) Group. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39: 1435-1443.
- (27) Baratti D, Kusamura S, Iusco D, et al. Postoperative complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy affect long-term outcome of patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a two-center study of 101 patients. *Dis Colon Rectum*, 2014, 57: 858-868.
- (28) Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, et al. Serious postoperative complications affect early recurrence after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: 2656-2662.
- (29) Malfroy S, Wallet F, Maucourt-Boulch D, Chardonnel L, Sens N, Friggeri A, Passot G, Glehen O, Piriou V. Complications after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis: Risk factors for ICU admission and morbidity prognostic score. *Surg Oncol*, 2016 Mar; 25 (1):6-15.
- (30) Kengsakul M, Nieuwenhuijzen-de Boer GM, Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Niehot CD, van Beekhuizen HJ. Factors predicting postoperative morbidity after cytoreductive surgery for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2022, Jul; 33(4): e53.
- (31) Piso P, Nedelcut SD, Rau B, Königsrainer A, Glockzin G, Ströhllein MA, Hörbelt R, Pelz J. Morbidity and Mortality Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Data from the DGAV StuDoQ Registry with 2149 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol*, 2019 Jan; 26 (1): 148-154.
- (32) Tankou JJ, Foley O, Falzone M, Kalyanaraman R, Elias KM. Enhanced recovery after surgery protocols improve time to return to intended oncology treatment following interval cytoreductive surgery for advanced gynecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31: 1145-1153.
- (33) Cuijpers ACM, Heldens AFJM, Bours MJL, van Meeteren NLU, Stassen LPS, Lubbers T, et al. Relation between preoperative aerobic fitness estimated by steep ramp test performance and postoperative morbidity in colorectal cancer surgery: prospective observational study. *Br J Surg*, 2022, 109: 155-159.
- (34) Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, Bell J, Bristow R, Guiral DC, Fagotti A, Falcão LFR, Glehen O, Lambert L, Mack L, Muenster T, Piso P, Pocard M, Rau B, Sgarbura O, Somashekhar SP, Wadhwa A, Altman A, Fawcett W, Veerapong J, Nelson G. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPEritoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part II: Postoperative management and special considerations. *Eur J Surg Oncol*, 2020 Dec, 46 (12): 2311-2323.
- (35) Tsilimparis N, Bockelmann C, Raue W, et al. Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is it worth the risk? *Ann Surg Oncol*. 2013; 20 (1): 226-232.
- (36) Dodson RM, McQuellon RP, Mogal HD, et al. Quality-of-life evaluation after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: S772-S783.
- (37) Shan LL, Saxena A, Shan BL, Morris DL. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2014; 23 (4): 199-210.
- (38) Leimkühler M, Hentzen JEK, Hemmer PHJ, Been LB, van Ginkel RJ, Kruijff S, van Leeuwen BL, de Bock GH. Systematic Review of Factors Affecting Quality of Life After Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020 Oct; 27 (10): 3973-3983.

- (39) Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 441-450.
- (40) Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of Cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol* 1993; 11: 570-579.
- (41) Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.



SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK UYGULAMASINDA PATOLOJİK TANININ YERİ

Dr. Gürşah Kats-Uğurlu⁽¹⁾, Dr. Erdal Polat⁽²⁾

(1) Groningen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ve Medikal Biyoloji Bölümü

(2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Koşuyolu Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği

Özet:

Abdominal SRC ve HİPEK peritona metastaz gösteren karın içi tümörlerde uygulanan bir tedavi yöntemidir. Günümüzde bu tedavi yönteminin endike olduğu tümör tipi artmaktadır. Hastanın preoperatif, operatif ve postoperatif dönemde en iyi tedaviyi görebilmesi için multidisipliner yaklaşım gereklidir. Cerrah ve patoloğ bu takımın önemli elemanlarından olup tedavinin belirlenmesi ve uygulanmasında beraber çalışmaları tedavinin kalitesini arttıracaktır. SRC ve spesmenin patolojik değerlendirilmesi hem cerrahın hem de patoloğun bu konuda deneyimli ve ilgili olmasını gerektirmektedir.

Abstract:

Abdominal cytoreductive surgery (CRS) and HIPEC is a combination therapy method for the treatment of intraabdominal tumors with peritoneal metastasis. Nowadays the number of tumors with an indication for this treatment is increasing. For the patient to receive the best pre-operative, operative and post-operative care a multidisciplinary approach is mandatory. Surgeons and pathologists are important members of the multidisciplinary team and their collaboration in both decision making and applying this treatment would increase its quality. CRS procedure and both macroscopic and histopathologic examination of the resection specimen require dedicated and experienced surgeons and pathologists, respectively.

Giriş

Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK) yeni nesil bir tedavi yöntemi olup iki basamaktan oluşur. Karın içine yayılmış kansere bağlı tümörün rezeksiyonundan (sitoredüktif cerrahi {SRC}) sonra, geride kalan mikroskopik tümör hücrelerinin karına direk uygulanan ısıtılmış kemoterapi (HİPEK) ile yok edilmesi amaçlanır. Bu uygulamanın temelinde peritona yayılmış malignitenin sistemik kemoterapiye yanıtının düşük olacağı ve SRC sonrası verilen ilacın periton ile direk temasının geride kalan tümör hücrelerinin eradikasyonunda daha etkili olacağı hipotezi yatmaktadır⁽¹⁾. SRC ve HİPEK uygulamasının endikasyon ve kontraendikasyonları, bu alanda şimdiye kadar yapılmış ve yapılmakta olan çalışmaların sonuç-

ları bu kitabın diğer bölümlerinde geniş olarak tartışılmıştır.

Bu bölümde peritoneal kanser şüphesi veya tanısı olan hastalardan alınan doku örneklerinin patoloğ tarafından değerlendirilmesi sürecinde, cerrah ve patoloğ arasında doğru ve tam bilgi transferi için gerekli önemli ayrıntılar üzerinde durulacaktır.

Kanser hastalarının tedavilerinin planlanması ve planlanan tedavilerin uygulanması sürecinde patoloğlar, cerrahların en önemli ekip arkadaşlarıdır. Dolayısıyla patoloğ ve cerrah birbirlerini tanımasalar dahi aslında aynı amaca hizmet eden ekibin farklı birimlerindeki elemanlarıdır. Yapılan ameliyata dair bilgiler ve patoloji sonuçlarının değerlendirileceği multidisipliner onkoloji toplantıları hastaların alacağı tedavi algoritmasını belirleyecektir. Bu sebeple ameliyat ve patoloji

bilgilerinin eksiksiz ve doğru olabilmesi için cerrah ve patoloğ preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde ortak dili kullanmalı ve birbirlerinden karşılıklı ne beklentileri gerektiğini bilmelidirler.

SRC ve HİPEK Endikasyonu Alan Hastaların Klinikopatolojik Konseyinde Patologların ve Cerrahların Karşılıklı Veri Beklentileri

A) Cerrah Patologdan Ne Bekler?

A. 1) Preoperatif Dönemde Cerrahın Patologdan Beklentileri:

Özellikle kanserin histopatolojik tipi ve differansiyasyonu tedavi planını belirlemede ilk aşamadır. Birkaç örnek vermek gerekirse; kolorektal kanserde musinöz ve taşlı yüzük hücre komponentlerinin durumu⁽²⁾; peritoneal psödomiksoma tanısında appendiks kaynaklı bir tümör varsa bu tümörün güncel klasifikasyonunun bildirilmesi (Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm {LAMN}, High-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm {HAMN}, Mucinous Adenocarcinoma^(1, 2, 3) ve selüler hücre varlığı^(3, 4, 5, 6); malign mezotelyomanın histolojik alt tiplerinin belirtilmesi (epiteloid, sarkomoid, bifazik)^(7, 8, 9) gibi. Son yıllarda malign mezotelyomada tedavi planını belirlemede önemli yer tutan Kİ-67 indeksi gibi ek bilgiler henüz standard olarak uygulanmasa da hasta konseylerinde dile getirilip ilgili kurumda rutin olarak raporlanabilir; çünkü bunlar peritoneal kanserli hastaların tedavilerinin doğru planlanabilmesi için ilk gerekli bilgilerdendir⁽¹⁰⁾.

A. 2) İntraoperatif Dönemde Cerrahın Patologdan Beklentileri:

Bazen ameliyat başlangıcında karşılaşılan batın içi asitin malign olup olmadığının belirlenmesi, özellikle profilaktik HİPEK tedavi kararı için çok önem arz etmektedir. Bazı merkezler frozen sitoloji incelemesi sonucuna göre aynı operasyonda HİPEK tedavisi uygulayabilecek imkanlara sahip iken çoğu merkez elektif sitolojik değerlendirmenin sonucuna göre karar verilmektedir.

Her iki durumda da doğru değerlendirme için sitolojik örneklerin doğru yerlerden, yeterli miktarda alınıp, en kısa zamanda, uygun şekilde patoloji laboratuvarına ulaştırılması gereklidir. Batında sol diyafram altı, sağ subhepatik ve rektovezikal boşluk 100'er ml serum fizyolojik ile irriga edilip, 50 şer ml örnek alınır⁽¹¹⁾. Alınan sitoloji örneği bekletilmeden patoloji birimine gönderilmelidir. Benzer şekilde bazen biyopsi alınan dokunun inflamasyon veya malignite ayrımının yapılabilmesi için frozen incelemeye ihtiyaç duyulabilmek-

tedir. Bu durumlarda dikkat edilmesi gerekli hususları her cerrahi ekibin bilmesi gereklidir. Frozen analizi için doku gönderilmesi durumunda değerlendirmenin tahmini ne kadar sürede sonuçlandırılacağı ve değerlendirilmenin ekstra zaman alması durumunda cerrahi ekibin uzayacak süreç hususunda bilgilendirilmesi cerrahi ekibin ameliyat sürecini daha iyi yönetebilmesine yardımcı olacaktır. Son olarak cerrahi sınır analizi için doku gönderilirken doku üstündeki işaretlemeler kolayca anlaşılır olmalıdır.

A. 3) Postoperatif Dönemde Cerrahın Patologdan Beklentileri:

Patoloji raporunda frozen için gönderilen materyalin parafin sonucunun kalın puntolu karakterlerle vurgulanması önem arz etmektedir. Çoklu organ rezeksiyonlarının incelenme sürecinde cerrah ve patoloğ mümkünse beraber makroskopik değerlendirme yapabilmelidir. Aynı ayrı veya enblok çoklu organ rezeksiyonlarında spesimende gerekli işaretlemeler kolay anlaşılır olmalıdır. Peritoneal kanser gelişme riski olan durumlar (T3, T4 tümör, cerrahi sınır pozitifliği, tümör perforasyonu, tümör adacığı...) için bir peritoneal kanser risk skorlaması oluşturulabilir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi almış hastaların patolojik değerlendirmelerinde kemoterapiye cevap durumunun raporda belirtilmesi sonraki tedavi planı için oldukça önemli olacaktır⁽¹²⁾.

B) Patoloğ Cerrahtan Ne Bekler?

B. 1) Preoperatif Dönemde Patoloğun Cerrahtan Beklentileri ve Tümör Biyopsilerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi

- Varsa daha önce tanısı konmuş tümörü ile ilgili olabilecek hastalıkları,
- Varsa ameliyat öncesi kemoterapi öyküsü
- Hastanın daha önce tedavi edilmiş diğer neoplastik hastalıkları
- Tümör biyopsisinin alındığı organ ve tümörün tanısı.

B. 2) İntraoperatif Dönemde Patoloğun Cerrahtan Beklentileri ve Bu Süreçte Yapılabilecek Histopatolojik Değerlendirmeler

Histopatolojik hızlı tanı yöntemlerinden biri frozen section uygulamasıdır. Burada ameliyat sırasında hastanın tümöründen alınan biyopsi veya eksizyon materyali herhangi bir ön işleme tabi tutulmadan direkt patoloji laboratuvarına gönderilir. Gönderilen parçanın büyüklüğüne göre tamamının veya bir kısmının frozen ile inceleneneğine karar verilir. Küçük parçaların tamamının

(1 cm x 1 cm x 1cm boyutlarında), büyük parçaların ise makroskopik olarak tümör içerebileceği düşünülen kısımlarının incelenmesi önerilir (Makroskopide fibröz değişimler gösteren kısımlar, fibröz-nekrotik geçiş alanları gibi). Küçük veya büyük parçaların frozen sonrasında yapılacak rutin histopatolojik incelemeleri için 0,5 cm kalınlıkta dilimlenmeleri önerilir. Laboratuvarında bu doku dilimleri (lameller) dondurulur. Dondurulan dokudan mikrotom kullanılarak 4-5 mikron (μm) kalınlığında kesitler alınır. Bu kesitler hemotoksilen eosin boyası ile boyanır. Alınan doku parçasının özelliklerine göre 20-30 dakika içinde patolojik histolojik ön tanıya mikroskopik- veya dijital inceleme ile ulaşabilir ve telefon ile ameliyathanedeki cerraha sonucu bildirir. Sonucu bildirirken hasta adını, doğum tarihini ve gönderilen parçanın yerini tekrarlar ve sonucu iletir. Bu bilgilerin tekrarlanması zaman kaybı gibi görülmese de yüksek volümlü patoloji laboratuvarlarında gönderilen doku örneğinin ve hasta isimlerinin karıştırılmasını önlemede patolojiler için en önemli kontrol basamaklarından biridir. Frozen section uygulaması özellikle primer tümör ile senkron peritoneal metastastazı olan hastalarda sitoreduksiyonun yanı sıra HİPEK tedavisinin uygulanıp uygulanmayacağını belirlemede önem taşıyabilir. Örneğin daha önce perfore olmuş tümörde peritonda görülen az sayıdaki lezyonların metastaz mı yoksa perforasyona bağlı yabancı cisime yönelik fibröz doku mu olduğunun ayrımı frozen section uygulaması ile konulabilir. Ya da karın içinde primer tümörden uzakta görülen birkaç peritoneal lezyonun metastaz olup olmadığına bakılarak peritoneal kanser indeksi (PKİ) daha emin hesaplanabilir⁽¹³⁾.

Frozen uygulamasına başvurulabilecek diğer bir endikasyon hastanın primer tümörünün tipi olabilir⁽¹⁴⁾. Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı almış hastalarda SRC ve HİPEK sonrası kötü hayatta kalım oranlarını bildiren çalışmalar vardır. Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısının frozen section inceleme ile konulması sadece bu komponentin olduğu tümörlerde olasıdır. Birden fazla komponenti olan tümörlerde taşlı yüzük hücreli karsinom teşhisi bu komponente ait tümör hücrelerinin primer tümörde %50 den fazla olduğu durumlarda konulabilir. Metakron metastazı olan hastalarda bu tanı primer tümörde konulmuş olduğu için hangi komponentin metastaza neden olduğuna bakılarak olası HİPEK uygulaması için tekrar değerlendirme yapılabilir. Primer tümörlerin düşük bir oranında pür taşlı yüzük morfolojisi mevcuttur ve bu tümörlerde görülen metasenkron metastazlarda HİPEK uygulanmaması hasta konseyinde tartışılabilir^(2,5,6).

Yine ameliyat sırasında HİPEK uygulama/ uygulamama kararını alabilmek için yardımcı olabilecek diğer bir yöntem ameliyat sırasında hastadan örneklenebilecek mevcut karın içi sıvısının hızlı bir yöntemle, mesela sitolojik inceleme yöntemi ile incelenip sonucun ameliyat sırasında cerraha bildirilmesidir.

Ameliyat sırasında cerrah tarafından örneklenen herhangi başka bir işleminden geçmemiş karın içi serbest sıvısı sitoloji laboratuvarında önce santrifüj aletinin içine yerleştirilebilecek bir tüp içine alınır. Santrifüj genellikle elektrikli bir motor yardımı ile sabit eksenli, dairesel dönme hareketi gerçekleştiren bir alettir. Bu aletin yüksek devir sayısı, içine yerleştirilen karışımların çökelme prensibine göre ayrılmasını sağlar. Santrifüj edilen tüpün ucunda oluşan hücre çöküntüsünden sitopatolojik incelemenin yapılacağı cam (lamel) üzerine fırça yardımı ile ince hücre yayması (örnekleme) yapılır ve oda ısısında cam kurutulur. Kurumuş lamel üzerindeki hücre yayması standard giemsa boyası ile boyanır ve incelenir. Sitolojik yaymada tümör hücrelerinin olup olmadığı tıpkı frozen incelemesi gibi cerraha iletilir. Bu uygulama standard hızlı tanısal yöntemler arasında her zaman rutin olarak kullanılsa da klinikte cerrah ve patolojik arasındaki iletişim ve işbirliği sonucunda işleve girebilir⁽¹⁵⁾. Üzerine basa basa vurgulanması gereken başka bir nokta ise frozen işleminde kullanılan boyama tekniklerinin rutin histopatolojik boyama tekniklerine göre oldukça kısıtlı olduğu ve buna bağlı olarak ameliyat sırasında iletilen frozen sonucu ile aynı doku örneğinin rutin inceleme sonrası aldığı tanının birbiri ile çelişebileceğidir. Bu nokta özellikle alınan doku örneğinde birkaç taşlı yüzük hücrelerinin olduğu durumlarda veya disosiyatif dağılım gösteren tümör hücrelerinin varlığında söz konusu olabilir⁽¹³⁾.

SRC ve sonrasında yapılan HİPEK sırasında rezeksiyon edilen dokularda rezeksiyon sınırları belirtilmemekte. Eğer rezeksiyon sınırları önemli ise bunun istemde ayrıca belirtilmesi patolojlara yardımcı olacaktır. Yine rezeksiyon materyalinin sınırlarının diğer anatomik yapılarla ilişkisi önemli ise bu sınırların ayrıca işaretlenmesi en iyi klinikopatolojik korelasyonun gösterilebilmesi açısından gereklidir.

B. 3) Postoperatif Dönemde Patoloğun Cerrahtan Beklentileri ve Rezeksiyon Materyallerinin Histopatolojik Değerlendirmesine Dahil Edilen Elementler

- Primer tümörü içeren rezeksiyon materyalinin kaynaklandığı organa göre standardize değerlendirilmesi, örneğin kolorektal rezeksiyon materyalinin değerlendirilmesi

- Tümörün tipi (intestinal tip, müsinöz tip, taşlı yüzük tipi veya birden fazla komponenti içeren heterojen tümörler)
- Tümörün diferasyon derecesi (iyi-orta, az veya andiferansiye)
- Tümörün invazyon derinliği; submukoza, mükölaris propria, subserosa, serosa ve çevredeki organlara yayılım, cerrahi sınırların durumu (tümör cerrahi sınıra ulaşıyor/cerrahi sınırın tümöre mesafesi... mm gibi)
- Örneklenmiş lenf nodlarının sayısı ve bu lenf nodlarının kaç tanesinde metastaz olup olmadığı ve bu metastazların büyüklüklerine göre nasıl sınıflandırılacakları; 2 mm'den büyük olanlar metastaz, 0,2 mm- 2 mm arasında olanlar mikrometastaz ve 0,2 mm'den küçük olanlar izole tümör hücreleri
- Tümörün perinöral yayılım, ektramüral-, intramural venöz invazyon gösterip/ göstermediği, lenf damarlarında invazyon olup/ olmadığı, tümör tomurcuklanmasının olup/olmadığı
- Tümör depositlerinin olup/olmadığı
- pTNM- patolojik Tümör-(Lenf) Nodu-Metastaz sınıflamasına göre klasifikasyon ve klasifikasyonun hangi sayısının değerlendirmede kullanıldığı (örneğin şu an kullanılan pTNM 8).
- Senkron metastazlı hastalarda SRC sırasında diğer lokalizasyonlardan rezeke edilen dokulardaki tümör tipi
- Metakron metastazlı hastalarda patoloji laboratuvarına gelen rezeksiyon materyalleri arasında primer tümör yoktur. Bu nedenle daha önce rezeke edilmiş primer tümörün tipi ve pTNM sınıflama bilgisi paylaşılmalıdır.
- Patoloji laboratuvarına genelde çoklu biyopsiler/eksizyon veya rezeksiyon materyalleri gelir. Cerrah rezeksiyon materyalinin kaynaklandığı organı istem formunda bildirmelidir.
- Moleküler analizler (Kras, Braf, BRCA, Mikrosatellit instabilite durumu...) ek rapor ile sonradan bildirilebileceğinden, ameliyat sonrası tedavi stratejisini belirlemeden önce varsa moleküler analiz sonuçları kontrol edilmelidir.
- Hastanın primer tümörünün rezeksiyonu sonrasında adjuvan terapi alıp almadığı, hangi tedaviyi aldığı ve son tedavi ile nüks arasında geçen süre tümör biyolojisinin belirlenmesinde ve hastanın HİPEK ten ne derece yarar görebileceği hakkında fikir sahibi olabilmek açısından önemlidir.
- Makroskopi sırasında örneklenen rezeksiyon materyallerinde varsa mevcut metastazların, tümör tipinin ve diferasyon derecesinin ayrı ayrı belirtilmesi gerekmektedir. Böylece daha önceki tedaviye daha az yanıt vermiş olan komponent belirlenebilir. Yine tedaviye yanıt olarak görülen regresyon belirtileri mesela fibröz veya tümör nekrozunun varlığı da raporlanmalıdır⁽¹⁶⁾.

KAYNAKLAR

- (1) PH Sugarbaker: *Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis, Review Semin Surg Oncol, 1998, 14 (3): 254-61.*
- (2) A Prabhu, A Brandl, S Wakama, S Sako, H Ishibashi, A Mizumoto, N Takao, K Noguchi, S Motoi, M Ichinose, Y Liu, Y Yonemura: *Retrospective Analysis of Patients with Signet Ring Subtype of Colorectal Cancer with Peritoneal Metastasis Treated with CRS & HIPEC, Cancers (Basel), 2020, 7; 12 (9): 2536.*
- (3) NJ Carr, F Bibeau, RF Bradley, P Dartigues, RM Feakins, KR Geisinger, X Gui, S Isaac, M Milione, J Misdradi, RK Pai, M Rodriguez-Justo, LH Sobin, MF van Velthuisen, RK Yantiss: *The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei, Histopathology, 2017, 71 (6): 847-858.*
- (4) NJ Carr, TD Cecil, F Mohamed, LH Sobin, PH Sugarbaker, S González-Moreno, P Taflampas, S Chapman, BJ Moran: *Peritoneal Surface Oncology Group International: A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process, Am J Surg Pathol, 2016, 40 (1): 14-26.*
- (5) NC Levinsky, MC Morris, K Wima, JJ Sussman, SA Ahmad, JM Cloyd, C Kimbrough, K Fournier K, A Lee, S Dineen, S Dessureault S, J Veer-

- apong, JM Baumgartner, C Clarke, MY Zaidi, CA Staley, SK Maitthel, J Leiting, T Grotz, L Lambert, RY Hendrix, S Ronnekleiv-Kelly, C Pokrzywa, M Raoof, OS Eng, FM Johnston, J Greer, SH Patel: Should We Be Doing Cytoreductive Surgery with HIPEC for Signet Ring Cell Appendiceal Adenocarcinoma? A Study from the US HIPEC Collaborative, *J Gastrointest Surg*, 2020, 24 (1): 155-164.
- (6) R Shamavonian, JD Lansom, JB Karpes, NA Alzahrani, DL Morris: Impact of signet ring cells on overall survival in peritoneal disseminated appendix cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47 (1): 194-198.
- (7) PH Sugarbaker: Update on the management of malignant peritoneal mesothelioma, *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7 (5): 599-608.
- (8) L Calthorpe, F Romero-Hernandez, M Casey, M Nunez, PC Conroy, K Hirose, A Kim, K Kirkwood, AV Maker, C Corvera, E Nakakura, A Alseidi, MA Adam: National Practice Patterns in Malignant Peritoneal Mesothelioma: Updates in Management and Survival, *Ann Surg Oncol*, 2023, 30 (8): 5119-5129.
- (9) LM Enomoto, P Shen, EA Levine, KI Votanopoulos: Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: patient selection and special considerations, *Review Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4231-4241.
- (10) A Arjona-Sanchez, A Martinez-López, MT Moreno-Montilla, J Mulsow, P Lozano-Lominchar, B Martínez-Torres, B Rau, E Canbay, A Sommariva, M Milione, M Deraco, O Sgarbura, A Torgunrud, V Kepenekian, NJ Carr, A Hoorens, JB Delhorme, R Wernert, D Goere, L Martin-Roman, S Cosyns, K Flatmark, B Davidson, L Khellaf, F Pereira-Perez, L Rodriguez-Ortiz, A Ibáñez-Costa, A Romero-Ruiz: EuroPMP COST action and GECOP group: External multicenter validation of pseudomyxoma peritonei PSOGI-Ki 67 classification, *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49 (8): 1481-1488.
- (11) M Kuramoto, S Shimada, S Ikeshima, A Matsuo, Y Yagi, M Matsuda, Y Yonemura, H Baba: Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma, *Annals of Surgery*, 2009, 250 (2): 242-246.
- (12) ID Nagtegaal, RD Odze, D Klimstra, V Paradis, M Rugge, P Schirmacher, KM Washington, F Carneiro, IA Cree (WHO Classification of Tumors Editorial Board), WHO classification of Tumours 5th Edition, 2019. Digestive System Tumours.
- (13) AE Canda, C Arslan, C Terzi, S Sokmen, T Yavuzsen, S Ozkardesler, M Unlu, F Obuz, M Fuzun: Treatment of intraoperatively detected peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy, *World J Surg Oncol*, 2018, 27; 16 (1): 70.
- (14) H Bae, H Kim, J Chu, Y Jang, HH Koh, H Jung, SY Ha, K-T Jang, KM Kim: Pathologic analyses of peritoneal nodules in gastric cancer patients during surgery-A single cancer center experience with diagnostic pitfalls, *Pathol Res Pract*, 2019, 215 (1): 195-199.
- (15) MK Brakke: Density Gradient Centrifugation: A New Separation Technique, *Journal of the American Chemical Society*, 1951, 73 (4), 1847-1848.
- (16) A Bhatt, Y Yonemura, N Benzerdjeb, S Mehta, S Mishra, P LKammar, MY Shah, A Prabhu, S Shaikh, MD Patel, S Isaac, O Glehen: Pathological assessment of cytoreductive surgery specimens and its unexplored prognostic potential-a prospective multi-centric study, *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45 (12): 2398-2404.



KOLOREKTAL KANSER ORİJİNLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS HASTALARINDA NEOADJUVAN VE ADJUVAN KEMOTERAPİNİN YERİ

Dr. Fatma Şen⁽¹⁾

(1) Avrasya Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

Özet:

Periton metastazı olan kolorektal kanserli hastaların çok azına sitoredüktif cerrahi önerilmelidir. Sitoredüktif cerrahi bu konuda deneyimli merkezlerde yapılmalı ve hastalar cerrahi için multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmelidir. Uluslararası rehberlerde sitoredüktif cerrahiye HIPEC eklenmesinin tartışmalı olduğu belirtilirken randomize çalışma sonucu faydasının gösterilmediği belirtilmiştir. Sitoredüktif cerrahi ile sistemik tedavi verilmesinin sağ kalımı arttırdığına dair çok sayıda retrospektif, az sayıda prospektif ve randomize çalışmasına dayanılarak peroperatif sistemik tedavi önerilmektedir. Zamanlama ile ilgili net öneri bulunmamaktadır. Yani neoadjuvan ile adjuvan karşılaştırmalı çalışma bulunmamaktadır. Sistemik tedavi içeriği diğer metastatik kolorektal kanserli hastalardaki gibi belirlenir. Peroperatif sistemik tedavi süresi de hiçbir çalışmada net olarak değerlendirilmemiştir.

Abstract:

Very few patients with colorectal cancer with peritoneal metastases should be offered cytoreductive surgery. Cytoreductive surgery should be performed in experienced centers and patients should be evaluated by a multidisciplinary team for surgery. The addition of HIPEC to cytoreductive surgery is controversial in international guidelines, the benefit of HIPEC results has not been demonstrated in randomized trials. Perioperative systemic therapy is recommended based on numerous retrospective, few prospective and randomized studies showing that systemic treatment with cytoreductive surgery improves survival. There are no clear recommendations regarding timing and there are no comparative studies between neoadjuvant and adjuvant settings. The content of systemic therapy is determined in the same way as in patients with other metastatic colorectal cancer.

Giriş

Kolorektal kanserler dünyada 3. en sık görülen kanserlerdir ve kanser ilişkili ölümlerin en sık 2. nedenidir. Kanser prevansiyon yöntemleri, tarama ile erken tanı ve daha iyi tedavi modaliteleri sayesinde insidans ve mortalite son 40 yılda düşmeye devam etmektedir. İnsidans 1976 yıllarında 100 000 kişiye 60.5 iken 2005 yılında 46.4 ve 2016 yılında 38.7'e gerilemiştir. Tanıdan itibaren 5 yıllık genel sağkalım %64, 10 yıllık sağ

kalım %58'dir⁽¹⁾. En önemli sağkalım prediktörü tanı sırasında hastalığın evresidir⁽²⁾. Erken evre hastaların %39'unda 5 yıllık genel sağkalım %90'lara ulaşırken hastaların %25'i ise tanı sırasında metastazlar ile baş vurur^(3,4). Tanı sırasında bölgesel metastazları olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %71 uzak metastazları olan hastalarda %14'e kadar düşebilmektedir. Tanı sırasında erken evre ve küratif tedavisi tamamlanmış hastaların %20-30'unda takipte lokal-bölgesel veya sistemik nüks gelişmektedir⁽⁵⁾.

Senkron metastaz, tanı sırasında tespit edilen uzak metastazları tanımlarken tanı sırasında erken evre olup tedavisi tamamlandıktan bir süre sonra gelişen metastazlara metakron metastaz denir. Gerek senkron gerek metakron kolorektal kanser metastaz bölgeleri en sık karaciğer ve akciğerdir. Periton ise 3. en sık metastaz bölgesi olarak klinikte karşımıza çıkmaktadır. Senkron peritoneal metastaz prevalansı %4.3 iken takipte %4.8 hastada periton ilk metastaz yeri olmaktadır. Toplamda kolorektal kanserli hastaların %10 -19'unda klinik olarak periton metastazları tespit edilmekle birlikte prevalansı ile ilgili literatür bilgileri çelişkilidir^(6, 7). Geleneksel görüntüleme yöntemlerinin güvenilirliği, spesifik olmayan semptomatoloji gibi nedenlerle sıklığının daha az bildirildiği düşünülmektedir⁽⁶⁾. Gilbert ve ark. kolorektal kanser tanısı ile ölen 43 hastadan oluşan otopsi serisinde 18 hastada periton metastazı saptamıştır⁽⁸⁾. Benzer bir otopsi çalışmasında Russel ve ark. 53 kolon kanserli hastanın %38'inde lokal nüks, %36'ında peritoneal karsinomatozis tespit etmiştir⁽⁹⁾.

Tarihsel literatürde kanserlerin periton metastazı peritoneal karsinomatozis olarak isimlendirilir. 2015 yılında, Laura Lambert, "Looking up: Recent advances in understanding and treat peritoneal carcinomatosis" başlıklı etkili bir inceleme yayınlamıştır. Peritoneal karsinomatozis tanısının klasik olarak doğrudan kötü prognozu hatırlattığı ve haftalar aylar süren sağkalıma işaret ettiğini belirtmiştir. Sadece semptom kontrolüne yönelik tedavi yapılması gerektiği algısına ulaştırdığına işaret etmiştir. Ancak zamanla karsinomatozis biyolojisinin anlaşılması, tedavinin evrimi, tedavi seçeneklerinin artması ile ilgili derlemesi sonucu artık peritoneal karsinomatozisin ölümlü aynı anlama gelmeyeceğini vurgulamaya çalışmıştır⁽¹⁰⁾. "Plevra ve Periton" un 2017 yılında yayınlanan sayılarından birinde Paul H. Sugarbaker, "Peritoneal Karsinomatoz" teriminin "Peritoneal Metastaz" terimi ile değiştirilmesini önermiştir⁽¹¹⁾. Laura Lambert gibi Sugarbaker da bu tavsiyeyi, tarihsel olarak, "Peritoneal Karsinomatoz" teriminin, tedaviden bağımsız olarak her zaman hastanın ölümüne yol açan terminal bir durumun çağrışımını taşıdığı gerçeğiyle ileri sürdüğünü belirtmiştir. Buna karşılık, "Peritoneal Metastaz" teriminin tedavi edilebilir bir durumu ima ettiğini belirtmiştir. Bu nedenle peritoneal metastazlar lenf nodu, karaciğer ve akciğer metastazları gibi diğer tedavi edilebilir durumlarla karşılaştırılabilir olduğunu vurgulanmıştır⁽¹¹⁾.

Yukarıda belirtilen nedenlerin yanı sıra, "Peritoneal Karsinomatozis" terimini terk etmek için semantik nedenler de vardır⁽¹²⁾. Kanser anatomik hastalık bo-

yutuna, yani evresine göre sınıflandırılması gerçekten de uygun tedavi ve prognoz en önemli belirleyicisidir. The American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC), 70 yılı aşkın bir süredir malign tümörlerin tumor-node-metastasis (TNM) sınıflandırmasını yayınlamıştır ve bu sınıflandırmanın mevcut 8. baskısı şu anda kanser evrelemesi için uluslararası kabul görmüş standarttır⁽¹³⁾. UICC sınıflamasında, peritona yayılan tümör M (metastaz) kategorisinin bir parçasıdır ve spesifik bir etiketleme (M1 başına) almıştır. Bu nedenle, malign periton yayılımı metastaz olarak sınıflandırılır ve buna uygun olarak adlandırılmalıdır.

Peritoneal metastaz gelişimi risk faktörleri arasında tümör yerleşiminin sağ kolonda olması, ileri T evresi, lenf nodu pozitifliği, 12'den az sayıda lenf nodu incelenmesi, acil girişimler, primer tümörün inkomplet rezeksiyonu (R1/R2), venöz veya perinöral invazyon varlığı ve karaciğer metastazın olması vardır⁽¹⁴⁾.

Periton metastazı olanlarda olmayanlara göre progresyonsuz sağkalımın ve genel sağkalımın daha kısa olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur^(15, 16, 17). Franko ve ark. NCCTG'nin 2 prospektif randomize çalışmasına (N9741 ve N9841) alınan 2095 hastadan 364 peritoneal metastazlı hastayı inceledi⁽¹⁸⁾. Genel sağkalımın bu hasta gurubunda %30 azaldığını gösterdi. 5 yıllık genel sağkalım periton metastazlı olanlarda %4,1 iken periton metastazı olmayanlarda %6 ve ortanca sağkalım periton metastazlılarda 12.7 ay iken olmayanlarda 17.6 ay bulundu. Ancak prospektif randomize CAIRO ve CAIRO2 çalışmalarına alınan hastaların peritoneal metastazlı kolorektal kanserli hastalarla ilgili subgrup analizinde genel sağkalımın düzeldiğini göstermişlerdir. Ortanca sağkalım CAIRO da 10.4 ay vs 17.3 ay iken CAIRO2 de 15.2 ay vs 20.7 ay bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Tek kollu faz II bir Asya çalışmasında ise ortanca genel sağkalım 21.5 ay ve progresyona kadar geçen ortanca süre 4.4 ay olarak bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Elias ve ark da Fransız bir registry çalışmasında 48 periton metastazlı kolorektal kanserli ve çoklu ilaç ile modern sistemik kemoterapi alanlarda ortanca sağkalım 23,9 ay olarak saptanmıştır⁽²¹⁾. Periton metastazlı kolorektal kanserli hastalarda ayrıca sağkalımı belirleyen önemli faktörlerden biri periton tutulumunun yaygınlığıdır.

Periton metastazlarının hemen pek çoğunda tedavinin amacı palyatiftir. Primer tedavi sistemik tedavidir. Metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde yeni birçok ajanın etkinliği gösterilmiştir. Ancak peritoneal metastazlı kolorektal kanserli hastalarda modern kemoterapi rejimleri olan FOLFOX ve FOLFİRİ ile

birlikte kombine verilen moleküler hedefli tedavilerin etkinliğine dair spesifik kanıt yoktur. Büyük ölçekli çalışmalar peritoneal metastazlı kolorektal kanserli hastalar ile ilişkili spesifik yanıt oranları ve veya sağkalım analizlerini genellikle bildirmemiştir. Bunun muhtemel sebebi büyük ölçekli faz çalışmalarına grafi, bilgisayarlı tomografi magnetik rezonans görüntülemelerde sadece güvenilir ölçülebilen hastalığı olanların alınması olabilir.

Obstrüksiyon geliştiğinde veya gelişme riski yüksek olan hastalarda palyatif cerrahi veya stent uygulaması yapılabilir. Uzmanlaşmış merkezlerde izole peritoneal metastazları çıkartmak amaçlı cerrahi rezeksiyon yapılarak R0 rezeksiyon sağlanabilir. Sitoredüktif cerrahi sonrası hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HIPEC) ek faydası tartışılmalıdır⁽²²⁾.

Genellikle peritoneal karsinomatozis indeksi (PCI) ile periton tutulumunun yaygınlığı belirlenir⁽²³⁾. PCI skorlama sisteminde batın 13 bölgeye ayrıldıktan sonra her bir bölge için 0-3 arası verilen skorların toplanması sonucu 0-39 arası bir total skora ulaşılır. Sitoredüktif cerrahi ve arkasından HIPEC yapılabilmesi için çeşitli cutt-offlar bildirilmekle beraber net bir cut-off değeri üzerine uluslararası bir konsensus yoktur. Yüksek PCI skoru olan hastaların inkomplet makroskobik sitoredüksiyon yapılma olasılığı daha yüksektir. Makroskobik sitoredüksiyon yapılmayan hastalarda kısalmış sağkalım nedeni ile bu hastalara cerrahi yapılmamalıdır. Genel görüş, sadece tam makroskobik sitoredüksiyon yapılabilecek hastalara cerrahi önerilmesi şeklindedir. Bu nedenle peritoneal hastalığın preoperatif değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Peritoneal metastazlar yaygın ise yani PCI yüksek ise sistemik tedavi diğer rezeke edilemeyen veya yaygın ileri evre kolorektal kanser rehberlerindeki gibidir⁽²²⁾. Güncel olarak bu tedaviler moleküler bazı belirteçler kullanılarak şekillenmektedir. Periton metastazlı ve potansiyel cerrahi aday olmayan kolorektal kanserli hastalara da mutlaka MSI, KRAS, NRAS, BRAF gibi standart moleküler belirteçler incelendikten sonra tümörün primer lokasyonu, hastanın genel durumu ve mevcut komorbiditeleri göz önüne alınarak tedavi planı yapılmalıdır. Baştan rezeke edilememekle beraber potansiyel rezeke edilebilir peritoneal metastazlı hastalarda sistemik tedavide bu prensipler doğrultusunda planlanmalıdır.

Sitoredüktif cerrahi-HIPEC'e perioperatif (yani neoadjuvan ve adjuvan) sistemik tedavinin eklenmesi, preoperatif tümör downstagingi, sistemik mikrometastazların eradikasyonu ve mikroskobik rezidüel hastalı-

ğın postoperatif eliminasyonu ile onkolojik sonuçları iyileştirebilir. Bununla birlikte, perioperatif sistemik tedavi toksik etkilere neden olabilir.

Operasyona karar verilmiş periton metastazlı kolorektal kanserli hastalarda sistemik tedavinin zamanlaması ile ilgili ulusal ve uluslararası rehberlerde kanıt düzeyi yüksek öneri bulunmamaktadır. Az sayıda yapılmış faz II ve faz III çalışmalar, retrospektif ve registrasyon çalışmaları neoadjuvan veya adjuvan tedavinin yerini araştırmıştır. Aşağıda periton metastazlı metastatik kolorektal kanserli hastalarda önce randomize olmayan adjuvant ve neoadjuvant sistemik tedavi çalışmaları sonra randomize çalışmaları tartışılacaktır. Çalışmalardan sonra ASCO ve NCCN rehberlerinde periton metastazı tedavi önerileri verilecektir.

Adjuvant Sistemik Tedavi - Retrospektif veya Prospektif Randomize Olmayan Çalışmalar

Registry ve retrospektif analizlerde postoperatif sistemik tedavinin bağımsız pozitif prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir. Elias ve ark 2010 yılında 1990-2007 yılları arasında Fransızca konuşan 4 ülkeden 23 merkezden peritoneal metastazı olan kolorektal kanserli ve ardışık olarak kolorektal cerrahi, intraperitoneal kemoterapi almış (HIPEC yapılan veya HIPEC yapılmayan) 523 hastayı retrospektif kohort çalışmasında incelemiştir⁽²¹⁾. Appendiks orijinli metastazlı olanlar dışlanmış. 45 aylık takipte ortalama sağ kalım 30 ay bulunmuş, 5 yıllık genel sağ kalım %27 ve 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %10 saptanmış. Tam kolorektal cerrahi yapılanların oranı %84 ve bunların ortalama sağ kalımı 33 ay bulunmuş. Pozitif bağımsız prognostik faktörler arasında tam rezeksiyon, sınırlı peritoneal tutulum (peritoneal skoru 20'den az olması), lenf nodu metastazının olmaması, adjuvant kemoterapi kullanımı olduğu bildirilmiştir.

Hollanda Kanser Kayıt Defteri'nden gözlemsel bir kohort çalışması, adjuvan kemoterapinin potansiyel yararını araştırmak için izole senkron kolorektal kanserli periton metastazlı olan 393 hastanın verilerini kullanmıştır⁽²⁴⁾. Bu çalışma, tam sitoredüktif cerrahi ve HIPEC'i takiben, adjuvan sistemik kemoterapinin, aktif izleme kıyasla düzelmiş ortalama genel sağkalım ile ilişkili olduğunu bulmuştur (39.2'ye karşı 24.8 ay; düzeltilmiş HR, 0.66; %95 CI, 0.49-0.88; P = .006).

Simkens ve ark. kolorektal adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinoma bağlı peritoneal metastazı olan 5516 hastayı incelemişler⁽²⁵⁾. Histolojik alttıpten bağımsız olarak sistemik kemoterapinin genel sağkalımı düzelttiğini göstermiştir. Diğer

tarafından başka birçok merkezli çalışmada peritoneal metastazlı kolorektal kanserli 221 hastada sitoredüktif cerrahi ve HIPEC sonrası postoperatif kemoterapi vermekle izlem arasında genel sağkalım farkı olmadığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Genel sağkalım 43 ay saptanmış. Kemoterapi alan grupta yinede 1.yılda progresyon ve nüks daha düşük bulunmuş.

Neoadjuvant Tedavi - Retrospektif veya Prospektif Randomize Olmayan Çalışmalar

Optimal tedavi sıralaması tartışma konusu olmuştur. Elias ve ark peritoneal metastazlı kolorektal kanserli sitoredüktif cerrahi ve HIPEC yapılmış hastalarda neoadjuvan sistemik tedavinin prognoz üzerine belirgin etkisi olmadığını bildirmiştir. Fransız retrospektif başka bir çalışmada sitoredüksiyon ve HIPEC yapılmış peritoneal metastazlı kolorektal kanserli hastalarda perioperatif sistemik kemoterapinin yeri incelenmiştir⁽²⁷⁾. Toplam 120 hastanın %75 i neoadjuvan sistemik tedavi almış, 32 hasta (%36) yanıtı, 19 hasta (%21) hastada stabil hastalık ve 19 hastada (%21) hastalık progresyonu izlenmiş. Yirmi hastada cevap değerlendirilmesi yapılamamış. Tek değişkenli analizde neoadjuvan sistemik tedavi kullanımının istatistiksel olarak anlamlı pozitif prognostik etkisi gösterilmiş ($P = 0.042$). Çok değişkenli analizde, sitoredüksiyon cerrahinin tam olması, adjuvant sistemik tedavi kullanımı önemli prognostik faktörler olarak saptanmış ($P < 0.001$ ve $P = 0.049$). Hastalık progresyonu olan hastaların ortalama sağkalımı 31 ay bulunmuş. Neoadjuvan tedaviye yanıtın prognostik önemi gösterilememiş. Ancak aynı grubun 2014 teki analizinde 115 hastaya preoperatif irinotekan ve oxaliplatin bazlı kemoterapi ($\pm$ monoklonal antikorlu) verildikten sonra tek başına sitoredüktif cerrahi veya birlikte HIPEC verilmiş⁽²⁸⁾. Patolojik tam yanıt %9.7, parsiyel yanıt %20, stabil hastalık veya progresif hastalık %70 oranında görülmüş. Beş yıllık genel sağkalım patolojik tam yanıtlı hastalarda %75 iken parsiyel yanıtlılarda %57 bulunmuş. Çok değişkenli analizde sadece patolojik tam yanıt sağkalım için prediktör bulunmuş ($p = 0.01$).

Faz II prospektif, çok merkezli açık etiketli tek kollu COMBATAC çalışmasında Alman araştırmacılar senkron veya metakron peritoneal metastazlı olan KRAS wild kolorektal veya appendiks hastası almayı planlamış. Sitoredüktif cerrahi oksaliplatin bazlı HIPEC artı perioperatif setüksimab içeren polikemoterapi değerlendirilmiş. Altmış hastayı almayı planlamışlar ancak 16 hasta aldıktan sonra preliminere verileri 2014 gastrointestinal kanser sempozyumunda sunmuşlar⁽²⁹⁾.

Perioperatif tedavinin morbidite ve mortaliteyi arttırmadığı bildirilmiş.

Kuijpers ve ark. lenf nodu pozitif periton metastazlı kolorektal kanserli ve sitoredüksiyon ve HIPEC uygulanmış hastalarda sistemik kemoterapinin zamanlamasının sağkalıma etkisini araştırmış⁽³⁰⁾. Prospektif bir veri tabanı taranarak 2004-2012 yılları arasında primer tümör tanısı almış sitoredüksiyon ve HIPEC yapılmış lenf nodu pozitif periton metastazlı olan 73 kolorektal kanserli hastanın verisi incelenmiş. 14 hasta preoperatif, 32 hasta postoperatif, 9 hasta hem preoperatif hem postoperatif sistemik tedavi almış. 16 hasta ise hiç sistemik kemoterapi almamış. 47 tane preoperatif kemoterapi almamış hastanın 11 tanesi major postoperatif komplikasyon nedeni ile hiç kemoterapi alamamış. Sistemik kemoterapi alan hastalarda hem genel sağkalım (ortalama 30 ay vs 14 ay, $P = 0.015$) hem progresyonsuz sağkalım (ortalama 15 ay vs 4 ay, $P = 0.024$); sistemik kemoterapi alanlarda almayanlara göre daha uzun bulunmuş. Sistemik kemoterapinin zamanlamasının sağkalım üzerine etkisi saptanmamış.

Devilee ve ark. prospektif veritabanından 2007-2014 yılları arasında senkron peritoneal metastazlı kolorektal kanserli, makroskobik komplet veya komplete yakın sitoredüksiyon ve HIPEC yapılan 91 hastayı incelemiş⁽³¹⁾. Hastaların çoğu perioperatif sistemik tedavi almış. Neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastaların kısa ve uzun dönem sonuçları karşılaştırılmış. PCI skoru ve operasyon süresi preoperatif kemoterapi alan hastalarda daha kısa bulunmuş ($p=0.02$). Komplikasyon oranları benzer bulunmuş. Adjuvan tedavi alanlarda ortalama sağkalım 38 ay iken neoadjuvan tedavi alanlarda ortalama sağkalım ulaşamadığı bildirilmiş ($p<0.01$). Üç yıllık genel sağkalım oranları ise adjuvan grupta %50 ve neoadjuvan grupta %89 saptanmış. Diğer prognostik faktörler ile düzeltildikten sonra preoperatif tedavi bağımsız olarak düzelmiş sağkalım ile ilişkili bulunmuş (HR 0.23; 95 % confidence interval, 0.07-0.75; $p = 0.01$).

Willaert ve ark faz II prospektif bir çalışmada (BEVIP) sitoredüktif cerrahi ve oksaliplatin bazlı HIPEC ile kombine perioperatif bevasizumablı sistemik kemoterapinin yerini araştırmak için dizayn edildi⁽³²⁾. Ancak sağkalım verisi yayımlanmadı.

Randomize Çalışmalar

Görüldüğü üzere yakın zamana kadar, rezektabl peritoneal metastazlı kolorektal kanserli hastalarda perioperatif sistemik tedavinin yerini araştıran randomize bir çalışma yapılmaması nedeniyle, dünya çapında uygulama ve zamanlamada geniş bir çeşitliliğe yol açmaktay-

dı. Bu kanıt boşluğunu gidermek için, CAIRO6 çalışması, Hollandalı araştırmacılar tarafından perioperatif sistemik tedavinin tek başına sitoredüksiyon ve HIPEC'e göre rezektabl kolorektal kanserli peritoneal metastaz tanısı alan hastaların genel sağkalımını iyileştirip iyileştirmedini değerlendirmek için tasarlanmıştır⁽³³⁾. Hollanda'da sitoredüksiyon-HIPEC tek başına standart kabul edilmekteydi. CAIRO6, bu ortamda perioperatif sistemik tedaviyi araştıran ilk randomize faz II çalışma olup, perioperatif sistemik tedavinin fizibilitesini ve güvenliğini, kolorektal peritoneal metastazlı hastaların neoadjuvan tedaviye yanıtını faz 3 çalışmasına geçmeden önce değerlendirmek için düzenlenmiştir. Perioperatif sistemik tedavi seçenekleri olarak

- i. 4 siklus preoperatif ve 4 siklus postoperatif olmak üzere 3 haftada bir kapesitabin & oksaliplatin (XELOX)
- ii. 6 siklus preoperatif ve 6 siklus postoperatif 2 haftada bir 5-fluorouracil/leucovorin ile oxaliplatin (FOLFOX)
- iii. 6 siklus preoperatif 2 haftada bir 5-fluorouracil/leucovorin ile irinotecan (FOLFIRI) sonrası adjuvant 4 siklus 3 haftada bir kapesitabin veya 6 siklus 2 hafta bir 5-fluorouracil/leucovorin
- iv. Bevasizumab ilk üç siklus (XELOX) veya 4 siklus (FOLFOX/ FOLFİRİ) tedaviye eklenmiş.

Tek başına sitoredüktif cerrahi ve HIPEC standart kol kabul edilmiş ve tüm çalışma merkezlerinde Hollanda protokolüne göre gerçekleştirilmiş. HIPEC ilacının (oksaliplatin veya mitomisin C) seçimi, tedavi eden doktorun takdirine bırakılmış. Sitoredüktif cerrahi ve HIPEC randomizasyondan sonraki altı hafta içinde yapılma şartı koşulmuş. Tek başına sitoredüktif cerrahi & HIPEC veya birlikte perioperatif tedaviye açık etiketli olarak randomizasyon yapılmış.

Bu faz 2 klinik çalışmaya 79 hasta alınmış, çalışma kolları arasında makroskopik tam sitoredüktif cerrahi (deneysel kol, %89; kontrol kolu, %86) ve majör postoperatif morbidite (deneysel kol, %22; kontrol kolu, 33%) arasında fark gösterilemedi. Hastaların %35'inde grade ≥ 3 sistemik tedaviye bağlı toksisite gözlenirken, neoadjuvan tedavi sonrası ORR %28 (radyolojik yanıt) ve %38 (majör patolojik yanıt) idi. Bu nedenle tam sitoredüktif cerrahi ve/veya intraperitoneal kemoterapinin, R0 rezeksiyonunun yapılabileceği sınırlı peritoneal metastazları olan seçilmiş hastalar için deneyimli merkezlerde düşünülebileceğine inanmaktadır. Bununla birlikte, HIPEC ile ilişkili önemli morbidite ve morta-

litenin yanı sıra klinik etkinlik ile ilgili çelişkili veriler bu yaklaşımı çok tartışmalı kılmaktadır.

Böylelikle bu çalışma perioperatif sistemik tedavinin rezeke edilebilir kolorektal peritoneal metastazlı hastalarda fizibl ve güvenilir olduğuna işaret etmesi nedeniyle faz 3 çalışma dizaynı ile hasta alımına devam etmiştir.

ASCO 2023 Metastatik Kolorektal Kanser Rehberi Tedavi Önerileri

ASCO 2023'te metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisi ile ilgili bir rehber yayımlamıştır. Bu rehberi oluştururken 5 sistematik review ve 10 randomize kontrollü çalışma dahil edilme kriterlerini doldurmuş⁽²²⁾.

Rezektabl olmayan peritoneal metastazlı kolorektal kanserli hastaların tedavisi diğer metastatik kolorektal kanserli hastaların prensipleri ile aynı olacağı için aşağıda önce genel önerileri belirtip sonra rezektabl peritoneal metastazları ile ilgili ASCO rehber önerileri verildi.

Metastatik kolorektal kanserli hastalara iki ilaçtan oluşan kemoterapi rejimleri (FOLFOX veya FOLFİRİ) verilmelidir. Daha önce tedavi edilmemiş, başlangıçta rezektabl olmayan hastalara, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü antikorları ile kombine olarak üç ilaçtan oluşan kemoterapi rejimleri (FOLFOXİRİ) önerilebilir. Birinci basamak tedavide, metastatik kolorektal kanserli ve mikrosatellit instabilitesi yüksek olan hastalar için pembrolizumab önerilir. Kemoterapi ve anti-epidermal büyüme faktörü reseptör tedavisi (setuksimab, panitumumab), mikrosatellit stabil sol taraflı tedavi-naif RAS wild tip için önerilmektedir. Diğer taraftan mikrosatellit stabil RAS wild tip sağ taraflı metastatik kolorektal kanserli hastalar için kemoterapi ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisi verilmelidir. Encorafenib artı cetuximab, daha önce tedavi edilmiş BRAF V600E-mutant metastatik kolorektal kanserli ve en az bir önceki tedavi hattından sonra ilerleyen hastalar için önerilir. www.asco.org/gastrointestinal-cancer-guidelines hakkında daha fazla bilgi bulabilirsiniz.

Rezeksiyon için aday olarak kabul edilmeyen karaciğer oligometastazı olan hastalar için sistemik tedaviyi takiben stereotaktik vücut radyoterapisi önerilebilir. Seçici internal radyasyon tedavisi, karaciğerin unilobar veya bilobar metastazları olan hastalar için rutin olarak önerilmemektedir. Karaciğer metastazlarının potansiyel olarak küratif rezeksiyonu için aday olan metastatik kolorektal kanserli hastalara perioperatif kemoterapi

veya cerrahi tek başına önerilmelidir. Multidisipliner ekip yönetimi ve ortak karar verme önerilir.

ASCO 2023 Metastatik Kolorektal Kanser Rehberinde Peritoneal Metastazlı Hastalar İle İlgili Öneriler

ASCO 2023 rehberinde kolorektal peritoneal metastazlı olan seçilmiş hastalarda sitoredüktif cerrahi artı sistemik kemoterapi önerilebileceğini vurguladı. Bununla birlikte, bu son ASCO rehberinde (2023) HİPEC eklenmesi önerilmedi. Bu öneri “klinik soru 5” başlığı ile tartışıldı.

Öncelikle kolorektal peritoneal metastazlı olan hastalar için, tek başına kemoterapi ile kemoterapi olan veya olmayan HİPEC artı sitoredüksiyonu kıyaslayarak sitoredüksiyonun bu hastalarda uygun bir yaklaşım mı sorusuna yanıt aradı. Sonunda aşağıdaki öneriye ulaştı.

Öneri 5.1. Sitoredüktif cerrahi artı sistemik kemoterapi, kolorektal peritoneal metastazlı olan seçilmiş hastalar için önerilebilir (Tip: Kanıt dayalı, faydalar zararlılardan daha ağır basar; Kanıt kalitesi: Orta; Önerinin gücü: Zayıf).

Bu öneri için iki çalışma temel gösterildi: Verwaal ve ark. nın yaptığı randomize çalışma^(34, 35) ve PRODİGE 7 çalışması⁽³⁶⁾.

İlk olarak Verwaal ve ark. 1990’lı yılların sonunda randomize bir çalışma dizayn etmiştir⁽³⁴⁾. Toplam 105 hastayı standart tedaviye (5-FU / LV ± palyatif cerrahi) veya agresif sitoredüktif cerrahi ve mitomisin C ile HİPEC’e randomize etti. Primer sonlanım noktası genel sağkalım olarak belirlendi. 47 hastanın 33’üne postoperatif 5-FU/LV verildi. Genel sağkalım standart kolda 12.6 ay, HİPEC kolunda 22.3 ay idi ($P=0.032$). Ancak HİPEC grubunda tedaviye bağlı morbidite yüksek, mortalite %8 olup, çoğunlukla barsak kaçağı ile ilişkili bulundu. HİPEC grubunun alt grup analizinde, sitoredüksiyon sırasında tümörün tuttuğu karın boşluğunun 7 bölgesinden 0 ila 5’ine sahip hastaların, etkilenen 6 veya 7 bölgeye sahip hastalardan anlamlı derecede daha iyi bir sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir ($P<0.0001$). Sitoredüksiyon makroskopik olarak tamamlanmışsa (R-1), medyan sağkalım da sınırlı (R-2a) veya yaygın rezidüel hastalığı ($P<0.0001$) olan hastalardan anlamlı olarak daha iyi bulundu.

2008 yılında bu çalışmanın 8 yıllık (72-115 ay) takip sonuçları yayımlandı⁽³⁵⁾. Standart kolda, 2’si hastalıklı ve 2’si hastaliksiz olmak üzere 4 hasta hala hayattaydı; “HİPEC” kolunda, 2’si hastalıklı ve 3’ü hastaliksiz 5 hasta hala hayattaydı. Ortanca progresyonsuz sağkalım kontrol kolunda 7.7 ay, HİPEC kolunda 12.6 ay

idi ($P=0.020$). Ortanca hastalığa özgü sağkalım kontrol kolunda 12.6 ay, HİPEC kolunda 22.2 ay idi ($P=0.028$). R1 rezeksiyonu yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalım %45 idi.

Diğer taraftan Verwaal ve ark nın çalışması burada tartışılan peritoneal metastazlı olan kolorektal kanserli hastalarda perioperatif sistemik tedavinin yerini araştırmamıştır. O dönem için standart olan 5-FU’li standart kemoterapi ile HİPEC tedavisini karşılatırmıştır. Ayrıca, Verwaal ve ark nın bu çalışmasında oksaliplatin, irinotekan veya moleküler olarak hedeflenmiş ajanlar olmadan gerçekleştirilmiş olması önemli bir noktadır. Bu nedenle, bu ajanlar kullanılmış olsaydı görülen faydanın çok daha küçük olabileceğini savunmuşlardır, kontrol grubunun daha iyi sonuçlara sahip olacağı da ileri sürülmektedir⁽³⁷⁾. Önemli başka bir nokta, çalışmanın, sitoredüktif cerrahi / HİPEC yaklaşımı ile daha fazla fayda gören bir grup olan apendiks kökenli periton karsinomatozu olan hastaları içermesidir^(38, 39, 40). Retrospektif çok merkezli bir kohort çalışması, HİPEC veya sitoredüktif cerrahi ve erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi ile tedavi edilen, kolorektal kökenli periton karsinomatozu ve apendiks kökenli periton karsinomatozu olan hastalar için sırasıyla 30 ve 77 aylık medyan genel sağ kalım süreleri bildirmiştir⁽³⁹⁾.

Daha yeni PRODİGE 7 faz III randomize kontrollü çalışmaya, kolorektal periton metastazlı olan ve sitoredüktif cerrahi sonrası 1 mm rezidüel hastalığı olan 256 hasta alındı⁽³⁶⁾. Cerrahiye takiben, 30 dakikalık oksaliplatin bazlı HİPEC uygulaması ile HİPEC uygulanmadan yapılan sitoredüksiyon karşılaştırıldı. Tüm hastalar ayrıca ameliyattan önce veya sonra sistemik tedavi (FU artı folinik asit ± hedefe yönelik tedavi) aldılar. Gruplar arasında genel sağkalım (HR, 1.00; % 95 CI, 0.63 ila 1.58) veya nüksüz sağkalım (HR, 0.91; % 95 CI, 0.71 ila 1.15) arasında fark gösterilemedi. Tedaviden sonraki 30 günde grad 3 veya daha büyük advers olayların oranında anlamlı bir fark saptamadı. Bununla birlikte, 60 günde, sitoredüktif cerrahi artı HİPEC grubunda (RR, 1.69; %95 CI, 1.03 ila 2.77) tek başına sitoredüktif cerrahi ile karşılaştırıldığında, grad 3 veya daha fazla advers olaylar saptandı.

Ancak, izole kolorektal peritoneal metastazlı olan hastaların %15’inde ameliyattan sonraki 5 yıl içinde hiçbir hastalık progresyonu görülmemiş olması bu da sitoredüktif cerrahinin uygun şekilde seçilmiş bir hasta alt grubu için iyileştirici bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Bu önerinin, rezeksiyonu tamamlamaya uygun görülen hastalar için geçerli olduğu rehberde vurgulanmıştır. PRODİGE 7 çalışmasında hastaların

%91’inde tam makroskopik sitoredüksiyon sağlanmış. Sitoredüktif cerrahi, yalnızca bu uzmanlaşmış merkezlerde bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Sitoredüktif cerrahi adayı olarak kabul edilen metastatik kolorektal kanserli hastalar için multidisipliner ekip (MDT) yönetimi önerilmektedir. MDT, tıbbi onkolog, cerrahi onkolog, radyolog ve patolog içermelidir. Karar verirken, sitoredüktif cerrahinin yaşam kalitesi üzerindeki potansiyel etkisi ve olası advers olaylar tartışılmalıdır.

HİPEC süresi PRODİGE 7 çalışmasında 30 dakika ile sınırlıydı; ASCO son kılavuzun, daha uzun süreli HİPEC ile ilgili gelecekteki çalışmaların farklı sonuçlar vermesi durumunda güncelleneceğini belirtti. Önceki çalışmaların sonuçlarına dayanarak, PRODİGE 7’nin yazarları, başka bir yaygın HİPEK ilacı olan mitomisin-C’yi kullanmış olsalardı, denemelerinin sonuçlarının farklı olmayacağını belirttiler.

ASCO rehberinde oksaliptatin bazlı HİPEC, kolorektal peritoneal metastazı olan hastaların tedavisinde sitoredüktif cerrahiye ek olarak önerilmedi (Tip: Kanıt dayalı, zararları ağır basar; Kanıt kalitesi: Orta; Önerinin gücü: Güçlü).

Diğer taraftan 2023 ASCO rehberi sınırlı peritoneal metastazlı hastaların deneyimli merkezlerde sitoredüktif cerrahi olabileceğini vurgularken perioperatif sistemik tedavi ve zamanlaması üzerine açıklık getirmemi.

NCCN 2.2023 verisini Hollanda’dan daha önce ayrıntılı tartışılan gözlemsel kohort çalışması ve faz II randomize CAIRO6 çalışmasına dayanarak sitoredüksiyon yapılmış hastalarda adjuvant veya neoadjuvant sistemik tedaviyi önermektedir⁽⁴¹⁾.

Sonuç olarak, periton metastazı olan kolorektal kanserli hastaların çok azına sitoredüktif cerrahi önerilmelidir. Sitoredüktif cerrahi bu konuda deneyimli merkezlerde yapılmalı ve hastalar cerrahi için multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmelidir. Uluslararası rehberlerde sitoredüktif cerrahiye HİPEC eklenmesinin tartışılmalı olduğu belirtilirken randomize çalışma sonucu faydasını göstermemiştir. Sitoredüktif cerrahi ile sistemik tedavi verilmesinin sağ kalımı arttırdığına dair çok sayıda retrospektif, az sayıda prospektif ve randomize çalışmaya dayanarak perioperatif sistemik tedavi önerilmelidir. Zamanlama ile ilgili net öneri bulunmamaktadır. Yani neoadjuvan ile adjuvan karşılaştırmalı çalışma bulunmamaktadır. Sistemik tedavi içeriği diğer metastatik kolorektal kanserli hastalardaki gibi belirlenir. Perioperatif sistemik tedavi süresi de hiçbir çalışmada net olarak değerlendirilmemiştir. Perioperatif tedavisi süresi bireysel olarak belirlenmelidir. Ancak karaciğer metastazları başta olmak üzere diğer soliter veya oligometastaz bölgelerinde rezeksiyon yapılmış hastalarda genellikle perioperatif 6 ay kemoterapi önerilmektedir. Ekstrapolasyon ile periton metastazlı hastalarda da perioperatif 6 ay sistemik tedavi önerilebilir.

KAYNAKLAR

- (1) Lee Cheng, Cathy Eng, Linda Z Nieman, Asha S Kapadia, Xianglin L Du. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol*. 2011 Dec; 34 (6): 573-80.
- (2) Sánchez-Hidalgo JM, Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á, Rufián-Peña S, Casado-Adam Á, Cosano-Álvarez A, Briceño-Delgado J. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul 21; 25 (27): 3484-3502.
- (3) Finlay A, Johanna B. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. Waltham, Mass.: UpToDate, 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer>.
- (4) Massalou D, Benizri E, Chevallier A, Duranton-Tanneur V, Pedeutour F, Benchimol D, Bérédér JM. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: Novel clinical and molecular outcomes. *Am J Surg*. 2017; 213: 377-387.
- (5) Seyed M Qaderi, Boris Galjart, Cornelis Verhoef, Gerrit D Slooter, Miriam Koopman, Robert H A Verhoeven, Johannes H W de Wilt, Felice N van Erning. Disease recurrence after colorectal cancer surgery in the modern era: a population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Nov; 36 (11): 2399-2410.
- (6) Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin - Incidence and current treatment strategies. *Ann Surg*. 2006; 243 (2): 212-222.
- (7) van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, Pruijt JF, van Herk-Sukel MP, Rutten HJ, Creemers GJ, de Hingh IH. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40 (8): 963-969.

- (8) Gilbert JM. Distribution of metastases at necropsy in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis*. 1983 Apr-Jun; 1 (2): 97-101.
- (9) Russell AH, Pelton J, Reheis CE, Wisbeck WM, Tong DY, Dawson LE. Adenocarcinoma of the colon: an autopsy study with implications for new therapeutic strategies. *Cancer*. 1985 Sep 15; 56 (6): 1446-51.
- (10) Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 284-298. Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 284-2.
- (11) Sugarbaker PH. Pharmacology of chemotherapy treatments for peritoneal metastases: Optimizing treatments for peritoneal metastases: Optimizing and augmenting HIPEC. *Pleura Peritoneum* 2017; 2: 43-45.
- (12) Marc A. Reymond. Pleura Definition and semantics: "Peritoneal Carcinomatosis" should be abandoned and replaced by "Peritoneal Metastasis". *Peritoneum*. 2017 Sep 1; 2 (3): 119-120.
- (13) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds) (2017) TNM classification of malignant tumours, 8th edn. Chichester, JohnWiley and Sons.
- (14) Segelman J, Granath F, Holm T, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 699-705.
- (15) Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumar E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies results of the EVOCAPE 1 Multicentric Prospective Study. *Cancer*. 2000; 88 (2): 358-363.
- (16) Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2002; 89 (12): 1545-1550.
- (17) Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A Prospective Study of prognostic factors. *Cancer*. 1989; 63 (2).
- (18) Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20; 30 (3): 263-7.
- (19) Klaver YLB, Lemmens VEPP, Creemers GJ, Rutten HJT, Nienhuijs SW, de Hingh IHJT. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol*. 2011; 22 (10): 2250-2256.
- (20) Lee DH, Oh SY, Lee YR, Huh SJ, Yoon HH, Kim SH, Lee S, Lee JH, Kim Y, Kim HJ, Kwon HC. A Phase II Study of Modified FOLFOX4 for Colorectal Cancer Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Cancer Res Treat* 2011; 43: 225-230.
- (21) Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 63-68.
- (22) Van K Morris, Erin B Kennedy, Nancy N Baxter, Al B Benson 3rd, Andrea Cercek, May Cho, Kristen K Ciombor, Chiara Cremolini, Anjee Davis, Dustin A Deming, Marwan G Fakih, Sepideh Gholami, Theodore S Hong, Ishmael Jaibesimi, Kelsey Klute, Christopher Lieu, Hanna Sanoff, John H Strickler, Sarah White, Jason A Willis, Cathy Eng. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline *J Clin Oncol* . 2023; 41 (3): 678-700.
- (23) da Silva R. G., Sugarbaker P. H. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006; 203 (6): 878-886.
- (24) Rovers KP, Bakkers C, van Erning FN, Burger JWA, Nienhuijs SW, Simkens GAAM, Creemers GM, Hemmer PHJ, Punt CJA, Lemmens VEPP, Tanis PJ, de Hingh IHJT. Adjuvant Systemic Chemotherapy vs Active Surveillance Following Up-front Resection of Isolated Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases. *JAMA Oncol* 2020; 6: e202701.
- (25) Simkens GA, Razenberg LG, Lemmens VE, Rutten HJ, Creemers GJ, de Hingh IH. Histological subtype and systemic metastases strongly influence treatment and survival in patients with syn-

- chronous colorectal peritoneal metastases. Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 794-800.
- (26) Maillet M, Glehen O, Lambert J, Goere D, Pocard M, Msika S, Passot G, Elias D, Eveno C, Sabaté JM, et al. Early Postoperative Chemotherapy After Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Isolated Peritoneal Carcinomatosis of Colon Cancer: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 863-869.
- (27) Passot G, Vaudoyer D, Cotte E, You B, Isaac S, Noël Gilly F, Mohamed F, Glehen O. Progression following neoadjuvant systemic chemotherapy may not be a contraindication to a curative approach for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg.* 2012; 256: 125-129.
- (28) Passot G, You B, Boschetti G, Fontaine J, Isaac S, Decullier E, Maurice C, Vaudoyer D, Gilly FN, Cotte E, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy: a new prognosis tool for the curative management of peritoneal colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 2608-2614.
- (29) Piso P, Koller M, Arnold D, Schlitt HJ, Glockzin G. Multimodality treatment of colorectal peritoneal metastasis with perioperative systemic chemotherapy, cytoreductive surgery (CRS), and HIPEC: First safety results of the COMBATAC trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: LBA382.
- (30) Kuijpers AM, Mehta AM, Boot H, van Leerdam ME, Hauptmann M, Aalbers AG, Verwaal VJ. Perioperative systemic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis of lymph node positive colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014; 25: 864-869.
- (31) Devilee RA, Simkens GA, van Oudheusden TR, Rutten HJ, Creemers GJ, Ten Tije AJ, de Hingh IH. Increased Survival of Patients with Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases Receiving Preoperative Chemotherapy Before Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2016.
- (32) Willaert W, Van Der Speeten K, Liberale G, Ceelen W. BEV-IP: Perioperative chemotherapy with bevacizumab in patients undergoing cytoreduction and intraperitoneal chemoperfusion for colorectal carcinomatosis. *BMC Cancer.* 2015; 15: 980.
- (33) Koen P. Rovers, Checca Bakkers, Simon W. Nienhuijs, Jacobus W. A. Burger, Geert-Jan M. Creemers, Anna M. J. Thijs, Alexandra R. M. Brandt-Kerkhof, Eva V. E. Madsen, Esther van Meerten, Jurriaan B. Tuynman, Miranda Kusters, Kathelijnn S. Versteeg, Arend G. J. Aalbers, Niels F. M. Kok, Tineke E. Buffart, Marinus J. Wiezer, Djamila Boerma, Maartje Los, Philip R. de Reuver, Andreas J. A. Bremers, Henk M. W. Verheul, Schelto Kruijff, Derk Jan A. de Groot, Arjen J. Witkamp, Wilhelmina M. U. van Grevenstein, Miriam Koopman, Joost Nederend, Max J. Lahaye, Onno Kranenburg, Remond J. A. Fijneman, Iris van 't Erve, Petur Snaebjornsson, Patrick H. J. Hemmer, Marcel G. W. Dijkgraaf, Cornelis J. A. Punt, Pieter J. Tanis, Ignace H. J. T. de Hingh. Perioperative Systemic Therapy vs Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Alone for Resectable Colorectal Peritoneal Metastases: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021 Aug; 156 (8): 1-12.
- (34) Vic J Verwaal , Serge van Ruth, Eeclo de Bree, Gooike W van Sloothen, Harm van Tinteren, Henk Boot, Frans A N Zoetmulder. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Oct 15; 21 (20): 3737-43.
- (35) Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2426-2432.
- (36) Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, Facy O, Arvieux C, Lorimier G, Pezet D, Marchal F, Loi V, Meeus P, Juzyna B, de Forges H, Paineau J, Glehen O; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb; 22 (2): 256-266. doi: 10.1016/S1470-2045 (20) 30599-4.
- (37) Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy

- to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? Lancet Oncol 2012; 13: e362-369.*
- (38) Chua TC, Pelz JO, Kersch A, Morris DL, Esquivel J. Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2765-2770.
- (39) Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, Mansvelt B, Lorimier G, Msika S, Elias D; French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multiinstitutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010; 116: 5608-5618.
- (40) Shaib WL, Martin LK, Choi M, Chen Z, Krishna K, Kim S, Brucher E, Staley C 3rd, Maithel SK, Philip P, Abdel-Misih S, Bekaii-Saab TS, El-Rayes BF. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery improves outcome in patients with primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: a pooled analysis from three tertiary care centers. *Oncologist* 2015; 20: 907-914.
- (41) NCCN Guidelines Version 2.2023 Colon Cancer.



PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSLİ KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZLARINDA NE YAPALIM?

Dr. Semra Demirli Atıcı^(1,2), Dr. Cem Terzi⁽³⁾

(1) KRC Private Centre for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies

(2) Acıbadem Kent Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

(3) Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi

Özet:

Kolorektal kanserin peritoneal metastazlarında prognozun kötü olduğu bilinmektedir. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) ile kombine edilen sitoreduktif cerrahi (SRC), sistemik kemoterapi veya palyatif yaklaşımlarla karşılaştırıldığında; hastaların prognozunu, sağ kalım süresini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilmektedir. Kolorektal kanserin peritoneal yayımlı karaciğer metastazlarının tedavisinde geniş bir yelpaze mevcut olup, standart bir tedavi protokolü ve kılavuz mevcut değildir. Bu hasta grubunda karaciğer rezeksiyonu yapılmayan hastalara göre daha ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Cerrahiye uygun hastaların seçiminde güncel kılavuzlara göre seçim kriterlerinin belirlenmesi ve ameliyatın deneyimli merkezlerde yapılması komplikasyon oranlarının daha düşük olmasını sağlayabilir.

Abstract:

The prognosis of colorectal cancer with peritoneal metastases is poor. Cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) significantly improves the prognosis, survival time and quality of life of patients compared to systemic chemotherapy or palliative approaches. There is a wide range of treatments available for the treatment of liver metastases with peritoneal spread of colorectal cancer, but there is no standard treatment protocol and guideline. More serious complications may occur in this patient group compared to patients who did not undergo liver resection. Determining selection criteria in accordance with current guidelines for selecting patients suitable for surgery and performing the surgery by experienced centers may ensure lower complication rates.

Kolorektal kanser (KRK) tedavi edilebilir bir hastalık olup, metastatik hastalık gelişimi bu hastalarda başlıca ölüm nedenidir⁽¹⁾. KRK tanısı alan hastaların, tanı anında dörtte birinde tümör metastazı da mevcuttur⁽²⁾. En sık metastaz yaptığı sahalara; karaciğer, akciğer ve peritondur⁽³⁾.

Geleneksel yaklaşım ile KRK bağlı eş zamanlı peritoneal ve karaciğer metastazının hastada bulunması, cerrahi için bir kontrendikasyon olarak sayılmaktaydı. Çünkü bu, mevcut hastalığın kötü prognozu ve düşük

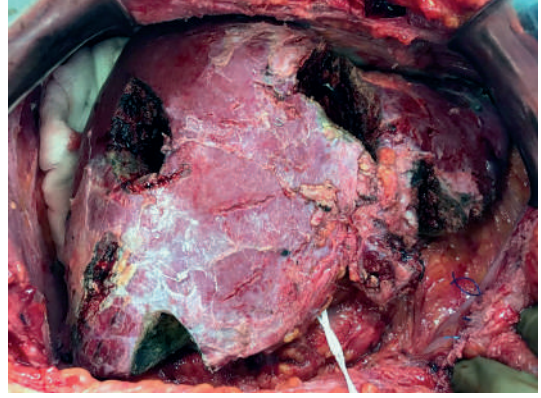
sağ kalım oranları ile ilişkilendirilmiş bir durum olarak kabul edilmekteydi. Yalnızca sistemik kemoterapi ile tedavi edilen KRK karaciğer metastazları olan hastaların uzun vadeli sonuçları kötüdür⁽⁴⁾. Ortalama genel sağkalım randomize kontrollü bir çalışma olan CAIRO⁽⁵⁾'da 16 ay ve Cremolini ve ark'nın⁽⁶⁾ yapmış olduğu TRIBE çalışmasında ise 31 olarak bildirilmiştir.

Son yıllarda metastatik KRK'da hem primer tümör için hem de metastazlar için tedavi rejimlerinde sistemik kemoterapi yanında cerrahi de öne çıkmaktadır

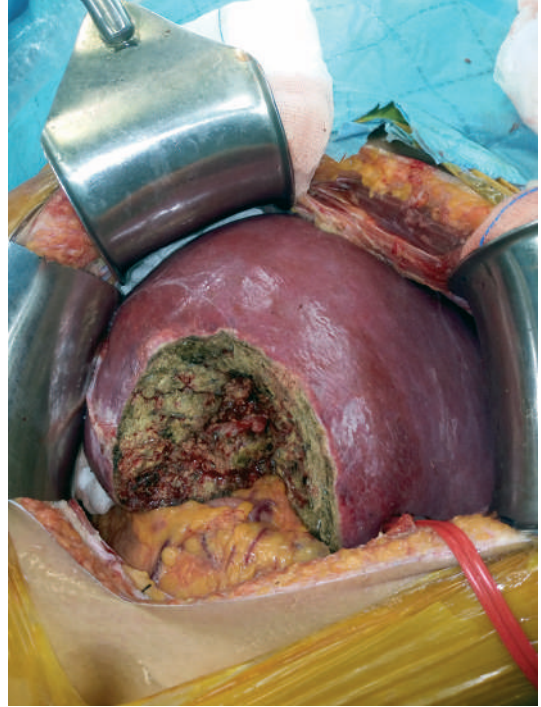
ve özellikle KRK'ye bağlı karaciğer ve peritoneal metastazı olan hastaların tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Klasik sistemik kemoterapi rejimlerine göre FOLFOXIRI rejiminin, metastatik KRK tanılı hastalarda sağkalım üzerinde olumlu bir etkisi olduğu görülmektedir⁽⁷⁾. Fakat sistemik kemoterapi protokollerinin de cerrahiye kıyasla azımsanmayacak oranda yan etkileri olduğu göz ardı edilmemelidir. Örneğin; FOLFOXIRI ile birlikte bevacizumab tedavisi alan hastalarda yan etki görülme insidansı %20.4 iken, SRC+HİPEK için bu oran %5-28 arasında değişebilmektedir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Bunun yanında metastatik KRK'da HİPEK ile birlikte karaciğer ve peritoneal metastazların rezeksiyonunun, artan morbidite riskine rağmen sağkalımı üç yıla kadar artırdığını destekleyen çalışmalar ve hatta seçilmiş hastalar için 5 yıllık sağkalım oranları %34-52 arasında bildirilmiştir⁽¹¹⁻¹³⁾.

Hastalığa sekonder sağkalımdaki iyileşmeye rağmen, metastatik hastalıkta uygulanan karaciğer rezeksiyonu ve HİPEK gibi kompleks primer ve metastatik KRK için yüksek riskli prosedürlerde, metastazı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek oranlarda morbidite (kanama, yara iyileşme bozuklukları, anastomoz sızıntısı gibi) görülebilmektedir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Primer tümör cerrahisi sonrası görülebilecek komplikasyon oranının %30 olduğu; HİPEK ve metastazektomi/ hepatektomi uygulanan hastalarda ise bu oranın primer tümör cerrahisi uygulananlara göre yaklaşık 2-2,5 kat artmaktadır^(17,18). 2020 yılında yayınlanmış olan Uluslararası Peritoneal Yüzey Onkoloji Grubu (PSOGI) liderliğindeki 565 KRK tanılı karaciğer ve periton metastazı olan hastayı içeren çok merkezli kohort çalışması bugüne kadar yayınlanmış en büyük hasta sayısına sahip çalışma olarak dikkat çekmektedir⁽¹⁹⁾. Çalışmada ortalama genel ve hastalıksız sağkalım süresinin sırasıyla 47,6 ve 19,4 ay olduğu bildirilmiştir. Fakat bu çalışmaya dahil edilmiş olan hastalarda karaciğere yönelik uygulanmış olan cerrahi prosedürler geniş bir değişiklik göstermektedir. Hastalara sınırlı metastazektomi, segmentektomi, bisegmentektomi ve 2,5 cm'den küçük ve ana damarlardan uzak yerleşimli lezyonlar için radyofrekans ablasyonu yanında anatomik segmentektomi, non anatomik rezeksiyon, wedge rezeksiyon, hepatektomi gibi majör rezeksiyonlar da uygulanmıştır. Bizim de 16 serilik SRC+ HİPEK uygulanan karaciğer metastatik peritoneal karsinomatozis vakalarımıza ait örnekler Resim 1-4'de görülmektedir. Radyofrekans ablasyon gibi yan etkileri majör hepatektomiye göre daha minimal olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesi postoperatif komplikasyonları değerlendirmede yetersiz kalmakta-

dır. Ortalama sağ kalım süresinin 48 ay olduğu bu çalışmada genel postoperatif mortalite oranı %4, Clavien Dindo sınıflamasına göre Grade 3-4 morbidite oranı ise %32.9 olarak saptanmış olup, hastaların %15'ine bu komplikasyonlar nedeniyle cerrahi ek bir müdahale gerekmiştir⁽¹⁹⁾.



Resim 1. Bilobar karaciğer metastazı mevcut olan hasta. Karaciğer 3, 4, 5, 8 segmentlerden metastazektomi



Resim 2. Karaciğer segment 7 rezeksiyonu

HİPEK ile birlikte karaciğer ve peritoneal metastazların rezeksiyonunun, artan morbidite riskine rağmen sağkalım süresini üç yıla kadar artırdığını destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur^(20, 21). 23 hastalık iki merkezli bir çalışmada; karaciğer rezeksiyonu ile birlikte sitoredüktif cerrahi ve eş zamanlı HİPEK uy-

KAYNAKLAR

- (1) Strijker D, Meijerink WJHJ, van Heusden-Schotallers LAG, van den Berg MGA, van Asseldonk MJMD, Drager LD, et al. Multimodal Prehabilitation in Patients Undergoing Complex Colorectal Surgery, Liver Resection, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): A Pilot Study on Feasibility and Potential Efficacy. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 20; 15 (6): 1870. doi: 10.3390/cancers15061870.
- (2) Bird NC, Mangnall D, Majeed AW. Biology of colorectal liver metastases: a review. *J Surg Oncol* 2006; 94 (1): 68-80.
- (3) Verwaal VJ. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3737-43.
- (4) Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al; Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol*. 2016 Dec; 17 (12): 1709-1719. doi: 10.1016/S1470-2045 (16) 30500-9.
- (5) Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 14; 370 (9582): 135-142. doi: 10.1016/S0140-6736 (07) 61086-1.
- (6) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015 Oct; 16 (13): 1306-15. doi: 10.1016/S1470-2045 (15) 00122-9.
- (7) Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138: 1198e206. discussion 1206.
- (8) Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23; 371 (17): 1609-18. doi: 10.1056/NEJMoa1403108.
- (9) Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al: Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 236: 397-406; discussion 406-7, 2002.
- (10) El-Nakeep S, Rashad N, Oweira H, Schmidt J, Helbling D, Giryas A, et al. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal metastases coupled with curative treatment of colorectal liver metastases: an updated systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar; 11 (3): 249-258. doi: 10.1080/17474124.2017.1284586.
- (11) D. Baratti, S. Kusamura, D. Iusco, C. Cotsoglou, M. Guaglio, L. Battaglia, et al., Should a history of extraperitoneal disease Be a contraindication to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer peritoneal metastases? *Dis. Colon Rectum* 61 (9) (2018) 1026-1034.
- (12) I.S. Froyesnes, S.G. Larsen, M. Spasojevic, S. Dueland, K. Flatmark, Complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastasis in Norway: prognostic factors and oncologic outcome in a national patient cohort, *J. Surg. Oncol.* 114 (2) (2016) 222-227.
- (13) M. Maillet, O. Glehen, J. Lambert, D. Goere, M. Pocard, S. Msika, et al., Early postoperative chemotherapy after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for isolated peritoneal carcinomatosis of colon cancer: a multicenter study, *Ann. Surg Oncol.* 23 (3) (2016) 863-869.
- (14) de Cuba EM, Kwakman R, Knol DL, Bonjer HJ, Meijer GA, Te Velde EA. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Can-*

- cer Treat Rev.* 2013 Jun; 39 (4): 321-7. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.11.003.
- (15) Cortés-Guiral D, Alyami M. “When and how are peritoneal metastases of colo-rectal origin treatable”. *Surg Oncol.* 2022 Aug; 43: 101775. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101775.
- (16) Höppener D.J., Nierop P.M.H., Van Amerongen M.J., Olthof P.B., Galjart B., Van Gulik T.M., et al. The Disease-Free Interval Between Resection of Primary Colorectal Malignancy and the Detection of Hepatic Metastases Predicts Disease Recurrence But Not Overall Survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2019; 26: 2812-2820. doi: 10.1245/s10434-019-07481-x.
- (17) Govaert J., Fiocco M., van Dijk W., Scheffer A., de Graaf E., Tollenaar R., et al. Costs of complications after colorectal cancer surgery in the Netherlands: Building the business case for hospitals. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015; 41: 1059-1067. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.236.
- (18) Elekonawo F.M., Van Der Meeren M.M., Simkens G.A., De Wilt J.H., De Hingh I.H., Bremers A.J. Comparison of 2 Perioperative Management Protocols and Their Influence on Postoperative Recovery after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Standard Parenteral Nutrition, Selective Bowel Decontamination and Suprapubic Catheters? *Dig. Surg.* 2018; 36: 394-401.
- (19) Lo Dico R, Faron M, Yonemura Y, Glehen O, Pocard M, Sardi A, et al; PSOGI Working Group, BIG RENAPE Working Group. Combined liver resection and cytoreductive surgery with HIPEC for metastatic colorectal cancer: Results of a worldwide analysis of 565 patients from the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol.* 2021 Jan; 47 (1): 89-100. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.038.
- (20) Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, Castel B, Pons-Kerjean N, Coffin B, Hay JM, Flamant Y, Msika S. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg.* 2007 Apr; 245 (4): 597-603. doi: 10.1097/01.sla.0000255561.87771.11.
- (21) Chua TC, Yan TD, Zhao J, Morris DL. Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Dec; 35 (12): 1299-305. doi: 10.1016/j.ejso.2009.07.005.
- (22) Flood MP, Waters PS, Kelly ME, Shields C, Conneely J, Ramsay R, et al. Outcomes following synchronous liver resection, cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal liver and peritoneal metastases: A bi-institutional study. *Surg Oncol.* 2021 Jun; 37: 101553. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101553.
- (23) Flood MP, Das AA, Soucisse ML, Kong J, Ramsay RG, Michael M, et al. Synchronous Liver Resection, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Liver and Peritoneal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2021 Jun 1; 64 (6): 754-764. doi: 10.1097/DCR.0000000000002027.



KOLOREKTAL, GASTRİK VE APENDİSYAL KANSERLERDE PROFİLAKTİK VE PROAKTİF HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİNİN ROLÜ

Dr. Salih Nafiz Karahan⁽¹⁾, Dr. Ahmet Rencüzoğulları⁽¹⁾

(1) Koç Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HİPEK) ve sitoredüktif cerrahi (SRC) peritona yayılmış batin içi malignitelerin tedavisinde umut vadeden ve son yıllarda artan sıklıkta uygulanmaya başlanan bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemin başarılı sonuçlarının da görülmesi sonrasında özellikle peritona yayılım gösterme riski yüksek mide kanseri, kolorektal kanser ve apendiks neoplazmı hastalarında proaktif ve profilaktik HİPEK'in (pHİPEK) etkinliği ve riskleri tartışma konusu olmuştur. Peritona metastatik mide kanseri tedavisinde SRC ve HİPEK uygulamasının özellikle peritoneal karsinomatozis endeksi düşük hastalarda faydası gösterilmiştir ve bu nedenle peritoneal yayılım riski yüksek hastalarda profilaktik uygulamayla ilgili son yıllarda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde SRC ve HİPEK grubunda bazı çalışmalarda sınırlı bir sağ kalım avantajı gösterilmiş olsa da çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu farklı sonuçların en önemli nedenleri arasında çalışmalarda cerrahi standardizasyonun olmaması, çalışmalarda güncel kemoterapi ajanlarının yer alması ve bazı çalışmalarda mide kanserinin güncel tedavisi içerisinde yer alan neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin hastalara verilmemiş olması gösterilebilir. Bu bilgiler ışığında pHİPEK'in mide kanserindeki etkinliğinin açıklığa kavuşturulması için güncel randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına da ihtiyaç olduğu söylenebilir. Kolorektal kanserde pHİPEK uygulamaları hakkında daha çok bilgi ve tecrübe mevcuttur. Son yıllarda, üç randomize kontrollü çalışma (RKÇ), yüksek riskli kolorektal kanserli hastalarda peritoneal yayılım gelişimini önlemede profilaktik veya adjuvan HİPEK'in rolünü araştırmıştır: PROPHYLOCHIP ve COLOPEC, adjuvan HİPEK'i değerlendirmiş ve HIPECT4 eş zamanlı HİPEK ve SRC'yi incelemiştir. PROPHYLOCHIP ve COLOPEC çalışmalarında pHİPEK'in sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmemiş olsa da hasta seçim kriterleri, komplikasyon oranları ve metodolojileri önemli bir bilgi kaynağı olmuştur. HIPECT4, yüksek riskli T4 kolorektal kanserde HİPEK'in klinik faydasını gösteren ilk randomize kontrollü çalışma olup, komplikasyon oranında herhangi bir artış olmadan, SRC'ye HİPEK eklenmesiyle lokorejyonel hastalık kontrolünün iyileştiğini ortaya koymaktadır. Apendiks neoplazilerinde pHİPEK etkinliği ile ilgili kanıtlar kısıtlıdır. Artmış psödomiksoma peritonei riski nedeniyle bu hastalarda peritoneal yayılımı önlemek önemlidir. Bu konuda yapılmış uzun dönem sonuçlara sahip randomize kontrollü çalışmalar bulunmasa da retrospektif çalışmalarda peritoneal yayılım riski yüksek hastalarda ikinci bakı laparoskopi ve gereğinde SRC ve HİPEK yapılmasının umut verici olduğu gösterilmiştir.

Abstract:

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRC) are increasingly used for intra-abdominal malignancies spread to the peritoneum. Recently, the efficacy and risks of proactive and prophylactic HIPEC (pHIPEC) have been debated, particularly for gastric cancer, colorectal cancer, and appendiceal neoplasms with high peritoneal spread risk. While some studies demonstrate benefits of CRC and HIPEC for gastric cancer, especially in those with low peritoneal carcinomatosis index, others present contradictory findings. These differences may arise from variations in surgical techniques, outdated chemotherapy agents, or inconsistent use of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. Current literature suggests awaiting results from ongoing randomized controlled studies to determine pHIPEC's role in stomach cancer. For colorectal cancer, three notable randomized controlled trials (RCTs) are PROPHYLOCHIP, COLOPEC, and HIPECT4. The first two did not show a survival advantage with pHIPEC but offered insights into patient selection and methodologies. HIPECT4, on the other hand, highlighted HIPEC's benefits in T4 colorectal cancer cases. For appendiceal neoplasia, evidence supporting pHIPEC's effectiveness is scant. Given the risk of pseudomyxoma peritonei, preventing peritoneal spread is crucial. Retrospective studies hint at promising results from second-look laparoscopy combined with CRC and HIPEC for high-risk patients, though long-term RCT data is lacking.

Giriş

Yıllar boyunca batin içi malignitelerin peritona yayılması tedavi seçeneği olmayan ve ancak palyatif yaklaşım uygulanabilen terminal bir durum olarak kabul edilirken Paul Sugarbaker'in önderlik ettiği çabalar sayesinde sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HİPEK) klinik pratikte uygulanmasıyla beraber başta sağ kalım avantajı olmak üzere onkolojik sonuçlarda iyileşmeler ortaya konmuştur. SRC ve HİPEK peritoneal metastazların tedavisinde multimodal tedavilerin bir parçası haline gelerek bugüne kadar tedavi açısından umutsuz birçok hastaya, sınırlı morbiditeye rağmen iyi bir yaşam kalitesi ve hayatta kalma şansı sunabilir⁽¹⁾.

Peritoneal Yüzey Onkolojisi Grubu Uluslararası (PSOGI) tarafından düzenlenen 9. Uluslararası Peritoneal Yüzey Maligniteleri Kongresi'nde oluşturulan kılavuzlarda, psödomiksoma peritonei ve peritoneal metastazları olan appendiks tümörleri olan hastalarda ve peritona metastatik kolorektal kanser ve periton mezotelyoması olan seçili hastalarda SRC + HİPEK uygun tedavi olarak önerilmektedir⁽²⁾. Bu yaklaşımın over kanseri veya peritona metastatik mide kanseri olan hastalarda da faydalı olabileceğini gösteren yayınlar olsa da bu konuda daha ileri düzeyde güvenilir kanıtlara ihtiyaç vardır.

Literatür kolektif olarak değerlendirildiğinde peritoneal kanser indeksinin düşük olması ve tam sitoredüksiyonun yapılması, SRC + HİPEK'e aday hastalarda başarılı onkolojik sonuçların en önemli belirleyici faktörleri olarak kabul görmüştür. Bu nedenle araştırma-

cılar son yıllarda henüz periton yayılımı klinik olarak belirgin olmadan önce malign peritoneal yayılımı önlemek ve mikroskopik olarak hastalığı tedavi etmek amacıyla koruyucu bir strateji geliştirme arayışına yönelmiştir. Bu bağlamda özellikle mide kanseri, kolorektal kanser ve appendiks tümörü olan hastalarda periton tutulumunu önlemek amacıyla yapılan proaktif yaklaşımlar önem kazanmıştır. Uzmanlar arasında genel görüş, mide ve kolorektal kanser kökenli peritoneal metastazlar için SRC + HİPEK ile elde edilen iyi sonuçların peritoneal yayılımın derecesiyle yakından ilişkili olduğunu doğrular. Uzun vadeli sonuçlar, özellikle sınırlı hastalığı olan hastaların olumlu sonuçlar elde ettiğini göstermektedir. HİPEK'li proaktif yönetim stratejisi ile uygun şekilde seçilmiş hastalarda, mikroskopik peritoneal yayılım şüphesi olan veya mikroskopik hastalığa sahip PCI skoru 0 olan hastaların tedavi edilebileceği öngörülmektedir. Bu bölümde mide kanseri, kolorektal kanser ve appendiks kökenli malignitelerde profilaktik olarak HİPEK uygulanmasının endikasyonları ve onkolojik sonuçları hakkında bilgi verilecektir.

Mide Kanseri: Mide kanseri, 2020 yılı itibarıyla yıllık bir milyonu aşan yeni tanı ve 769.000 ölüm ile global olarak en sık beşinci insidansa ve mortalitede ise dördüncü sıraya sahiptir⁽³⁾. Küratif amaçlı gastrik rezeksiyon sonrası en sık rekürrens yeri %29 ile %45 arasında değişen oranlarda peritona aittir⁽⁴⁻⁶⁾. Avrupa Medikal Onkologlar Birliği (ESMO) kılavuzlarında terapötik amaçlı yapılan SRC ve HİPEK'in sınırlı peritoneal hastalığa ait mide kanserinde güvenli olduğu ve onkolojik sonuçları iyileştirdiği raporlansa da proaktif

yaklaşımın bir parçası olup olmaması ile ilgili veri yer almamaktadır⁽⁷⁾.

Mide kanserinde peritoneal rekürens varlığında olumsuzlaşan prognoz (1, 3 ve 5 yıllar için sırası ile sağ kalım oranları: %61, %19,9 ve %9,9) düşünüldüğünde, peritoneal rekürens açısından yüksek riskli hastaların tespit edilmesi önem taşımaktadır⁽⁵⁾. Lokal ileri mide kanseri (T3-T4, N+) pHİPEK kullanılması için en temel risk faktörü iken, diffüz-mikst histoloji, yüksek AJCC tümör evresi, perinöral invazyon varlığı ve adjuvan tedavi alınmaması diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır^(4, 5).

HİPEK genel sağ kalımı iyileştirmek ve peritoneal nüksü azaltmak amacıyla, nüks riski taşıyan lokal ileri mide karsinomunda (T3-T4, N+) profilaktik stratejinin parçası olarak kullanılmaya başlanmıştır. Koga ve arkadaşlarının yaptığı biri retrospektif, diğeri ise randomize kontrollü olmak üzere iki çalışmada makroskopik peritoneal tutulumu olmayan serozaya invaziv mide kanserlerinde 60 dk süre ile 40-42 derecede mitomisin C ile profilaktik HİPEK (pHİPEK) uygulamasıdır. pHİPEK ile 3 yıllık sağkalım oranları (%73,7 vs %52,7) ve peritoneal rekürens (%36 vs. %50) açısından olumlu onkolojik sonuçlar ortaya konmuştur. İstatistiksel anlamlı olmasa da, pHİPEK ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışma (RKÇ) (n=47) daha uzun ortalama sağ kalım avantajı ortaya koymuştur. Bu çalışma bundan sonra yapılacak birçok pHİPEK çalışmasının öncüsü olmuştur⁽⁸⁾.

Batı Deneyimi: Çok sayıda retrospektif çalışmaların yanında Belarus'tan çıkan RKÇ batı deneyimini oluşturmaktadır. Retrospektif serilerde onkolojik açıdan heterojen sonuçlar bulunmakla beraber, hasta seçimi ile ilgili bias içermeleri, cerrahi ve perioperatif tedavi açısından standardizasyonun olmaması bu çalışmaların önemli handikapları olarak değerlendirilebilir⁽⁹⁻¹³⁾. Belarus'ta yapılan ve 154 hastayı (T4a-bN0-3M0) içeren RKÇ'de bir gruba sisplatin içeren HİPEK uygulanmış diğer gruba sadece cerrahi yapılmıştır. HİPEK toksisitesi ve postoperatif komplikasyonlar açısından iki grup arasında fark görülmemiştir. Kontrol grubunda HİPEK grubuna göre daha sık hastalık progresyonu (%76,4 vs %52,9) bildirilmiştir. Aynı zamanda, tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında HİPEK uygulamasından sonra periton rekürens oranında önemli bir azalma görülmüştür (%12,8 vs %27,6). 3 yıllık progresyonsuz sağ kalım HİPEK grubunda %47 ve kontrol grubunda %27 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmanın en büyük limitasyonu hastalara neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi

verilmemesidir⁽¹⁴⁾. Bu bakımdan çalışmadan edinilen sonuçları güncel pratiğe yansıtmak zordur.

Asya Deneyimi: Lokal ileri mide kanserinde Asya kıtasından batıdaki ülkelere kıyasla daha fazla veri mevcuttur. Retrospektif çalışmaların çoğu mitomisin bazlı pHİPEK ve bunların adjuvan tedavilerle kombinasyonlarını değerlendirmiştir. Çalışmaların neredeyse tamamı peritoneal rekürens oranlarında azalma ortaya koyarken, çalışmaların bazıları sağ kalım avantajı gösterebilmiştir.

Asya kökenli RKÇ içerisinde Japon çalışmaları ağırlıklı olarak mitomisin bazlı pHİPEK kullanılırken bu çalışmaların bazılarında adjuvan tedaviler verilmiştir. Yonemura ve arkadaşları cT2-T4 mide kanserlerinde sadece cerrahiye karşın sisplatin ve mitomisin bazlı pHİPEK ve sonrasında adjuvan tedavi alan grubu karşılaştırmıştır. Ortalama sağkalım avantajı sadece serozal invazyonu ya da N+ olan pHİPEK grubunda gösterilmiştir (%61 vs. %42)⁽¹⁵⁾.

Çin çalışmalarında ise sistemik tedavilerle kombine edilmiş sisplatin bazlı pHİPEK sonuçları değerlendirilmiştir. Çin'den gelen üç RKÇ'nin ikisinde tedaviye p-HİPEK eklenmesiyle anlamlı hastalısız sağkalımda artış ve peritoneal rekürenslerde azalma avantajı rapor edilirkend^(16, 17), diğer çalışmada sağkalım avantajı gösterilememiştir⁽¹⁸⁾. Bu çalışmalarda p-HİPEK ilişkili postoperatif morbiditede artış gösterilmemiştir.

Devam Eden Çalışmalar: GASTROCHIP⁽¹⁹⁾ çalışması serozal invazyonu ve/veya pozitif lenf nodu ve/veya pozitif sitolojiye sahip hastalarda cerrahiye karşın cerrahi+pHİPEK'i karşılaştırmaktadır. Primer sonlanımı 5 yıllık ortalama sağkalım olarak belirlenmiştir. Diğer devam eden çalışmalar RKÇ içerisinde DRAGON II⁽²⁰⁾, GOETHE⁽²¹⁾, PREVENT⁽²²⁾ ve çalışmaları yer almaktadır.

Özetle mide kanseri tedavisinde devrim niteliğinde ki ilk gelişme D2 düzey lenfadenektomi içeren radikal cerrahi tekniğin standardizasyonu ile kanser ilişkili mortalite ve lokorejyonel nükslerde azalmanın ortaya konmasıdır. İkinci gelişme ise CLASSIC, MAGIC VE FLOT-4-AIO çalışmaları ile gösterilen perioperatif sistemik kemoterapiler sayesinde ortalama ve progresyonsuz sağ kalım ile uzak rekürens oranlarında iyileşmenin gösterilmesidir. Multimodal tedavide bu gelişmelere rağmen rekürensler en önemli problem olmaya devam etmekte, en sık rekürens yeri ise periton olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bakımdan peritoneal rekürens açısından risk barındıran hastalarda pHİPEK ümit vericidir. Ancak mevcut literatür değerlendirildiğinde pHİPEK'in sadece cerrahi yapılan hastalara eklenmesi,

cerrahi standardizasyonun olmaması veya günümüzde ait multimodal tedavinin bir parçası olmak yerine eski sistemik tedavi ajanları ile kombine edilerek değerlendirilmesi önemli problemler olarak göze çarpmaktadır. Mevcut veriler mide kanseri tedavisinde pHIPEK ile lokal rekürrensten ziyade ortalama ve progresyonsuz sağkalım avantajı göstermiştir. Ancak mide kanseri tedavisinde pHIPEK sonuçlarını günümüzde standart hale gelen multimodal tedavilerle kombine ederek değerlendirmek ve bu bakımdan devam eden RKÇ sonuçlarını takip etmek önem arz etmektedir.

Kolon Kanseri: Periton, kolorektal kanserli hastalarda ikinci en yaygın metastaz yeridir. Peritoneal metastazlar kolorektal kanserde tüm nüks vakalarının %25-35'ini oluşturur^(23, 24) (**Tablo 1**) rezeke edilen kolorektal kanserde Stockholm ve Eindhoven kanser veritabanlarına ait senkron ve metakron peritoneal metastaz oranlarını göstermektedir. KRK'e bağlı peritoneal metastazlar varlığında kemoterapi verilmemesi durumunda ortalama sağkalım 5 ay iken, 5-fluorourasil/lökovorin (SFU/LV) ve oksaliplatin/irinotekan bazlı kemoterapi verildiğinde ise 12 aya varmaktadır. İyi seçilmiş hastalarda SRK-HİPEK küratif tedavi seçeneği olmaktadır⁽²⁵⁾. Prognostik öneme sahip faktörler arasında peritoneal kanser indeksinin düşük olması ve tam cerrahi sitoredüksiyon sağlamak yer almaktadır^(26, 27). PCI<10 olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %50 iken, PCI>20 iken oran %10'un altındadır⁽²⁷⁾. Bu bakımdan KRK PM varlığını erken tespit etmek, bunun da ötesinde PM için risk altındaki hastalarda proaktif yaklaşımlar ile HİPEK uygulamak önem kazanan bir tedavi modalitesi olmuştur. Bu bakımdan peritoneal rekürrensleri önlemek için iki proaktif yaklaşım ön plana çıkmıştır: primer cerrahi sırasında profilaktik HİPEK yapılması ve sistemik ikinci bakı (second look) cerrahisi ile birlikte HİPEK uygulamaktır.

Tablo 1. Rezeke edilen kolorektal kanserde peritoneal metastaz oranları

Stockholm kanser veritabanı ⁽²⁸⁾	N=11124	Senkron: %4.3 Metakron: %4.9
Eindhoven kanser veritabanı ⁽²⁹⁾	N=5671	Senkron: %4.8 Metakron: %3.4

KRK'e bağlı PM için yapılacak olacak olan profilaktik HİPEK uygulamasında bazı zorlukların altını çizmek gerekir. 5 mm'den küçük tutulumların tespit etmedeki radyolojik yetersizlikler, kolon kanserinin radyolojik değerlendirmesinde rektum kanserinde sağlanan standardizasyonun henüz çoğu merkezde sağlanamaması, hangi hastaların PM için risk altında olduğunun tespiti,

çoğu merkezde küratif rezeksiyon esnasında profilaktik amaçlı yapılacak HİPEK altyapısının olmaması, medikolegal konular ve finansal güçlükler bu zorlukların bazılarıdır.

Bu konudaki en önemli çalışmalardan biri Elias ve arkadaşlarına ait olup metakron PK riski taşıyan 41 hastaya (rezeke edilmiş sınırlı senkron PK, over metastazı veya perforasyonu olan) adjuvan tedaviden 6 ay sonra sistemik sekonder bakı cerrahisi yapmış, hastaların %56'sında tespit edilen PK bulguları nedeniyle SRC-HİPEK uygulanmıştır. Bu seride grade III ve IV toksisite oranları düşük iken 5 yıllık ortalama ve hastalıksız sağkalım oranları sırası ile %90 ve %44 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışma PK açısından yüksek risk barındıran KRK'li hastalarda standart yaklaşıma kıyasla ikincil bakı cerrahisinin PK'yi daha erken tespit ve tedavi etmesi açısından ümit verici sonuçlar ortaya koymuştur. Son yıllarda yayınlanan randomize kontrollü çalışmalar bu konuda nitelikli bilgiler sunmuştur. Özeti (**Tablo 2**)'de sunulmuştur.

Tablo 2. Kolorektal kanserde peritoneal metastazları önlemede proaktif yaklaşımla HİPEK'in uygulandığı çok merkezli randomize çalışmalar

	Risk grubu	Çalışma kolları	Değerlendirme	Primer sonlanım noktası	Oranlar
PROPHYLOCHIP	-Rezeke minimal karsinomatozis -Over metastazı -Perforasyon	Takip vs İkinci bakı cerrahisi ve HİPEK	Adjuvan KT'den 6 ay sonra	3 yıllık hastalıksız sağkalım	%53 %44
COLOPEC	-T4N0-2M0 -Perforasyon	Adjuvan sistemik tedavi vs Adjuvan HİPEK ve adjuvan sistemik tedavi	Cerrahiden 18 ay sonra diagnostik laparoskopi	Peritoneal metastazsız sağkalım	%76 %81
HİPECT4	T4	SRC-HİPEC vs SRC	-	3 yıllık lokorejyonel kontrol	%98 vs %82

COLOPEC Hollanda randomize çok merkezli bir çalışmadır⁽³⁰⁾ ve T4N0-2M0 veya perfore kolon kanserinin küratif rezeksiyonundan sonra adjuvan HİPEK uygulamasının periton metastazı olmadan sağkalım faydasını analiz etmeyi amaçlamıştır. 204 hasta adjuvan oksaliplatin bazlı HİPEK veya standart cerrahi tedavi olarak iki gruba randomize edildi. HİPEK aynı

anda veya ameliyattan 5-8 hafta sonra uygulandı. Her iki grupta da tüm hastalar primer tümörün küratif rezeksiyonundan sonraki 12 hafta içinde sistemik kemoterapi ile tedavi edildi. İzlem sırasında radyolojik peritoneal nüks olmaması üzerine her iki gruptaki hastaların takibinde 18. ayda tanısız laparoskopisi uygulandı. 18 ayda peritoneal hastalıksız sağkalım açısından fark gösterilmedi: HIPEK grubu için %80,9'a kıyasla kontrol grubu için %76,2 (p=0,28). HIPEK grubundaki hastaların %19'unda PM tanısı kondu ve bunların sadece %11'i (n=2) 18 aylık laparoskopide teşhis edildi. Bu gruptaki diğer PM'ler adjuvan HIPEK için yapılan cerrahi eksplorasyonda (n=9, %47) ve rutin takiplerde (n=8, %42) tespit edildi. Kontrol grubunda ise %23 hastada PM saptanırken bunların %30'unda diagnostik laparoskopide saptandı. Hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım grupları arasında benzer bulundu. COLOPEC çalışmasına benzer sonuçlar Fransa'da yapılan randomize çok merkezli faz 3 PROPHYLOCHIP çalışmasında ortaya kondu⁽³¹⁾. Primer kolorektal kanser cerrahisi esnasında rezeke edilen sınırlı PM olan, over metastazlı veya perfore tümörü olan hastalar adjuvan tedavisini tamamlayıp bilgisayarlı tomografi ile PM olmadığı konfirme edildikten sonra randomize edilmiştir. Çalışma kolları rutin takibe karşın adjuvan tedaviden altı ay sonra sekonder bakı cerrahisi şeklinde belirlenmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası olarak belirlenen 3 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları takip grubunda %53 iken sekonder bakı cerrahisi grubunda %44 olarak raporlanmıştır. Her iki çalışmada peritoneal metastaz riski açısından yüksek riskli olarak tanımlanan hastaların takiplerinde yüksek oranda PM ortaya çıktığını ve bu hastalara proaktif yaklaşımın gerekli olduğunu ortaya koysa da, adjuvan HIPEK uygulaması beklenen sağkalım avantajını ortaya koyamamıştır.

Bu konudaki en önemli çalışmalardan biri sonuçları henüz raporlanan ve İspanya merkezli yürütülen HIPECT4 çalışmasıdır. cT4 N0-2 M0 hastalarda SRC sonrası mitomisin bazlı HIPEK uygulamasına karşın izole sitoredüksiyon şeklinde randomize edilmiştir⁽³²⁾. 3 yıllık lokorejyonel kontrol oranı, HIPEK grubunda (%97,6) kontrol grubundan (%87,6) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (P = 0.003). Gruplar arasında morbidite veya toksik etkiler açısından fark gözlenmezken, hastalıksız veya genel sağkalım açısından iki grup arasında fark ortaya konmamıştır. Bu çalışmada T4 kolon kanserinde lokorejyonel kontrol açısından profilaktik HIPEC yapılmasının dkkoruyucu etkisi gösterilmiştir.

Bu konuda sonuçları beklenen önemli randomize kontrollü çalışmalardan biri İtalya'da yürütülen CHE-

CK çalışmasıdır. PM geliştirme riski yüksek olan (T4, perfore tümör, over metastazları veya sınırlı periton hastalığı) kolon kanserli 330 hasta çalışmaya dahil etmiştir. Standart kolon cerrahisine kıyasla, ek olarak profilaktik mitomisin bazlı HIPEK uygulanan hastalara ait sonuçlar merakla beklenmektedir⁽³³⁾.

Özetle kolon kanserinde PM açısından yüksek riskli hastalara yönelik proaktif yaklaşımlar giderek önem kazanmaktadır. Peritoneal hastalıksız, hastalıksız ve genel sağkalım oranları bu konudaki ilk faz 3 çalışmalarda ortaya konmasa da, HIPECT4 çalışması profilaktik HIPEK yapılmasının lokorejyonel kontrol açısından fayda sağladığını ortaya koymuştur. Kolon kanserinde profilaktik HIPEK klinik pratiğe girmeden önce kişiye ve hastalığa özgün risk faktörleri, tecrübe, kurumsal altyapı, finans ve medikolegal olmak üzere çok sayıda parametrenin göz önünde bulundurularak karar verilmesi, devam eden önemli çalışmaların sonuçları takip edilmelidir.

Apendiks Neoplazmlarında Proaktif Yaklaşım:

Neoplastik apendisyal lezyonlar içerisinde yer alan müsinoz apendisyal neoplazmlar ve apendiksin müsinoz adenokarsinomları implantasyon veya perforasyon yoluyla peritoenal kavite boyunca yayılabilirler. Diffüz ve bol miktarda müsini içerdiğinde ortaya çıkan psödomiksoma peritonei (PMP) tablosunda prognozu belirleyen temel belirteç müsini içerisindeki selülaritenin derecesidir. Tüm apendisyal müsinoz ve non-müsinoz epitelyal lezyonlar tanısız ve teröpatik amaçlı rezeke edilmelidir. Lokalize hastalık varlığında standart apendektomi yeterli iken müsinoz apendisyal neoplazmlar için apendektomi yapılırken rüptür ve peritoneal kontaminasyon olmaması için çaba sarfedilmelidir. Non-neoplastik müsinoz apendisyal neoplazmlar için apendektomi küratiftir. Negatif marjin sağlanabilen düşük grade apendisyal neoplazm (DGAN) yönetiminde perforasyon veya peritoneal yayılım yok ise apendektomi yeterlidir. Rüptüre olmamış DGAN apendektomi sonrası mikrosokpik marjin pozitif ise yönetim tartışmalıdır. Negatif marjin sağlayacak komplet rezeksiyon yapabilmek için cerrahin kararı esas olmak üzere yakın takip, stapler yardımcı parsiyel çekektomi, ileoçekektomi ya da sağ hemikolektomi tercih edilebilir. Perfore edilmeden apendektomi yapılan YGAN için ek cerrahi girişime gerek yoktur. Ancak bu lezyonlar için invaziv adenokarsinom varlığı açısından speysmenin bütünü detaylı şekilde incelenmelidir.

Duvar invazyonu T4a olan DGAN ve YGAN için serozal yüzeyde selüler müsini varlığı %33-78 (aselüler müsini rekürens riski: %3-7) arası rekürens riski-

ne sahiptir. Bu konudaki optimal tedavi sınırlı veriler nedeniyle halen netleşmemiştir. Apendektomi sonrası sağ hemikolektominin rekürrens açısından ek fayda sağlamaması nedeniyle, kesitsel görüntüleme ve tümör belirteçleri ile yakın takip edilmesi uygun yaklaşımdır. Ancak kesitsel görüntülemelerin PMP erken tanısındaki defektleri göz önünde bulundurulduğunda proaktif yaklaşımın bir parçası olarak 6-12 aylık intervallerle olarak diagnostik laparoskopi yapılması uygundur⁽³⁴⁾. Önemli bir çalışma apendikse veya periappendiküler alana sınırlı DGAN'lar peritoenal implantasyon riski açısından ikiye ayırmıştır. DGAN I grubunda apendisyal lüme-

ne sınırlı hastalığı tanımlarken DGAN II lezyonlar apensiyel submukoza, duvar veya periappendiküler dokuda musin veya neoplastik epitelin varlığını tanımlamaktadır. DGAN II hastalarda sokonder bakı cerrahisi ile değerlendirildiğinde hastaların %47'sinde peritonda musin saptandığı ortaya konmuştur⁽³⁵⁾. Peritoneal implantasyon açısından riskli grup belirlendiğinde PMP gelişmeden önce sekonder bakı ile SRC-HİPEK yapılması ile ilgili olumlu sonuçlar ortaya konmuştur^(34, 36). Ancak özellikle uzun dönem sonuçları ortaya koyan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

KAYNAKLAR

- (1) Sammartino P, Biacchi D, Cornali T, et al. Proactive Management for Gastric, Colorectal and Appendiceal Malignancies: Preventing Peritoneal Metastases with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Indian J Surg Oncol.* Jun 2016; 7 (2): 215-24. doi:10.1007/s13193-016-0497-1.
- (2) Li Y, Yu Y, Liu Y. Report on the 9(th) International Congress on Peritoneal Surface Malignancies. *Cancer Biol Med.* Dec 2014; 11 (4): 281-4. doi:10.7497/j.issn.2095-3941.2014.04.008.
- (3) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* May 2021; 71 (3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- (4) Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg.* Sep 2003; 90 (9): 1113-9. doi:10.1002/bjs. 4164.
- (5) Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg.* Oct 2014; 219 (4): 664-75. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.062.
- (6) D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* Nov 2004; 240 (5): 808-16. doi:10.1097/01.sla.0000143245.28656.15.
- (7) Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Oct 2022; 33 (10): 1005-1020. doi:10.1016/j.jannonc.2022.07.004.
- (8) Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer.* Jan 15 1988; 61 (2): 232-7. doi: 10.1002/1097-0142 (19880115) 61:2<232:aid-cnrcr2820610205>3.0.co;2-u.
- (9) De Roover A, Detroz B, Detry O, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) associated with curative surgery for locally advanced gastric carcinoma. An initial experience. *Acta Chir Belg.* May-Jun 2006; 106 (3): 297-301. doi:10.1080/00015458.2006.11679896.
- (10) Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol.* Nov 2008; 34 (11): 1246-52. doi: 10.1016/j.ejso.2007.12.003.
- (11) Graziosi L, Cantarella F, Mingrone E, et al. Preliminary results of prophylactic HIPEC in patients with locally advanced gastric cancer. *Ann Ital Chir.* Sep-Oct 2013; 84 (5): 551-6.
- (12) Saladino E, Fleres F, Mazzeo C, et al. The role of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of serosal involved gastric cancer. *Anticancer Res.* Apr 2014; 34 (4): 2019-22.
- (13) Yarema R, Mielko J, Fetsych T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A

- retrospective cooperative Central-Eastern European study. Cancer Med. Jun 2019;8(6):2877-2885. doi:10.1002/cam4.2204.*
- (14) Reutovich MY, Krasko OV, Sukonko OG. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol. Dec 2019; 45 (12): 2405-2411. doi:10.1016/j.ejso. 2019.07.030.*
 - (15) Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepato-gastroenterology. Nov-Dec 2001; 48 (42): 1776-82.*
 - (16) Beeharry MK, Zhu Z-L, Liu W-T, Yao X-X, Yan M, Zhu Z-G. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer. 2019/09/18 2019; 19 (1): 932. doi:10.1186/s12885-019-6125-z.*
 - (17) Xie TY, Wu D, Li S, et al. Role of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol. Jul 15 2020; 12 (7): 782-790. doi:10.4251/wjgo.v12.i7.782.*
 - (18) Fan B, Bu Z, Zhang J, et al. Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery. *BMC Cancer. Mar 2 2021; 21 (1): 216. doi: 10.1186/s12885-021-07925-2.*
 - (19) Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRI-CHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer. Mar 14 2014; 14: 183. doi: 10.1186/1471-2407-14-183.*
 - (20) Beeharry MK, Ni ZT, Yang ZY, et al. Study protocol of a multicenter phase III randomized controlled trial investigating the efficiency of the combination of neoadjuvant chemotherapy (NAC) and neoadjuvant laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (NLHIPEC) followed by R0 gastrectomy with intraoperative HIPEC for advanced gastric cancer (AGC): dragon II trial. *BMC Cancer. Mar 17 2020; 20(1): 224. doi: 10.1186/s12885-020-6701-2.*
 - (21) Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer. May 6 2019; 19 (1): 420. doi: 10.1186/s12885-019-5640-2.*
 - (22) Götze TO, Piso P, Lorenzen S, et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma - the phase III "PREVENT"- (FLOT9) trial of the AIO /CAOGI /ACO. *BMC Cancer. Oct 29 2021; 21 (1): 1158. doi: 10.1186/s12885-021-08872-8.*
 - (23) Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum. Aug 1991; 34 (8): 723-7. doi: 10.1007/bf02050360.*
 - (24) Elferink MA, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JH. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. *Int J Colorectal Dis. Feb 2015; 30 (2): 205-12. doi: 10.1007/s00384-014-2085-6.*
 - (25) Pelz JO, Chua TC, Esquivel J, et al. Evaluation of best supportive care and systemic chemotherapy as treatment stratified according to the retrospective peritoneal surface disease severity score (PSDSS) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *BMC Cancer. Dec 22 2010; 10: 689. doi: 10.1186/1471-2407-10-689.*
 - (26) Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol. Aug 15 2004; 22 (16): 3284-92. doi: 10.1200/jco. 2004.10.012.*
 - (27) Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol. Sep 15 2008; 98 (4): 263-7. doi:10.1002/jso.21053.*
 - (28) Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis

- from colorectal cancer. *Br J Surg*. May 2012; 99 (5): 699-705. doi: 10.1002/bjs.8679.
- (29) van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. Aug 2014; 40 (8): 963-9. doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.001.
- (30) Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Oct 2019; 4 (10): 761-770. doi: 10.1016/s2468-1253 (19) 30239-0.
- (31) Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. Sep 2020; 21 (9): 1147-1154. doi:10.1016/s1470-2045 (20) 30322-3.
- (32) Arjona-Sánchez A, Espinosa-Redondo E, Gutiérrez-Calvo A, et al. Efficacy and Safety of Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Locally Advanced Colon Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. Apr 26 2023; doi: 10.1001/jamasurg.2023.0662.
- (33) Pacelli F, Gerardi C, Rulli E, et al. Prophylactic surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC CO2) versus standard surgery in colorectal carcinoma at high risk of peritoneal carcinomatosis: short-term and long-term outcomes from the CHECK study - protocol for a randomised, multicentre, phase 3 trial. *BMJ Open*. Aug 1 2022; 12 (8): e051324. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051324.
- (34) Foster JM, Sleightholm RL, Wahlmeier S, Loggie B, Sharma P, Patel A. Early identification of DPAM in at-risk low-grade appendiceal mucinous neoplasm patients: a new approach to surveillance for peritoneal metastasis. *World J Surg Oncol*. Sep 13 2016; 14 (1): 243. doi: 10.1186/s12957-016-0996-0.
- (35) McDonald JR, O'Dwyer ST, Rout S, et al. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg*. Jul 2012; 99 (7): 987-92. doi: 10.1002/bjs.8739.
- (36) Fish R, Selvasekar C, Crichton P, et al. Risk-reducing laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for low-grade appendiceal mucinous neoplasm: early outcomes and technique. *Surg Endosc*. Jan 2014; 28 (1): 341-5. doi: 10.1007/s00464-013-3189-8.



KOLOREKTAL KANSER ORJİNLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE PALYATİF AMAÇLI SİTOREDÜKSİYON VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ ENDİKASYONU VAR MI?

Dr. Ufuk Karabacak⁽¹⁾, Dr. Kürşat Karadayı⁽²⁾

(1) Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

(2) Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK), peritoneal karsinomatoz (PK) tanılı hastalarda başarılı sonuçlar gösterebilmesine rağmen her hasta küratif cerrahiye uygun değildir. Küratif SRC-HİPEK'e uygun olmayan hastalarda asit ve intestinal obstrüksiyon başta olmak üzere birçok semptom ve komplikasyon hem hayat kalitesini düşürmekte hem de sistemik tedaviye uyumu olumsuz etkilemektedir. Kolorektal kanser-PK tanılı hastalarda, HİPEK asit palyasyonunda etkili ve güvenli bir yöntemdir. HİPEK uygulamasında minimal invaziv yöntemler kullanılarak komplikasyon oranı düşürülüp hastanede yatış süresi kısaltılabilir ve adjuvan tedaviye hızlıca başlanabilir. Obstrüksiyon gelişen hastalarda palyatif cerrahi prosedürler uygulanabilir. Diğer taraftan obstrüksiyon bulgusu olmayan hastalara palyatif SRC'in katkısına yönelik yeterli kanıt yoktur.

Abstract:

Although cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS-HIPEC) can show successful results in patients with peritoneal carcinomatosis (PC), not every patient is suitable for curative surgery. Several symptoms and complications, especially ascites and intestinal obstruction, are encountered in patients who are not suitable for curative CRS-HIPEC. These reduce patients' quality of life and affect their ability to receive systemic treatment. HIPEC is an effective and safe method for palliation of ascites in patients with a diagnosis of colorectal cancer-PC. On the other hand, there is insufficient evidence for the contribution of palliative CRS to patients without obstruction.

Giriş

Peritoneal karsinomatoz (PK) uzun yıllar terminal dönem hastalık olarak değerlendirilmiş ve tedavi edilemeyeceği kabul edilmiştir. Peritoneal yayılım, hematogen ve lenfojen yayılım gibi bir metastaz yoludur. Periton metastazları diğer metastaz bölgelerine kıyasla daha kötü prognoza sahiptir ve kolorektal kanserlere (KRK) bağlı PK'sı olan hastalarda tedavisiz sağkalım

yaklaşık 6 ay olarak bildirilmiştir^(1, 2). Kan-periton bariyeri nedeniyle, PK'lı hastalarda sistemik yoldan verilen ajanların peritoneal implantlara etkisi kısıtlıdır⁽³⁾. Tedavi yöntemlerinin tarihsel gelişimi içerisinde, gözle görülen tümörlerin Sitoredüktif Cerrahi (SRC) ile uzaklaştırılması ve rezidü mikroskopik hastalığın tedavisi amacıyla da Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK) uygulaması önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir⁽⁴⁻⁶⁾. Seçilmiş hastalarda SRC-HİPEK'le sağ-

kalımın uzatabildiği ve hayat kalitesinin yükseltilebildiğini gösteren birçok çalışma vardır^(5,7,8).

Sağkalıma katkı sağlanabilmesi için en önemli faktörlerden biri komplet sitoredüksiyona ulaşılmasıdır⁽⁸⁻¹⁰⁾. Bununla birlikte her hastada komplet sitoredüksiyona ulaşılması mümkün olmadığından, bazı hastalar küratif SRC-HİPEK için uygun değildir. İnce barsakların ve mezosunun masif tutulumu, multiple karaciğer veya akciğer metastazı, porta hepatitis ya da mesane trigonunun tutulumu anrezektabilite kriterleri arasında sayılır. Ayrıca bazı yazarlar peritoneal kanser indeksi 17 ya da 20'nin üzerinde olan KRK tanılı hastaları, komplet sitoredüksiyona ulaşılabilme ihtimali olsa bile sağkalıma katkı sağlanamayacağı düşüncesiyle SRC-HİPEK için uygun bulmamaktadır. Bunların yanında hastanın komorbiditeleri ve genel durumu da prosedüre uygunluk için önemlidir⁽⁷⁾. Küratif SRC-HİPEK için uygun olmayan hastalara sistemik kemoterapi veya immunoterapi gibi cerrahi dışı tedavi yöntemleri uygulanır. Bu tedavi yöntemleriyle downstage sağlayıp cerrahi şansı yakalamak ya da palyasyon hedeflenir. Ancak anrezektabl kabul edilen birçok hastada gerek primer tümöre gerekse yaygın asit ya da peritoneal metastazlara bağlı semptomlar hayat kalitesini düşürmekte ve hastaya uygulanan cerrahi dışı tedavilerde aksamlara neden olmaktadır. Ayrıca primer tümör ya da PK nedeniyle intestinal obstrüksiyon başta olmak üzere birçok acil cerrahi endikasyonu gelişebilmektedir. Bu sebeplerle küratif SRC-HİPEK için uygun görülmeyen hastalarda palyatif cerrahi yönetim büyük önem taşır.

Klinik Bulgu ve Semptomlar

Bazı hastaların başlangıçta asemptomatik olmalarına rağmen süreç ilerledikçe asit ve peritoneal implantların da etkisiyle, hastaların neredeyse tamamı semptomatik olur. Bulantı-kusma en sık semptomlardandır. Bulantı-kusma nonspesifik bir semptomdur ve barsak obstrüksiyonu ya da sistemik kemoterapi dahil birçok nedeni olabilir. Hastaların önemli kısmında malnütrisyon gelişir⁽¹¹⁾. Katabolik süreç ilerledikçe kaşeksi ve halsizlik gibi semptomlar derinleşir. Sık görülen diğer bir semptom ise konstipasyondur. Mekanik etkenlere bağlı olabileceği gibi, immobilizasyon, kullanılan ilaçlar ve enteral beslenme bozukluğuna bağlı da gelişebilir⁽⁷⁾. Ayrıca hipoalbuminemi ya da lenfovasküler oklüzyonlara bağlı periferik ödem de sık görülen semptomlardandır⁽⁷⁾.

Medikal Palyasyon

Ağrı en sık semptomlardan biridir. Analjezi amaçlı genellikle opioidler kullanılır⁽¹²⁾. Opioidlerle gerileme-

yen kolik ağrı durumunda tedaviye hyosin eklenebilir⁽¹³⁾. Kısmi ya da komplet gastrointestinal obstrüksiyonlarda sıvı elektrolit dengesi sağlanmalı ve gereğinde nazogastrik drenaj uygulanmalıdır. Ayrıca gastrointestinal sekresyonları azaltmak için octreotid ve daha az etkili olmakla birlikte hyosin kullanılabilir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Hastaların %85'inde malnütrisyon görülür. Nütrisyonel destek ile hastaların genel durumunda iyileşme sağlanabilir⁽¹¹⁾. Hastanın kaybettiği vücut ağırlığının geri kazanılması hedeflenir, bu mümkün olmazsa en azından kilo kaybetmemesine gayret gösterilir. Nütrisyonel destek amaçlı enteral yol tercih edilir. İntestinal obstrüksiyonu bulanan ileri evre kanser hastalarında parenteral nütrisyon kullanımı tartışmalıdır^(17,18). Birçok hastada kaşeksi ve derin hipoalbuminemi sonucunda anazarka tarzı ödem gelişir. Kaşeksinin giderilmesi ve albümin replasmanı ile bir miktar düzeltilebilse de katabolik süreç derinleştiğe geri dönüşsüz hale gelir.

Malign Asit

Malign asit oluşumu temelde vasküler permeabilite artışı ve bozulmuş lenfatik drenaj ile ilişkilidir⁽¹⁹⁾. Ayrıca permeabilitedeki değişiklik nedeniyle peritoneal sıvının protein içeriği artar ve bu da sıvı birikimini artırır. Venöz dönüş azaldığı için renin-angiotensin sistemi uyarılır ve sodyum retansiyonu gelişir, bu da sıvı birikimini daha da artırır⁽¹¹⁾. Ayrıca malign hücrelerden salınan vasküler endotelial büyüme faktörünün de asit oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Peritoneal boşlukta sıvı birikimiyle birlikte abdominal basınç artar ve bunun sonucunda ağrı, immobilité, bulantı-kusma ve iştahsızlık gibi semptomlar gelişir. Hem abdominal distansiyon hem de peritoneal sıvının transdiyafragmatik yolla plevral alana geçmesiyle dispne gelişebilir.

Malign asit kötü prognoz ile ilişkilidir⁽²¹⁾. Asit tedavisinin en etkili yolu asit nedenini yani PK'yı ortadan kaldırmaktır. Palyasyon amacıyla genellikle tekrarlayan boşaltıcı parasentezler yapılır. Parasentez sırasında tek seferde 5 litreye kadar asit drenajı yapılabilir. Eğer hastanın hemodinamisi stabilse ve renal yetmezlik yoksa parasentez sonrası sıvı resüsitasyonu gerekli değildir. Hasta hipotansif ya da dehidrate ise sıvı replasmanının parasentez öncesi yapılması önerilir. Replasmanda kristaloid veya kolloid sıvıların birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Oluşan asidin boşaltılması gibi oluşumunun önlenmesi de hedeflenir. Sıvı-tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi denenebilir. Ancak diüretiklerin asit tedavisindeki etkisini destekleyen kanıtlar zayıftır ve bu nedenle kullanımları hala tartışmalıdır⁽⁷⁾. Diğer taraftan bu yaklaşımlarla hastaların %90'ında kısa sürede tekrar asit gelişir⁽²¹⁾. Ayrıca tekrarlayan parasentezler hipoalbumi-

nemi, hipotansiyon, akut renal yetmezlik ve enfeksiyonlara neden olabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar asit palyasyonu için HİPEK'in etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir⁽²²⁻²⁵⁾.

Malign Barsak Obstrüksiyonu

Malign barsak obstrüksiyonu (MBO); Treitz ligamının distalinde obstrüksiyon olması, hastada obstrüksiyona bağlı klinik ve radyolojik bulguların görülmesi, peritoneal yayılımı olan inoperable abdominal kanser ya da ekstraabdominal kanserlerin peritoneal yayılımı olması durumu olarak tanımlanır⁽²⁶⁾. MBO, kolorektal kanserlerde %10-28 oranında görülür⁽²⁷⁾. Hastaların çoğunda diseminasyon tutulum vardır. MBO pek çok kanser türünün peritoneal tutulumu sonrası gelişebilir, bunlar arasında meme kanseri ve malign melanom MBO'nun ekstraabdominal en sık nedenlerindendir^(6, 28). Dıştan bası ya da luminal oklüzyon gibi sebeplerle mekanik obstrüksiyon gelişebileceği gibi fonksiyonel obstrüksiyon da gelişebilir. Mezenter duvarı tutulumu, çölyak pleksus başta olmak üzere nöral tutulum ya da paraneoplastik sendrom peristaltizmi azaltabilir⁽²⁹⁾. Standart bir tedavi protokolü oluşturulabilmesi için yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur. Palyatif amaçlı girişimler hastanın yaşı, genel durumu, obstrüksiyonun tipi ve seviyesi, peritoneal hastalık yükü, beklenen yaşam süresi ve komorbiditeler dikkate alınarak hasta merkezli planlanmalıdır. Tedavide cerrahi, endoskopik girişimler ve medikal tedavi arasında tercih yapılır. Palpasyon amacıyla yapılan girişimlerde en az komplikasyonla obstrüksiyonu gidermek, hayat kalitesini arttırmak ve sistemik tedaviye devamlılığı sağlamak için mümkün olan en az radikal tedavi tercih edilmelidir.

Palyatif Cerrahi Kavramı

Palyatif tedavi sağkalımı uzatmaktan çok semptomları hafifletme ve hayat kalitesini artırma amacı taşır. SRC uygulanan hastalarda sağkalımın uzatılabilmesi için komplet sitoredüksiyona ulaşmak gerekir⁽⁹⁾. Bu sebeple PK'lı bir hastada eğer komplet sitoredüksiyona ulaşılamayacaksa yapılacak cerrahi cerrahiler palyatif kategoriye girer. Palyasyon gerektiren hasta grubunda primer hastalık ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle sıklıkla genel durum bozukluğu görülür. Bu hastalarda yapılacak cerrahi girişimlerin anestezi riskleri, beklenen komplikasyonlar ve hastanın cerrahi girişimden görebileceği fayda titizlikle değerlendirilmeli ve buna göre cerrahi endikasyon kararı verilmelidir⁽³⁰⁾.

İntestinal obstrüksiyon durumunda öncelikle uygun sıvı elektrolit tedavisi planlanmalı ve nazogastrik dekompresyon sağlanmalıdır. Konservatif tedaviye rağ-

men obstrüksiyonun devam etmesi, radyolojik tetkiklerde perforasyon, iskemik ya da kapalı loop tespit edilmesi acil cerrahi için endikasyondur. MBO nedeniyle opere edilen hastaların ilk 30 günlük mortalite oranı %21-40, komplikasyon oranı ise %20-40'dır. Ayrıca birçok hastada postoperatif erken dönemde tekrar obstrüksiyon gelişir⁽²⁷⁾. Cerrahi kararı verilirken hastanın geçirmiş olduğu eski cerrahi prosedürler de dikkate alınmalıdır. Geçirilmiş peritonektomi ya da intraperitoneal kemo-terapi hikayesi dens adezyonların gelişimini artırır. Bu da cerrahiye zorlaştırabileceği gibi komplikasyon riskini de yükseltir^(31, 32). Özellikle proksimal yerleşimli obstrüksiyonlarda distalde başka obstrüksiyonların da olabileceği unutulmamalıdır. Çünkü PK'nın genelde ilk tuttuğu incebarsak kısmı distal ileumdur. Ardından hastalık ilerledikçe proksimal tutulum görülür. Bu nedenle proksimal tutulum görülen hastaların çoğunda ileum da tutuludur⁽⁷⁾. Obstrüksiyonu giderme amacıyla rezeksiyon yapılmaksızın by-pass prosedürleri uygulanabilir ya da loop stomalar açılabilir. Obstrüksiyona neden olan tümöral yapının rezeksiyonu sonrası anastomoz yapılabilir ya da uç stomalar tercih edilebilir. Hangi prosedürün tercih edileceğine hasta merkezli karar vermek gerekir. Tüm bu cerrahi prosedürler arasında en sık uygulananı loop ileostomilerdir. Ancak stoma açılırken, proksimal stomaların ağır sıvı ve elektrolit kaybına neden olduğu da akılda tutulmalıdır⁽²⁹⁾.

Eğer obstrüksiyon duodenum, proksimal jejunum ya da kolon gibi endoskopik olarak ulaşılabilir bir lokalizasyonda ise stentle tedavi denenebilir⁽³³⁾. Kolorektal stentler %92 oranında başarıyla yerleştirilebilir ve stent sonrası palyasyon oranı %85'tir⁽³⁴⁾. Stent yerleştirildikten sonra kemoterapi etkisiyle tümör küçülmesine bağlı obstrüksiyon olabilir. Bu durumlarda stent revizyonu ya da cerrahi gerekir.

Palyatif HİPEK

HİPEK profilaktik ve küratif uygulamanın yanında komplet sitoredüksiyona ulaşamayan hastalarda palyatif amaçla da uygulanmaktadır^(8, 23). SRC-HİPEK sonrası iyileşme süreci 3-6 ay sürebilmektedir⁽³⁵⁾. SRC ile komplet sitoredüksiyona ulaşamayan hastalarda cerrahinin sağ kalıma etkisi kısıtlıdır. Bunun yanında 3-6 ay gibi bir süre sistematik tedavinin ertelenmesi hastayı uzun süre tedavisiz bırakmaktadır. Bu sebeple komplet sitoredüksiyona ulaşılması mümkün görülmeyen hastalarda SRC yapılmadan palyatif HİPEK uygulanmaya başlamıştır. Bu yaklaşımla asit başta olmak üzere semptomların palyasyonu ve hayat kalitesinin artırılması hedeflenirken, düşük komplikasyon oranı

ve kısa iyileşme dönemiyle hızlıca sistemik tedavinin başlanabilmesi hedeflenir. HİPEK'in asit palyasyon mekanizmasıyla ilgili hipoteze göre; Isı ve kemoterapötik ajanın etkisiyle peritoneal yüzeylerdeki tümör hücrelerin bir kısmı canlılığını kaybederken kalanların üzerinde de fibrotik bir tabaka oluşur ve bu sayede peritoneal yüzeylerden üretilen sıvı peritoneal boşluğa değil sistemik dolaşıma doğru yol alır⁽³⁶⁾.

Randle ve ark.'ın farklı primer tümörlerden kaynaklanan PK tanılı 1000 hastaya SRC-HİPEK uyguladığı çalışmada, hastaların 299'unda preoperatif dönemde asit tespit edilmiştir. Bu hastaların 288'inde (%93) 3 aylık takipte tam asit palyasyonu sağlandığı bildirilmiştir. Asitli hastaların sadece %15'inde komplet sitoredüksiyona ulaşılabilmiş ve çalışmanın sonunda asit palyasyon başarısı ile PK'nın primer orijini, sitoredüksiyonun tamlığı, HİPEK süresi ve kullanılan ajan arasında ilişki bulunamamıştır⁽³⁵⁾. Literatürde PK'lı hastalarda HİPEK ile asit palyasyonunu konu alan çalışmalar görece az sayıda olmakla birlikte sadece KRK orjinli PK tanılı hastaları inceleyen çalışmalar çok nadirdir. Kısıtlı sayıdaki çalışmalardan birinde, Sun ve ark. inkomplet SRC ya da palyatif cerrahi uygulanan KRK-PK tanılı 82 hastada, HİPEK uygulanması ile asit palyasyonu ve hayat kalitesinde artış sağladıklarını göstermiştir⁽²³⁾.

HİPEK, SRC ile uygulandığında genelde açık cerrahi yöntemler kullanılır. Ancak palyatif HİPEK'de komplikasyon oranını ve hastanede yatış süresini düşürmek için minimal invaziv yöntemler daha sık tercih edilir. Laparoskopik HİPEK birçok merkez tarafından uygulanmaktadır⁽³⁷⁾. Valle ve ark farklı primer tümör orijinli 52 PK'lı hastaya laparoskopik HİPEK uygulamış 51'inde asit palyasyonu sağladıklarını bildirmiştir⁽²²⁾. Benzer şekilde Garofalo ve ark. farkı primer orijinli 14 PK'lı hastaya laparoskopik HİPEK uygulaması ve tamamında asit palyasyonu sağlamıştır⁽³⁶⁾. Facchiano ve ark. 8 çalışmayı dahil ettikleri sistematik derlemede laparoskopik HİPEK ile %95 oranında komplet asit palyasyonu bildirirken, major komplikasyon ya da mortalite ile karşılaşmamıştır⁽³⁸⁾.

HİPEK için gerekli inflow ve outflow kataterlerin yerleştirilmesi için Brightness mod ultrasonografi (B-mod USG) kullanılması alternatif bir minimal invaziv yöntemdir⁽³⁹⁾. Ba ve ark. B- mod USG rehberliğinde ya da laparoskopik yöntemle palyatif HİPEK uygulanan hastaları karşılaştırmıştır. B- mod USG grubunda işlem süresinin daha kısa olduğu (35 vs 85 dk), maliyetin düştüğü ve her iki grubun palyasyon ve hayat kalite skorları arasında fark görülmediği bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾.

PIPAC

Basınçlı intraperitoneal aerosol kemoterapi (PIPAC) intraperitoneal kemoterapi yöntemlerinden biridir. Laparoskopik yöntemle uygulanır. Tekrarlayan dozlarla yüksek basınçlı aerosol kemoterapi uygulaması ile intraperitoneal dağılımın daha homojen olması, daha yüksek ilaç penetrasyonu ve düşük sistemik toksisite hedeflenir⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Patolojik regresyon ve sitoloji negatifliği sağlanabileceği bildiren çalışmalar bulunmaktadır⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. PIPAC ile hastaların % 43-57'sinde asit miktarında azalma sağlanabilir. Ancak bazı hastalarda da PIPAC uygulamasına rağmen asit progresyonu gelişebilmektedir^(44, 47). PIPAC uygulamasının hayat kalite skorlarına katkısı ise tartışmalıdır⁽⁴⁸⁻⁵²⁾.

Palyatif SRC

Birçok çalışma KRK-PK tanılı hastalarda komplet sitoredüksiyona ulaşılmadıkça sağkalım katkısı sağlanamayacağını göstermektedir^(8,9). Bununla birlikte bazı çalışmalar inkomplet sitoredüksiyonla da sağkalıma katkı sağlanabileceği yönünde farklı sonuçlara ulaşmıştır. Sugarbaker ve Chang, 85 KRK-PK tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmada inkomplet sitoredüksiyon sonuçlarını yayımlışlar, yalnızca CC-1, CC-2 ve CC-3 hastaları dahil ettikleri çalışmada, hiçbir hastada CC-0'a ulaşamadıklarını bildirmişlerdir. İki yıl ya da daha uzun süreli sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla %38.7, %15.1 ve %4.8). Ayrıca çalışmalarında barsak obstrüksiyonu ya da retroperitoneal lenf nodu tutulumu olan hastalarda sağkalımın anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür. Sugarbaker ve Chang, KRK-PK tanılı hastalarda komplete yakın sitoredüksiyona ulaşılarak sağkalım katkısı sağlanabileceğini öne sürmüştür⁽⁵³⁾. Jeong ve ark'ın periton dışında uzak organ metastazı olmayan 255 KRK-PK hastasını incelendiği retrospektif çalışmada, hastalardan 161'ine palyatif rezeksiyonlar yapılmış, diğer gruptaki 94 hastaya ise rezeksiyon yapılmamış ve stoma açılması ya da tanısal laparotomi gibi prosedürler uygulanmıştır. Palyatif rezeksiyon yapılan grupta postoperatif dönemde adjuvan kemoterapi alabilme oranı daha yüksek bulunmuş ve çalışmanın sonunda palyatif rezeksiyon yapılan hastaların daha iyi genel sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir⁽⁵⁴⁾. Ancak bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken palyatif cerrahi uygulanan grupta peritoneal hastalık yükünün diğer gruba göre daha az olması ve retrospektif dizayn göz ardı edilmemelidir.

KRK-PK tanılı hastalarda SRC'nin palyatif etkisini araştıran çalışmalar da kısıtlıdır. Zhang ve ark. farklı primer tümörlere bağlı PK tanılı 52 hastaya palyatif SRC uyguladıkları çalışmada hastaların %35'inin primeri KRK idi. Hastaların %88'ine HİPEK uygulanmış,

asit ve intestinal obstrüksiyon için %100, ağrı için ise %75 başarılı palyasyon bildirilmiştir. Mortalite görülmeyen çalışma sonucunda, %20 komplikasyon oranıyla SRC-HİPEK'i güvenli bir palyasyon seçeneği olarak önermişlerdir⁽⁵⁵⁾. Strong ve ark.'ın farklı primer tümörlere sahip 17 PK'lı hastaya 20 palyatif SRC ve/veya HİPEK prosedürü uygulandığı çalışmada, hastaların %35'i KRK, %35'i apendiks kaynaklı olarak bildirilmiştir. Palyasyon endikasyonu 8 hastada asit, 8 hastada intestinal obstrüksiyon olan çalışmada, 30 günlük mortalite %12 ve major komplikasyon oranı ise %20 bulunmuştur. Palyasyon başarısının %90 olarak bildirilmesine rağmen 3. ayda birçok hastanın semptomlarının tekrarladığı ve palyasyon oranının %65'e düştüğü görülmüştür. Semptomların tekrarlaması için median süre 5.1 aydır⁽²⁴⁾. Ancak bu çalışmada prosedürlerin sadece %50'sinde HİPEK uygulanmıştır. Diğer çalışmalara göre palyasyon başarısının daha düşük oluşu ve semptomların daha kısa sürede tekrarlaması HİPEK oranının görece düşüklüğünden kaynaklanmış olabilir.

Ba ve ark.'ın sadece KRK-PK tanılı ve asitli 28 hastayı dahil ettikleri randomize kontrollü çalışmada, SRC-HİPEK uygulanan 14 hasta ile B- mod USG rehberliğinde HİPEK ve 1-2 hafta sonrasında SRC uygulanan 14 hasta karşılaştırılmıştır. Hastaların hiçbirinde komplet sitoredüksiyona ulaşılamamış, postoperatif dönemde tüm hastalarda komplet asit remisyonu ve yaşam kalitesinde artış bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda Ba ve ark. sitoredüksiyon tamlik skorundan bağımsız olarak asit remisyonu sağlandığı için, asit palyasyonunda cerrahiden çok HİPEK'in etkili olduğunu savunmuştur. Asit

palyasyonu amaçlı girişimlerde, hastada obstrüksiyon, kanama ya da sepsis bulguları yoksa yalnızca HİPEK tercih edilmesi, bu bulguların olması durumunda da SRC-HİPEK uygulanması önerisinde bulunmuştur⁽⁵⁶⁾.

Sonuç

Küratif SRC-HİPEK'e uygun olmayan KRK-PK'lı hastalarda asit ve MBO başta olmak üzere birçok komplikasyon hem hayat kalitesini düşürmekte hem de sistemik tedaviye uyumu olumsuz etkilemektedir. Bu sebeple palyatif yönetimin önemi büyüktür. KRK-PK tanılı hastalarda HİPEK asit palyasyonunda etkili ve güvenli bir yöntemdir. HİPEK uygulamasında minimal invaziv yöntemler kullanılarak komplikasyon oranı düşürülüp hastanede yatış süresi kısaltılabilir. Obstrüksiyon gelişen hastalarda palyatif cerrahi prosedürler uygulanabilir. Diğer taraftan obstrüksiyon bulgusu olmayan hastalara palyatif SRC'in katkısına yönelik yeterli kanıt yoktur. Bu konudaki çalışmalar SRC-HİPEK'in birlikte ya da HİPEK'in tek başına uygulandığı şekilde dizayn edilmiştir. Literatür taramamızda sadece SRC uygulanarak asit palyasyonu hedeflenen bir çalışma ile karşılaşmadık. Bu nedenle tek başına SRC'nin asit palyasyonu üzerine katkısını belirlemek güçtür. Sadece HİPEK uygulanan çalışmalarla SRC-HİPEK uygulananlardaki asit palyasyon başarısının birbirine yakınlığı ve bazı çalışmalarda asit palyasyonu ile sitoredüksiyonun tamlığı arasında ilişki bulunmaması dikkat çekidir. Ayrıca HİPEK oranı düşük çalışmalarda palyasyon başarısı da düşmektedir. Bu sonuçlar asıl palyatif etkinin HİPEK'e ait olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000; 88: 358-63.
- (2) Folprecht G, Köhne CH, Lutz MP. Systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Cancer treatment and research*. 2007; 134: 425-40.
- (3) Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer treatment and research*. 1996; 82: 53-63.
- (4) Rajeev R, Turaga KK. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Cytoreductive Surgery in the Management of Peritoneal Carcinomatosis. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*. 2016; 23: 36-46.
- (5) Karadayi K, Turan M, Karadayi Ş, Alagözülü H, Kilickap S, Buyukcelik A, et al. Cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Morbidity and mortality analysis of our patients. *Türkiye klinikleri tip bilimleri dergisi*. 2012 ;32: 162-70.
- (6) Karadayi K, Karabacak U. Is complete mesocolic excision or total mesorectal excision necessary during cytoreductive surgery in ovarian peritoneal carcinomatosis with colonic involvement? *Acta chirurgica Belgica*. 2023; 123: 124-31.
- (7) Katdare N, Prabhu R, Bhatt A. Locoregional and Palliative Therapies for Patients with Unresectable Peritoneal Metastases. In book: Manage-

- ment of Peritoneal Metastases- Cyto-reductive Surgery, HIPEC and Beyond, Springer, 2018. 527-59.
- (8) Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 63-8.
- (9) Glehen O, Kwiakowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cyto-reductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3284-92.
- (10) Karadayi K, Bostanci ME, Mollaoglu MC, Karabacak U. Cyto-reductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy Experience in Peritoneal Carcinomatosis: Single-Center Analysis of 180 Cases. *International Journal of Surgical Oncology.* 2021; 2021: 8851751.
- (11) Aría Guerra E, Cortés-Salgado A, Mateo-Lobo R, Nattero L, Riveiro J, Vega-Piñero B, et al. Role of parenteral nutrition in oncologic patients with intestinal occlusion and peritoneal carcinomatosis. *Nutricion hospitalaria.* 2015; 32: 1222-7.
- (12) Ramkiran S, Thota RS. Methadone in Cancer Pain. *Indian journal of palliative care.* 2020; 26: 215-20.
- (13) Ventafridda V, Ripamonti C, Caraceni A, Spoldi E, Messina L, De Conno F. The management of inoperable gastrointestinal obstruction in terminal cancer patients. *Tumori.* 1990; 76: 389-93.
- (14) Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Chondros K, Georgaki S, Papadimitriou L. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res.* 2002; 22: 1187-92.
- (15) Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Conno F, Casuccio A. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *Journal of pain and symptom management.* 2000; 19: 23-34.
- (16) Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, Zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2000; 8: 188-91.
- (17) Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F, DeCicco M, Fellagara P, Gaggiotti G, et al. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. *Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (S.I.N.P.E.). JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 1997; 21: 339-42.
- (18) Hoda D, Jatoti A, Burnes J, Loprinzi C, Kelly D. Should patients with advanced, incurable cancers ever be sent home with total parenteral nutrition? A single institution's 20-year experience. *Cancer.* 2005; 103: 863-8.
- (19) Sangisetty SL, Miner TJ. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World journal of gastrointestinal surgery.* 2012; 4: 87-95.
- (20) Ammouri L, Prommer EE. Palliative treatment of malignant ascites: profile of catumaxomab. *Biologics: targets & therapy.* 2010; 4: 103-10.
- (21) Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, Heuser LS. Malignant ascites. Clinical and experimental observations. *Annals of surgery.* 1986; 203: 644-51.
- (22) Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. *Journal of surgical oncology.* 2009; 100: 331-4.
- (23) Sun T, Li K, Xu G, Zhu K, Wang Q, Dang C, et al. Postoperative oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an effective and safe palliative treatment option for colorectal cancer with peritoneal metastasis. *World journal of surgical oncology.* 2021; 19: 200.
- (24) Strong EA, Livingston A, Gracz M, Peltier W, Tsai S, Christians K, et al. Palliative Cyto-reductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: Is It Safe and Effective? *The Journal of surgical research.* 2022; 278: 31-8.
- (25) Ni X, Wu P, Wu J, Ji M, Tian B, Jiang Z, et al. Hyperthermic intraperitoneal perfusion chemo-

- therapy and response evaluation in patients with gastric cancer and malignant ascites. *Oncology letters*. 2017; 14: 1691-6.
- (26) Anthony T, Baron T, Mercadante S, Green S, Chi D, Cunningham J, et al. Report of the clinical protocol committee: development of randomized trials for malignant bowel obstruction. *Journal of pain and symptom management*. 2007; 34: S49-59.
- (27) Ripamonti C, Bruera E. Palliative management of malignant bowel obstruction. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2002; 12: 135-43.
- (28) Krouse RS. The international conference on malignant bowel obstruction: a meeting of the minds to advance palliative care research. *Journal of pain and symptom management*. 2007; 34: S1-6.
- (29) Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2008; 44: 1105-15.
- (30) Bostancı ME, Mollaoglu MC, Karadayı K. The Effect of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Quality of Life in Colorectal Originated Peritoneal Carcinomatosis. *Int J Acad Med Pharm*, 2021; 3: 97-101
- (31) Karadayi K, Yildiz C, Karakus S, Akkar OB, Ugurlu GP, Kurt A, et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for gynecological malignancies: a single center experience. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016; 37: 194-8.
- (32) Akgol G, Yildiz C, Karakus S, Koc M, Dogan M, Turan K, et al. The effects of intraperitoneal chemotherapeutic agents on adhesion formation. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016; 37: 781-5.
- (33) Mendelsohn RB, Gerdes H, Markowitz AJ, Di-Maio CJ, Schattner MA. Carcinomatosis is not a contraindication to enteral stenting in selected patients with malignant gastric outlet obstruction. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011; 73: 1135-40.
- (34) Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *The British journal of surgery*. 2002; 89: 1096-102.
- (35) Randle RW, Swett KR, Swords DS, Shen P, Stewart JH, Levine EA, et al. Efficacy of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant ascites. *Annals of surgical oncology*. 2014; 21: 1474-9.
- (36) Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006; 32: 682-5.
- (37) Lambert LA, Harris A. Palliative cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion: current clinical practice or misnomer? *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016; 7: 112-21.
- (38) Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature. *Annals of surgical oncology*. 2012; 19: 2946-50.
- (39) Hodge C, Badgwell BD. Palliation of malignant ascites. *Journal of surgical oncology*. 2019; 120: 67-73.
- (40) Ba MC, Long H, Cui SZ, Tang YQ, Wu YB, Zhang XL, et al. Multivariate comparison of B-ultrasound guided and laparoscopic continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for malignant ascites. *Surgical endoscopy*. 2013; 27: 2735-43.
- (41) Soläß W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surgical endoscopy*. 2012; 26: 1849-55.
- (42) Solass W, Herbette A, Schwarz T, Hetzel A, Sun JS, Dutreix M, et al. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surgical endoscopy*. 2012; 26: 847-52.
- (43) Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Annals of surgical oncology*. 2013; 20: 2311-6.
- (44) Ellebæk SB, Graversen M, Detlefsen S, Lundell L, Fristrup CW, Pfeiffer P, et al. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PI-

PAC)-directed treatment of peritoneal metastasis in end-stage colo-rectal cancer patients. *Pleura and peritoneum*. 2020; 5: 20200109.

- (45) Graversen M, Detlefsen S, Ellebaek SB, Fristrup C, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy with one minute of electrostatic precipitation (ePIPAC) is feasible, but the histological tumor response in peritoneal metastasis is insufficient. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2020; 46: 155-9.
- (46) Lurvink RJ, Rovers KP, Nienhuijs SW, Creemers GJ, Burger JWA, de Hingh IHJ. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-OX) in patients with colorectal peritoneal metastases-a systematic review. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2021; 1: S242-s58.
- (47) Willaert W, Van de Sande L, Van Daele E, Van De Putte D, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P, et al. Safety and preliminary efficacy of electrostatic precipitation during pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable carcinomatosis. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2019; 45: 2302-9.
- (48) De Simone M, Vaira M, Argenziano M, Berchiulla P, Pisacane A, Cinquegrana A, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines*. 2020; 8: 102.
- (49) Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, et al. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015; 41: 1379-85.
- (50) Graversen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Fristrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2018; 10: 1758835918777036.
- (51) Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World journal of surgical oncology*. 2016; 14: 128.
- (52) Teixeira Farinha H, Grass F, Kefleyesus A, Achdari C, Romain B, Montemurro M, et al. Impact of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy on Quality of Life and Symptoms in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology research and practice*. 2017; 2017: 4596176.
- (53) Sugarbaker PH, Chang D. Incomplete Cytoreduction of Colorectal Cancer Peritoneal Metastases: Survival Outcomes by a Cytoreduction Score. *Visceral Medicine*. 2022; 38: 99-108.
- (54) Jeong SJ, Yoon YS, Lee JB, Lee JL, Kim CW, Park IJ, et al. Palliative surgery for colorectal cancer with peritoneal metastasis: a propensity-score matching analysis. *Surgery today*. 2017; 47: 159-65.
- (55) Zhang C, Patel A, Hegholz D, Brown K, Shostrom V, Pottebaum M, et al. Cytoreductive Surgery with HIPEC is a Safe and Effective Palliative Option in Chemorefractory Symptomatic Peritoneal Metastasis. *Annals of surgical oncology*. 2022; 29 (5): 3337-46.
- (56) Ba M, Chen C, Long H, Gong Y, Wu Y, Lin K, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for malignant ascites from colorectal cancer - a randomized study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (33): e21546.



PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİNİN ROLÜ

Dr. Burcu Durmak İşman⁽¹⁾

(1) Acıbadem Kent Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi

Özet:

Periton boşluğunun en yaygın malign süreci olan peritoneal karsinomatozis, çoğunlukla kolorektal, gastrik ve jinekolojik malignitelerden kaynaklanır. PK başka sistemik metastazların yokluğunda lokal bir hastalık olarak kabul edilir. PK şu anda lokorejyonel bir hastalık olarak tedavi edilmektedir. SBRT gibi çok hassas tedaviler gerçekleştirmesiyle birlikte yeni terapötik perspektifler açılmıştır.

Abstract:

Peritoneal carcinomatosis, which is the most common malignant process of the peritoneal cavity, originates mostly from colorectal, gastric, and gynaecological malignancies. PC is a loco-regional disease: in absence of other systemic metastases. PC is currently treated as a locoregional disease and the possibility to perform very precise treatments such as stereotactic body radiation therapy (SBRT) has opened up new therapeutic perspectives.

Giriş

Peritoneal karsinomatozis (PK) gastrointestinal ve jinekolojik kanserin yanı sıra peritoneal mezotelyomanın ileri evrelerinde görülen ve uzun dönem sağkalımı etkileyen klinik bir tablodur. Genel olarak evre 4 hastalık olarak kabul edilen bu tabloda yalnızca palyatif tedaviler söz konusu iken 80’li yıllarda sırasıyla Spratt ve Sugarbaker^(1,2) PK’ya metastatik bir hastalıktan çok, lokal ileri bir kanser gibi yaklaşıldığında yüz güldürücü sonuçlar alınabileceği fikrini ortaya attılar⁽³⁾. Günümüzde sitoreduktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HIPEK) yaygınlaşması ve yayınlanan olumlu sonuçlar PK’ya küratif yaklaşımı popüler hale getirmiştir.

Peritoneal karsinomatozis tedavisinde başarılı sonuçlara ulaşmak için uygun hasta seçimi, tam sitoreduksiyon, HIPEK ve postoperatif sistemik kemoterapiden oluşan tedavi seçeneklerini içeren multidisipliner bir yaklaşım şarttır. Doğru hasta seçiminde agresif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi sağkalımda uzama sağlamakta, prognozu kötü olan bu hasta grubu için küratif yaklaşımı mümkün kılmaktadır⁽⁴⁾.

Tarihsel olarak Radyoterapi over, endometrium ve gastrointestinal kaynaklı Peritoneal karsinomatozis tedavisinde tüm abdomene yönelik olarak planlanmaktaydı⁽⁵⁾. İlk olarak 80’li yıllara ait verilerde Cobalt-60 veya orthovoltage cihazlarıyla yapılan tedavilerde hastalık kontrolünü sağlayacak dozlara ulaşmak mümkün olmamaktaydı⁽⁶⁻⁷⁾. Tüm Abdomene yönelik 1- 1, 5 Gy fraksiyon dozunda 30 Gy, sonrasında primer tümöre yönelik 16-20 Gy ekdoz uygulanmaktaydı. Ancak karaciğer ve böbrek gibi organlar için olan doz sınırları nedeniyle bu organları korumak için kullanılan cerobend blokların kullanılmasının bu organları çevreleyen peritona uygulanan dozu azaltması, tedavinin asıl hedefi olan peritonun yeterli doz almamasına neden olmaktaydı⁽⁷⁻⁸⁾. Bu nedenle etkin kemoterapitik ajanların kullanılmaya başlanması ile radyoterapi göz ardı edilmeye başlandı.

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), volumetrik ark tedavisi (VMAT), görüntü klavuzluğunda radyoterapi (IGRT), stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi radyoterapi alanındaki gelişmeler hedefte yüksek dozlara çıkamayı ve normal dokuların korunmasını sağ-

layarak PK tedavisinde radyoterapi kullanımına ivme kazandırmaya başladı.

Günümüzde ise hastaların günlük anatomik değişikliklerini şekillendirebilen ve tedavi adaptasyonu sağlayan MR-Lİnak ile Bilgisayarlı tomografi görüntüsü üzerinde görmekte zorlanılan bazı yumuşak doku tümörleri, ede edilen Maynetik Rezonans (MR) görüntüsü ile daha net ayırt edilebilmektedir. Ayrıca konvansiyonel radyoterapi cihazlarıyla kıyaslandığında özellikle nefes alıp verme ile hareket eden tedavi bölgeleri ve hareketli organ tedavilerinde hastaların anatomik değişikliklerini görerek tedavi etmenin avantajını sunmaktadır. Bu sayede yüksek günlük fraksiyon dozlarında, daha küçük tümör marjlarıyla kritik organ dozlarının azaltılması sağlanmaktadır⁽⁹⁻¹⁰⁾. Bu gelişmeler ışığında MR-LİNAK, uygun, lokalize, oligometastatik PK hastalarında peritoneal implantlara yüksek doz radyoterapi uygulamaya olanak sağlamaktadır.

Gastrointestinal Kaynaklı

PK Tedavisinde Radyoterapi:

Gastrointestinal kökenli PK, rektum, kolon, mide veya pankreastan kaynaklanan primer tümörlerde oldukça sık görülen bir durum olmasına rağmen; radyoterapisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Tanı sırasında periton hastalığının varlığı genellikle primer tümörün agresifliğini yansıtır. Tanı anında PK'lı hastaların çoğunluğunda karaciğer ve/veya akciğerlerde senkron metastazlar gözlenir. Hastalar sıklıkla kemoterapi ile tedavi edilir, bazı hasta gruplarına da yalnızca palyatif bakım uygulanır.

Rektum kanserlerinde radyoterapi lokal hastalığın tedavisinde standart tedavi yaklaşımıdır^(11, 12), ancak rektal kökenli PK'yi tedavi etmek için nadiren kullanılmıştır. Ayrıca, daha önce de belirtildiği gibi, çoğu durumda rektal kökenli PK çoğunlukla akciğer ve karaciğer metastazlarının eşlik ettiği bir sistemik hastalık olarak tedavi edilir^(13, 14).

Teorik olarak, PK rektum kanserine kıyasla kolon kanserinde daha sık görülür, çünkü transmural olarak büyüyen tümörlerde kanser hücreleri ile kontaminasyon nedeniyle tüm periton boşluğu risk altındadır. Öte yandan kolon kanserinde radyoterapinin yeri tartışmalıdır.

Yapılan küçük serilerden oluşan çalışmalarda cerrahi sonrası tüm abdominal radyoterapi ve cerrahi karşılaştırılmış. Radyoterapi kolunda sağkalım farkı izlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Tüm abdomene uygulanan radyoterapi dozu 1-1, 5 Gy fraksiyon dozunda 30Gy olacak şekilde tedavi verilmiş;

böbrek dozları 15 Gy ile karaciğer dozu 15-20 Gy ile sınırlandırılmıştır. Seçili hastalarda primer tümör bölgesine 16-20 Gy ek doz uygulanmış. Bilgi birikimi göz önüne alındığında, 30 Gy'nin mikroskobik peritoneal hastalığı kontrol etmek için yeterli olması pek olası değildir. Rektum kanseri çalışmalarından elde edilen verilerde lokal kontrolün 35-40 Gy üzeri dozlarda elde edildiği belirlenmiştir⁽¹⁶⁾. Toksisitenin cerrahiye göre daha fazla olması, lokal kontrol oranlarının düşük olması nedeniyle radyoterapi tedavi göz ardı edilmiştir.

Mide veya pankreas kanserinden kaynaklanan PK'de, RT'nin kullanımına ilişkin güçlü veriler yoktur. Bu grubun tedavisi zordur, prognozu kötüdür ve genellikle palyatif tedavi ile sınırlı kalır⁽¹⁷⁾. Bazı palyatif durumlarda, Tüm Abdominal RT, tıkanıklık veya ağrıyı hafifletmek için kullanılır. Ancak olası yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm bu veriler ışığında, gastrointestinal tümörler kaynaklı PK hastalarında sitoredüktif cerrahi ve ardından intraoperatif hipertermik peritoneal kemoterapi ile agresif tedavi en uygun tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır⁽¹³⁾.

Jinekolojik Kanserler Kaynaklı

PK Tedavisinde Radyoterapi

Rahim ve yumurtalık kanserleri muhtemelen PK gelişimi için en yüksek riskli ve Abdominopelvik RT'nin en sık kullanıldığı hastalıklardır. Daha ilk yapılan çalışmalarda bile tüm abdomene radyoterapi, cerrahi ve kemoterapi ile birlikte multimodalite tedavi yaklaşımı içinde yer almıştır. İlerlemiş yumurtalık kanseri tedavisinde kurtarma tedavisi olarak da kullanılmaktaydı^(18, 19, 20). Yapılan çalışmalar incelendiğinde yumurtalık kanseri için tüm abdominal radyoterapinin sadece ameliyattan sonra mikroskobik hastalık mevcut olduğunda yararlı olduğu belirtilmiştir, çünkü konvansiyonel olarak verilen radyoterapi dozları makroskobik hastalığı kontrol edememekteydi. Ayrıca böbrekler ve karaciğer doz ve homojenite sınırlayıcı organlardır. Teknolojinin gelişmesi ile Yoğunluk Ayarlı Radyoterapinin geliştirilmesi daha etkin dozların verilmesine olanak sağlamıştır⁽²¹⁾.

Yumurtalık kanseri için yapılan çalışmaların çoğu nispeten eski iken, rahim kanseri için Abdominopelvik RT'nin rolü çok daha yeni çalışmalarda ele alınmıştır. Evre III ve IV hastalığı olan hastalarda yapılan Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG)'nun faz III randomize çalışmasında⁽²²⁾ abdominopelvik RT'nin tolere edilebilir toksisiteye sahip olduğunu, ancak sisplatin ve doksorubisin kullanılan kemoterapi ile karşılaştırıldığında,

kemoterapinin abdominopelvik RT'ye göre progresyonsuz ve genel sağkalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir⁽²³⁾.

Evre I ve II papiller seröz veya berrak hücreli Endometrium karsinomlu hastalarda yapılan GOG çalışmasında, histerektomi sonrası hastalara 30 Gy abdominopelvik RT ardından 50 Gy'ye kadar pelvik ek doz uygulanmıştır. Bu çalışmada tedavi başarısızlıklarının yarısından fazlasının radyasyon alanı içinde bulunması, peritoneal veya pelvik hastalığı kontrol etmek için RT'nin tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir⁽²⁴⁾. Bu tedaviye paklitaksel ve platin bazlı kemoterapinin eklenmesi sağkalımı arttırdığı gözlemlenmiştir⁽²⁵⁾.

Diğer Kanserlerden Kaynaklanan PK

RT'nin diğer kanserlerden kaynaklanan PK'de kullanımına ilişkin raporlar çok sınırlıdır. Psödomiksoma peritonei, büyük miktarlarda müsinöz asit ve müsinöz peritoneal ve omental implantların varlığı ile karakterize bir durumdur. Cerrahi debulking esastır, ancak intraperitoneal kemoterapi ve RT tartışmalıdır. Yayınlanmış olan sınırlı çalışmada tüm abdominal ışınlama için sağkalım avantajı rapor edilmiştir, ancak genel olarak hasta sayısı az ve verilerin yorumlanması zordur⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Son olarak, peritoneal mezotelyoma da nadir görülen bir durumdur. Bazı erken dönem yapılmış çalışmalar RT ile tedavi edilen hastalarda uzun süreli sağkalım bildirmiştir^(27,28), ancak geniş seriler mevcut değildir.

Açıkçası, RT'nin PK tedavisindeki rolü, diğer tedavilerde olduğu gibi belirgin değildir ve yeterli klinik çalışma yoktur. Radyoterapiyi multimodaliter tedavinin etkin bir parçası yapabilmek için teknolojik gelişmeler ışığında tüm abdomen radyoterapide modern tekniklerin kullanılması umut vericidir. Modern yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), periton boşluğunu homojen bir dozla yeterince sararken böbrekleri, karaciğeri ve kemik iliğini korumaya izin verebilir^(29,30,31).

2019 yılında yayınlanan OVAR-IMRT-02 prospektif faz-2 çalışmasının sonuçlarına göre: Kemoterapi sonrası tam remisyona girmiş, FIGO III evresindeki over kanseri olan otuz yedi hastaya debulking cerrahi sonrası konsolidasyon tedavisi olarak IMRT planlanmış. Karaciğer yüzeyi ile pelvik ve para-aortik lenf nodu bölgeleri dahil olmak üzere tüm periton boşluğuna 1, 5 Gy fraksiyon dozunda 20 fraksiyonda toplam 30 Gy doz uygulanmış olup, risk altındaki organlar olarak böbrekler, karaciğer (1 cm dış sınır hariç), kalp, vertebral cisimler ve pelvik kemikler belirlenmiştir. Birincil sonlanım noktası tolere edilebilirlik; diğer hedefler toksisite, yaşam kalitesi, progresyonsuz ve

genel sağkalım olarak belirlenmiş. Tüm hastalar tedaviyi tamamlamış ve 10/20 hasta (%50) 36 aylık nihai çalışma takibine ulaşmıştır. Hastalarda renal veya hepatik fonksiyonla ilgili ciddi geç yan etkiler veya derece 2'den büyük herhangi bir gastrointestinal toksisite görülmemiş.

Agresif cerrahi ve karboplatin/paklitaksel kemo-terapisinden sonra, IMRT ile tüm adomene yönelik radyoterapi uygulamalarında kabul edilebilir akut ve geç toksisite riski, yaşam kalitesi üzerindeki katkısı ve hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerindeki umut verici sonuçlarla birlikte, IMRT ilerlemiş yumurtalık kanseri olan hastaların konsolidasyon tedavisi için yeni bir terapötik seçenek sunabilir⁽³⁰⁾.

Oligometastatik Hastalık

Oligometastatik hastalık, lokalize ve sistemik olarak metastaz yapmış hastalık arasında bir ara durum olarak belirtilmiştir. Ablatif lokalize tedaviler, oligometastatik hastalığa yaklaşımın temel prensibini temsil etmektedir, Randomize faz 3 çalışmaların yokluğunda, erken klinik çalışmalar oligometastatik hastalık için standart sistemik tedaviye radikal lokal tedavi eklendiğinde sağkalımın arttığını göstermektedir. Ancak, gerçek oligometastatik hastalığı olan hastaların belirlenmesine yönelik bir biyobelirteç klinik olarak mevcut olmadığından, oligometastatik hastalık tanısı yalnızca görüntüleme bulgularına dayanmaktadır. Guckenberger ve ark. yakın zamanda oligometastatik hastalığın dinamik bir modelini sunmuştur⁽³²⁾. Bu modele göre, oligometastatik hastalık hastanın sistemik ve lokal tedaviler sürecinde farklı zamanlarda ortaya çıkabilir.

Diğer oligometastatik hastalıklarda olduğu gibi, dikkatli hasta seçimi PK için de önemlidir, tedaviye multidisipliner karar verilmelidir. Hasta lokal terapiye yönlendirilirken peritoneal yayılımı derecelendiren peritoneal karsinomatozis indeksi (PCI) ve primer tümörün histolojisi (örn. müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar (SC) daha kötü prognoz) dikkate alınması gereken önemli prognostik faktörleri temsil eder^(33,34,35).

Son yıllarda, stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) birçok merkezde oligometastazlı hastalar için standart tedavi yaklaşımı haline geldi. Minimal invaziv bir yöntem olması nedeniyle özellikle metastatik lenf düğümleri gibi küçük hedef yapılar için cerrahi rezeksiyona kıyasla daha avantajlıdır^(36,37).

Oligometastazlar için SBRT esas olarak bilgisayarlı tomografi (Cone beam CT) içeren lineer hızlandırıcılar (linak) veya CyberKnife ile yapılmaktadır. Fidu-

cial marker implantasyonu ile tedavi alanı doğruluğu desteklenmektedir. Ancak yayınlanmış verilere göre CBCT ile lenf nodu hedeflemenin doğruluğu eksiktir^(38, 39). Manyetik rezonans görüntüleme, CBCT ile karşılaştırıldığında metastatik yumuşak doku hedeflerinin daha iyi görüntülenmesini sağlar. Bu nedenle hedefi ve risk altındaki organları tanımlama, eş zamanlı tedavi planlaması ve pozisyon doğrulama için MR kombine edilmiş LİNAK ile yapılan tedaviler en uygun tedavi seçeneği olarak gündeme gelmektedir. Her tedavi fraksiyonu için gerçek anatomiye dayalı yeni tedavi planları oluşturulabilir ve online pozisyon doğrulaması yapılabilir.

Yayınlanmış tek çalışma olan Boldrini ve arkadaşlarının yapmış olduğu olgu sunumunda peritoneal karsinomatozis metastatik nodülünün MR-linak ile tedavi sonucu yayınlanmıştır. 72 yaşında kadın, sağ hemikolektomi sonrasında (pT3pN0) sigmoid adenokarsinom olarak evrelendirilen, cerrahi sınır negatif, vasküler invazyon gözlenmeyen, mikrosatellit instabilitesi (MSI) tespit edilmeyen, RAS ve BRAF wild tip olarak değerlendirilip adjuvan tedavi planlanmadan izleme alınan hastada 3. Ayda yapılan 18F-FDG PET-BT'de mezenter dokusu içerisinde nodüller ve yaygın psödo nodüler peritoneal kalınlaşma (sol taraf) ile uyumlu PK implantları izlenmiştir. Hastaya 7 kür FOLFOX+ Pani-

tumumab kemoterapi rejimi planlanmıştır. Son 2 kürde yan etkiler nedeniyle %25 doz azaltımına gidilerek Kemoterapi protokolü tamamlanmıştır. Yanıt değerlendirme için yapılan 18F-FDG PET-BT taramasında sadece fokal, sol hemi abdomende mezenterik yağ dokusuna ve ince bağırsak segmetlerine yakın 12x8 mm'lik nodül tespit edilmiştir. Multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilen hastaya SBRT önerilmiştir.

Hastaya MR-Linak cihazında uygun planlama, konurlama ve doz hesaplamaları yapılarak 7 Gy fraksiyon dozunda toplam 35 Gy total doz olacak şekilde tedavi verilmiştir. Hasta ara vermeden tedavisini tamamlamış ve tedavi sırasında veya takipte herhangi bir toksisite gözlenmemiştir. Tedaviden 10 ay sonra yapılan yanıt değerlendirme 18F-FDG PET-BT'de tam yanıt izlenmiştir⁽⁴⁰⁾.

Sonuç olarak bu olgu peritoneal karsinomatozis için bir multimodal tedaviyi tanımlamaktadır. Bu tedavi yaklaşımı hedefin belirgin hareketliliği nedeniyle geleneksel RT teknikleri kullanılarak gerçekleştirilemeyen tedaviye olanak sağlamıştır. Bu yaklaşım ile hastalık kontrolünde optimum sonuç elde edilmiştir. Bu sonuçları cerrahi yöntemle karşılaştıracak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- (1) Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364-367.
- (2) Jayne D, Fook S, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1545-1550.
- (3) Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JL, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective randomized trial of intravenous vs intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Semin Oncol* 1985; 12: 101-111.
- (4) Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2008; 98: 263-267.
- (5) Boterberg T, Duthoy W, De Neve W. The role of radiotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* (2007) 134: 449-57.
- (6) Wong CS, Harwood AR, Cummings BJ, Keane TJ, Thomas GM, Rider WD. Total abdominal irradiation for cancer of the colon. *Radiother Oncol* (1984) 2: 209-14.
- (7) Ben-Josef E, Court WS. Whole abdominal radiotherapy and concomitant 5- fluorouracil as adjuvant therapy in advanced colon cancer. *Dis Colon Rectum* (1995) 38: 1088-92.
- (8) Fabian C, Giri S, Estes N, Tangen CM, Poplin E, Vogel S, et al. Adjuvant continuous infusion 5-FU, whole-abdominal radiation, and tumor bed boost in high-risk stage III colon carcinoma: a Southwest Oncology Group Pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1995) 32: 457-64.
- (9) Placidi L, Romano A, Chiloiro G, Cusumano D, Boldrini L, Cellini F, et al. On-line adaptive MR guided radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Clinical and dosimetric considerations. *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology* (2020) 15: 15-21.
- (10) Klüter S. Technical design and concept of a 0.35 T MR-Linac. *Clin Transl Radiat Oncol* (2019) 18: 98-101.

- (11) Ortholan C, Francois E, Thomas O, Benchimol D, Baulieux J, Bosset JF, Gerard JP (2006) Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum* 49 (3): 302- 310.
- (12) Simillis C, Khatri A, Dai N, Afxentiou T, Jephcott C, Smith S, Jadon R, Papamichael D, Khan J, Powar MP, Fearnhead NS, Wheeler J, Davies J. A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials comparing neo-adjuvant treatment strategies for stage II and III rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Mar; 183: 103927.
- (13) Saunders M, Iveson T (2006) Management of advanced colorectal cancer: state of the art. *Br J Cancer* 95(2): 131-138.
- (14) Muro K (Lower G. I. /Colon and Rectum Cancer Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum(JSCCR)Guidelines 2019 for the Treatment of Colorectal Cancer-Major Revised Points). *Gan To Kagaku Ryoho*. 2019 Nov; 46 (11): 1700. Japanese. PMID: 31748476.
- (15) Brenner HJ, Bibi C, Chaitchik S (1983) Adjuvant therapy for Dukes C adenocarcinoma of colon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 (12): 1789-1792.
- (16) Colorectal Cancer Collaborative Group(2001) Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8, 507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 358(9290): 1291-1304
- (17) Brigand C, Arvieux C, Gilly FN, Glehen O (2004) Treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancers. *Dig Dis* 22(4): 366-373.
- (18) Piver MS, Barlow JJ, Lee FJ, Vongtama V (1975) Sequential therapy for advanced ovarian adenocarcinoma: operation, chemotherapy, second-look laparotomy, and radiation therapy. *Am J Obstet Gynecol* 122 (3): 355-357.
- (19) Hacker NF, Berek JS, Burnison CM, Heintz PM, Juillard GJ, Lagasse LD (1985) Whole abdominal radiation as salvage therapy for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 65 (1): 60-66.
- (20) Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL, Prem KA (1985) Role of whole abdominal radiation therapy in the management of endometrial cancer; prognostic importance of factors indicating peritoneal metastases. *Gynecol Oncol* 21 (1): 80-86.
- (21) Duthoy W, De Gersem W, Vergote K, Coghe M, Boterberg T, De Deene Y, De Wagter C, Van Belle S, De Neve W (2003) Whole abdominopelvic radiotherapy (WAPRT) using intensity-modulated arc therapy (IMAT): first clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (4): 1019-1032.
- (22) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA(2006) Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24 (1): 36-44.
- (23) Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley H, Lee RB, Gehrig PA, Zaino R (2006) Adjuvant whole abdominal irradiation in clinical stages I and II papillary serous or clear cell carcinoma of the endometrium: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 100 (2): 349-354. Steed H, Manchul L, Rosen B, Fyles A, Lockwood G, Laframboise S, Murphy J, Milosevic M, Chapman W, Oza AM (2006).
- (24) Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of multimodality treatment with abdominopelvic radiotherapy and chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 16 Suppl 1: 278-285.
- (25) Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R. Pseudomyxoma peritonei: a review of current literature (2001) *Gynecol Obstet Invest* 51 (2): 73-80.
- (26) el Sayed S. Pseudomyxoma peritonei treated by radiotherapy (1990) *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2 (2): 120-122.
- (27) Rogoff EE, Hilaris BS, Huvois AG (1973) Long-term survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma treated with irradiation. *Cancer* 32 (3): 656-664.
- (28) Rogoff EE, Hilaris BS, Huvois AG (1973) Long-term survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma treated with irradiation. *Cancer* 32 (3): 656-664.
- (29) Rochet N, Jensen AD, Sterzing F, Munter MW, Eichbaum MH, Schneeweiss A, Sohn C, Debus J, Harms W. Adjuvant whole abdominal intensity modulated radiotherapy (IMRT) for high risk stage FIGO III patients with ovarian cancer (OVAR-IMRT-01) - Pilot trial of a phase I/II study: study protocol. *BMC Cancer*. 2007 Dec 19; 7:

- (30) Rochet N, Kieser M, Sterzing F, Krause S, Lindel K, Harms W, Eichbaum MH, Schneeweiss A, Sohn C, Debus J. Phase II study evaluating consolidation whole abdominal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with advanced ovarian cancer stage FIGO III--the OVAR-IM-RT-02 Study. *BMC Cancer*. 2011 Jan 28; 11: 41.
- (31) Arians N, Kieser M, Benner L, Rochet N, Schröder L, Katayama S, Herfarth K, Schubert K, Schneeweiss A, Sohn C, Lindel K, Debus J. Adjuvant intensity modulated whole-abdominal radiation therapy for high-risk patients with ovarian cancer FIGO stage III: final results of a prospective phase 2 study. *Radiat Oncol*. 2019 Oct 21; 14 (1): 179.
- (32) Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, Dingemans AC, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet FE, Meattini I, Méndez Romero A, Ricardi U, Russell NS, Schanne DH, Scorsetti M, Tombal B, Verellen D, Verfaillie C, Ost P. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020 Jan; 21 (1): e18-e28.
- (33) 8. Mohamed F, Kallioinen M, Braun M, Fenwick S, Shackcloth M, Davies RJ. Management of colorectal cancer metastases to the liver, lung or peritoneum suitable for curative intent: summary of NICE guidance. *BJS (British J Surgery)* (2020) 107: 943-5.
- (34) 12. Faron M, Macovei R, Goé ré D, Honoré C, Benhaim L, Elias D. Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* (2016) 23: 114-9.
- (35) Nitsche U, Friess H, Agha A, Angele M, Eckel R, Heitland W, et al. Prognosis of mucinous and signet-ring cell colorectal cancer in a population-based cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* (2016) 142: 2357-66.
- (36) Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013; 1: e28-37.
- (37) Timmerman RD, Bizakis CS, Pass HI, Fong Y, Dupuy DE, Dawson LA, et al. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 145-70.
- (38) Winkel D, Kroon PS, Werensteijn-Honingh AM, Bol GH, Raaymakers BW, Jürgenliemk-Schulz IM. Simulated dosimetric impact of online re-planning for stereotactic body radiation therapy of lymph node oligometastases on the 1. 5T MR-linac. *Acta Oncol* 2018; 3: 1-8.
- (39) Noel CE, Parikh PJ, Spencer CR, Green OL, Hu Y, Mutic S, et al. Comparison of onboard low-field magnetic resonance imaging versus onboard computed tomography for anatomy visualization in radiotherapy. *Acta Oncol* 2015; 54: 1474-82.
- (40) Boldrini L, Romano A, Placidi L, Mattiucci GC, Chiloiro G, Cusumano D, Pollutri V, Antonelli MV, Indovina L, Gambacorta MA, Valentini V. Case Report: First in Human Online Adaptive MR Guided SBRT of Peritoneal Carcinomatosis Nodules: A New Therapeutic Approach for the Oligo-Metastatic Patient. *Front Oncol*. 2020 Dec 15; 10: 601739.



YAŞLILARDA SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HIPEK'İN YERİ

Dr. Osman Bozbıyık⁽¹⁾, Dr. Can Uç⁽¹⁾

(1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Peritoneal karsinomatozun tedavisinde sitoreduktif cerrahi (CRS) ve HIPEK en etkin tedavi yöntemidir. İleri yaşın cerrahi mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmektedir. Yaşlı hastaların CRS gibi büyük bir cerrahi işlemi tolere edip edemeyeceği belirsizdir. Bu konudaki verilerin tamamı seçilmiş hasta grubunda yapılan retrospektif çalışmalardır. Bu çalışmalar yaşlı hastalarda sitoreduktif cerrahinin sağkalım süresini artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte cerrahi risklerin yaşlı bireylerde daha fazla olabileceği ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın gerekebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Abstract:

In the treatment of peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery (CRS) and HIPEC are the most effective treatment modalities. It is known that advanced age increases surgical mortality and morbidity. It is unclear whether elderly patients can tolerate a major surgical procedure such as CRS. All of the data on this subject are retrospective studies conducted in selected patient groups. These studies have shown that cytoreductive surgery increases survival in elderly patients. However, it should be taken into account that surgical risks may be higher in elderly individuals and a personalized approach may be required.

Yaşlı nüfusun artışıyla birlikte onkolojik cerrahi müdahale gerekliliği de artış göstermektedir⁽¹⁾. İleri yaşın cerrahi mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmektedir. İleri yaştaki hastalar; komorbiditileri ve fiziksel performans durumlarına göre bireyselleştirilmiş tedavi modaliteleri gerektirmektedir. 65 yaş üstü kişilerde yaşam beklentisi 20 yılın üzerinde, 80 yaş üstü kişilerde ise yaklaşık 9 yıldır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2040 yılında 65 yaş üstü nüfusun toplam nüfusun %21'ini oluşturması, Batı Avrupa'da ise 2050 yılında 60 yaş üstü nüfusun %37'ye çıkması beklenmektedir^(2, 3). Nüfus yaşlandıkça, yaşlı hastalarda yapılan cerrahi sayısı da yıllar içerisinde artış göstermektedir. İngiltere'de 2006-2007 yıllarında 75 yaş üstü 1,5 milyon hastaya cerrahi işlem uygulanırken, 2015-2016 yıllarında bu sayı 2,5 milyona çıkmıştır. ABD'de nüfusun %12'sini 65 yaş üstü insanlar oluşturmaktayken,

hastane başvurularının %40'ını ve hastane yatışlarının da %48'ini 65 yaş ve üstü hastalar oluşturmaktadır⁽¹⁾.

Literatürde “yaşlı hasta” kavramı için net bir tanımlama bulunmamaktadır. “Geriatrik hasta” tanımı 65 veya 70 yaş üstü için kullanılabilirken, oktogeryan tanımı 80 yaş ve üzeri hastaları tanımlamaktadır. Yaşın cerrahi mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmekle beraber aynı yaş grubunda olan hastalar aynı cerrahi riski taşımamaktadır. Hastaların komorbiditeleri ve fiziksel performans durumları farklılık göstermektedir. Bunlar için farklı değerlendirme modelleri geliştirilmiştir⁽⁴⁾.

Yaşlılar için optimize edilmiş multidisipliner yaklaşımlar, cerrahi teknikteki gelişmeler ve perioperatif bakımındaki iyileşme ile major abdominal cerrahi işlemler yaygınlaşsa da ileri yaş, bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. Eşlik eden komorbiditelerinin daha fazla olması, tanı anında ilerlemiş hastalık bulunması, fiziksel kapasitelerinin kısıtlı olması ve kemoterapi toksisi-

tesinin daha fazla görülmesi yaşlı hastalarda tedaviyi zorlaştıran faktörlerdir⁽⁵⁻⁸⁾.

Gastrointestinal veya over kaynaklı peritoneal metastazlarda ve peritoneal yüzeylerin primer malignitelerinde sitoreduktif cerrahiyle (CRS) beraber HIPEC yapılması son yıllarda kabul görmüş bir tedavi modelidir. Bu hastalarda CRS ve HIPEC tek küratif tedavi seçeneğidir. Hastanın yaşından bağımsız olarak sitoreduktif cerrahide en az CC1 hedeflenmelidir⁽⁹⁻¹¹⁾. CRS, ameliyat süresi uzun olan, artmış kan kaybına yol açabilen, multi-organ rezeksiyonu gerektiren majör bir cerrahi işlemdir. Yaşlı hastaların bu kadar agresif bir cerrahiye tolere edip edemeyecekleri zorlu bir karar süreci gerektirir. Kimi cerrahlar yaşlı hastalarda bu yöntemin mortalite ve morbiditeyi kabul edilemeyecek şekilde arttırdığını ve yaşlı hastalarda uygulanmaması gerektiğini düşünmektedir^(11,12).

Literatürdeki veriler hasta seçim kriterleri, uygulanan cerrahi prosedür ve kemoterapi rejimlerine göre farklılık göstermektedir. Yaşlı hastalar randomize kontrollü çalışmalara dahil edilmediği için, bu yaş grubunda herhangi bir tedavinin etkinliğini doğrulayacak güçlü kanıtlar yoktur. Randomize çalışmalardan elde edilen yüksek kaliteli kanıtların elde edilemediği durumlarda, metodolojik açıdan iyi planlanmış retrospektif çalışmalardan faydalanabiliriz. Ancak bu çalışmalardan elde edilen bilgiler yan etkilerin daha az olduğu ve yaşam beklentisinin yüksek olduğu genç hasta grubundan elde edildiği için yaşlı popülasyon için her zaman geçerli değildir. Özellikle cerrahi tedavi uygulanmış hastalarda yapılan retrospektif çalışmalara dahil edilmiş yaşlı hastaların seçilmiş hastalar olması nedeniyle genel yaşlı hasta popülasyonunu yansıtmadığı aşikardır. Bu nedenle literatürde istenmeden de olsa yanlılık olması kaçınılmazdır. Yaşlı hastalarda CRS ve HIPEC'in morbiditesi %20-80 arasında, mortalitesi de %0-20 arasında değişkenlik göstermektedir⁽¹²⁾.

Gagniere ve ark. 2008-2017 yılları arasında yayınlanmış 13 araştırma makalesini kapsayan, toplam 2544 hastayı içeren, yaşlı hastalarda CRS ve HIPEC'in sonuçlarını araştıran bir meta-analiz yayınlamışlardır. İleri yaştan, ameliyat sonrası 30 günlük morbiditeyi, anastomoz kaçağı oranını, re-operasyonu, hastaneye yeniden başvuru ve hastanede yatış süresini etkilemediği ancak ameliyat sonrası 90 günlük mortaliteyi artırdığı saptanmıştır. Yapılan alt grup incelemelerinde ise 70 yaş üstünde Clavien-Dindo Sınıflamasına göre Grade 3 ve üstü komplikasyon oranlarının arttığı saptanmıştır. Çalışmada yazarlar net bir yaş sınırı belirle-

mese de 70 yaş üstünde morbiditenin arttığını vurgulamışlardır⁽¹³⁾.

Laks ve ark; 2022 yılında yayınladıkları tek merkezli retrospektif çalışmada 70 yaş üstü ve 60 yaş altı hasta grubunu karşılaştırmıştır. Kolorektal kanser kökenli peritoneal karsinomatozlu hastaların dahil edildiği bu çalışmada iki grup arasında postoperatif mortalite ve morbidite arasında farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada yaşlı hasta grubunun ASA skoru ve komorbiditeleri daha fazla iken iki grubun PCI skorları benzer olarak saptanmıştır. Yaşlı hasta grubunda mortalite %5, genç hasta grubunda %1,5 (p: 0,134) olarak; yaşlı hasta grubunda postoperatif komplikasyonlar %64,5 ve genç hasta grubunda %55,2 olarak saptanmıştır⁽¹⁴⁾.

Arslan ve ark. komplet CRS ve HIPEC uygulanan kolorektal kanser kökenli peritonitis karsinomatozalı hastaları dahil ettikleri çalışmalarında, 65 yaş altı ve üstü hasta gruplarını karşılaştırmışlardır. Mortalite, yaşlı hasta grubunda %12,9, genç hasta grubunda %7,2 olarak saptanırken, morbidite yaşlı hasta grubunda %29, genç hasta grubunda %37,6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada mortalite ve morbidite açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 25 aylık takip süresinde, iki yıllık hastalıksız sağ kalım oranları genç hasta grubunda %67,1 iken, yaşlı hasta grubunda %74 olarak saptanmıştır⁽¹⁵⁾.

Tabrizian ve ark.'nın çalışması da 65 yaş altı ve üstü hastaları karşılaştırmıştır. Her iki grup arasında perioperatif mortalite ve morbidite arasında fark saptanmamıştır. Yaşlı hasta grubunda kardiyovasküler hastalıkların daha fazla olduğu görülmektedir. 15 Essedine ve ark. da hastaları 65 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayırarak değerlendirmiş, eşlik eden komorbiditeler 65 yaş üstü grupta daha fazla saptanmış, perioperatif morbidite ise iki grupta benzer olarak bulunmuştur. 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri de iki grup arasında benzer olarak saptanmıştır⁽¹⁶⁾.

Diğer çalışmalardan farklı olarak Beckert ve ark. 70 yaşı sınır olarak kabul etmiş, 70 yaş üstü hastalarda morbidite daha yüksek saptanmış ancak ciddi komplikasyonlarda iki grup arasında bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Lojistik regresyon analiziyle de ileri yaştan morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur⁽¹⁷⁾.

İspanyol Peritoneal Kanser Cerrahi Grubunun retrospektif multisentrik çalışmasında 75 yaş ve üstü hastalarda CRS ve HIPEC'in etkinliği değerlendirilmiştir. Kolorektal kanser kökenli 36 hasta çalışmaya dahil edilmiş, postoperatif dönemde grade 3 ve 4 komplikasyon oranı %17 olarak saptanmış ve 2 hastada

(%5,4) mortalite gelişmiştir. 1 ve 3 yıllık hastalıksız sağkalım sırasıyla %81 ve %42 olarak bulunmuştur. Sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde pre-operatif komorbidite varlığı, karaciğer metastazı, perio-peratif kan transfüzyonu ve postoperatif komplikasyon gelişimi risk faktörü olarak saptanmıştır⁽¹⁸⁾.

Peritoneal karsinomatozun tedavisinde sitoredüktif cerrahi ve HIPEC en etkin tedavi yöntemidir. Birçok çalışma yaşlı popülasyonda da bu cerrahi yöntemin etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir. Yapılan

araştırmalar yaşlı hastalarda sitoredüktif cerrahinin sağkalım süresini artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte cerrahi risklerin yaşlı bireylerde daha fazla olabileceği ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın gerekebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak elde edilen veriler değerlendirildiğinde tek başına ileri yaşın CRS ve HIPEC için kontrendikasyon oluşturmadığı görülmektedir. Hastalar genel performans, eşlik eden komorbiditeler ve hastalığın yayılımı açısından değerlendirilmeli ve bireysel tedavi modelleri planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- (1) Popovic JR. 1999 National Hospital Discharge Survey: annual summary with detailed diagnosis and procedure data. Vital Health Stat 13. 2001 Sep; (151): i-v, 1-206.
- (2) Laks S, Bilik A, Schtrechman G, Adileh M, Mor E, Boursi B, Halpern N, Margalit O, Shacham-Shmueli E, Nissan A, Ben-Yaacov A. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Elderly is Safe and Effective. J Surg Res. 2022 Nov; 279: 739-747.
- (3) Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. Nature. 2008 Feb 7; 451 (7179): 716-9.
- (4) Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. BMC Geriatr. 2016 Aug 31; 16 (1): 157.
- (5) Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, Poston GJ, Wicherts DA, de Haas RJ; LiverMetSurvey Centres. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. Br J Surg. 2010 Mar; 97 (3): 366-76.
- (6) Gerstenhaber F, Grossman J, Lubezky N, Itzkowitz E, Nachmany I, Sever R, Ben-Haim M, Nakache R, Klausner JM, Lahat G. Pancreaticoduodenectomy in elderly adults: is it justified in terms of mortality, long-term morbidity, and quality of life? J Am Geriatr Soc. 2013 Aug; 61 (8): 1351-7.
- (7) Melis M, Marcon F, Masi A, Pinna A, Sarpel U, Miller G, Moore H, Cohen S, Berman R, Pachter HL, Newman E. The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits. HPB (Oxford). 2012 Sep; 14 (9): 583-8.
- (8) Al-Refaie WB, Parsons HM, Henderson WG, Jensen EH, Tuttle TM, Vickers SM, Rothenberger DA, Virnig BA. Major cancer surgery in the elderly: results from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. Ann Surg. 2010 Feb; 251 (2): 311-8.
- (9) Huang CQ, Min Y, Wang SY, Yang XJ, Liu Y, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. Oncotarget. 2017 Apr 27; 8 (33): 55657-55683.
- (10) Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. J Gastrointest Oncol. 2016 Feb; 7 (1): 29-44.
- (11) Witmer HDD, Dhiman A, Turaga KK. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: Where do we stand? Cancer. 2023 Feb 15; 129 (4): 495-502.
- (12) Gagnière J, Veziant J, Pereira B, Pezet D, Le Roy B, Slim K. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for the Elderly: Is It Reasonable? A Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. 2018 Mar; 25 (3): 709-719.
- (13) Beckert S, Struller F, Horvath P, Falcke A, Königsrainer A, Königsrainer I. Overall morbidity but not mortality is increased in elderly patients following cytoreductive surgery and HIPEC. Langenbecks Arch Surg. 2015 Aug; 400 (6): 693-8.
- (14) Laks S, Bilik A, Schtrechman G, Adileh M, Mor E, Boursi B, Halpern N, Margalit O, Shacham-Shmueli E, Nissan A, Ben-Yaacov A. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intra-

- peritoneal Chemotherapy in Elderly is Safe and Effective. J Surg Res. 2022 Nov; 279: 739-747.*
- (15) Cigdem Arslan N, Bisgin T, Altay C, Yavuzsen T, Karaoglu A, Canda AE, Sarioglu S, Sokmen S. *Is advanced age a hesitation for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in colorectal cancer? J BUON. 2018 Dec; 23 (7): 77-83.*
- (16) Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Franssen B, Yang MJ, Sarpel U, Hiotis S, Labow D. *Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly. Surg Oncol. 2013 Sep; 22 (3): 184-9.*
- (17) Ezzedine W, Mege D, Aubert M, Duclos J, Le Huu Nho R, Sielezneff I, Pirro N. *Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for resectable peritoneal metastases is feasible in elderly patients. Updates Surg. 2021 Apr; 73 (2): 719-730.*
- (18) Cascales-Campos PA, López-López V, Torres-Melero J, Arjona A, Muñoz-Casares FC, Barrios P, Morales R, Pereira F, Bretcha-Boix P, González-Bayón L, González-Moreno S, Gil J. *Survival outcomes in patients aged 75 years and over with peritoneal colorectal carcinomatosis after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): multicenter study of the Spanish Group of Peritoneal Cancer Surgery (GECOP). Clin Transl Oncol. 2020 Jan; 22 (1): 130-136.*



KOLOREKTAL KANSER ORİJİNLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS TEDAVİSİNDE ULUSAL VE ULUSLARARASI KILAVUZLAR

Dr. Mehmet Ali Koç⁽¹⁾, Dr. Cihangir Akyol⁽¹⁾

(1) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Kolorektal kanser (KRK), küresel ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkan bir kanserdir. Özellikle peritoneal metastaz KRK'nin yönetimini zorlaştıran bir durumdur. Tedavisiz hastalarda sağkalım süresi oldukça kısadır. Ancak son yıllarda cerrahi tekniklerin gelişimi, sistemik tedavilerde ilerlemeler ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması KRK peritoneal metastaz tedavisine önemli katkılar sağlamıştır.

Bu derleme, mevcut ulusal ve uluslararası klinik kılavuzlara uygun olarak KRK peritoneal metastaz tedavi stratejilerine genel bir bakış sunmayı amaçlamaktadır. Özellikle sitoreduktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) kombinasyonunun KRK peritoneal metastaz tedavisinde önemli bir yeri olduğu vurgulanmaktadır. Ancak, kılavuzlar arasında çok farklı görüşler bulunmaktadır. Diğer taraftan perioperatif sistemik kemoterapinin KRK peritoneal metastaz tedavisinde önemli bir rol oynadığını ve neoadjuvan veya perioperatif olarak kullanılabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, KRK peritoneal metastaz tedavisi, hastanın durumuna, tümör yüküne ve diğer faktörlere bağlı olarak kişiye özgü bir yaklaşım gerektirir. Bu nedenle hastaların multidisipliner toplantılarda ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve tedavi seçeneklerine dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

Abstract:

Colorectal cancer (CRC) is a cancer that emerges as a leading cause of global deaths. Peritoneal metastasis, in particular, complicates the management of CRC. Survival rates in untreated patients are quite low. However, in recent years, advancements in surgical techniques, improvements in systemic treatments, and a better understanding of molecular mechanisms have made significant contributions to the treatment of CRC peritoneal metastasis.

This review aims to provide a general overview of CRC peritoneal metastasis treatment strategies in accordance with current national and international clinical guidelines. Specifically, it emphasizes the significant role of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of CRC peritoneal metastasis. However, there are varying opinions among guidelines. On the other hand, it should not be forgotten that perioperative systemic chemotherapy plays a crucial role in the treatment of CRC peritoneal metastasis and can be used in a neoadjuvant or perioperative context.

In conclusion, the treatment of CRC peritoneal metastasis requires a personalized approach based on the patient's condition, tumor burden, and other factors. Therefore, patients should be thoroughly evaluated in multidisciplinary meetings, and treatment options should be carefully considered.

Giriş

Kolorektal kanser (KRK), kansere bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından sorumlu olan küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hala dünyada ve Türkiye’de kansere bağlı ölümler arasında 3. Sırada bulunmaktadır⁽¹⁾. KRK’nin yönetimindeki en zorlu durumlardan biri hastalığın karmaşık ve agresif bir şekilde ilerlemiş formu olan peritoneal metastazın ortaya çıkmasıdır. Karaciğer ve akciğer gibi periton da kolorektal kanserin sık yayılım yaptığı organlardan biridir. Hastaların yaklaşık %5-10’unda senkron peritoneal hastalık bulunurken, metakron hastalık gelişme oranı %50’ye kadar çıkmaktadır⁽²⁾. Uzak metastazı olan hastalar arasında peritoneal tutulumu olanların prognozu çok daha kötüdür. Tedavisiz hastalarda ortalama sağkalım 6 ay kadardır⁽³⁾.

KRK peritoneal metastaz tedavisi cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, sistemik tedavilerdeki ilerlemeler ve altta yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla son yıllarda önemli ölçüde gelişmiştir. Klinik kılavuzlar, multimodal bir yaklaşımı destekleyen kanıta dayalı öneriler sunarak, periton metastazı yönetimine yönelik tedavi standartlarını şekillendirmede çok önemli bir rol oynamaktadır.

Bu derleme, mevcut ulusal ve uluslararası klinik kılavuzlara uygun olarak KRK peritoneal metastaz tedavi stratejilerine genel bir bakış sunmayı ve klinisyenler ile araştırmacılara karar verme konusunda bilgi verecek ve hasta sonuçlarını iyileştirecek bir kaynak sağlamayı amaçlamaktadır.

Kolorektal Kanser Peritoneal Metastaz Hastalarında Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK

Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) kombinasyonu, kolorektal kanserin peritoneal metastazının yönetiminde 1990’ların başından itibaren önemli bir ilerleme sağlamıştır⁽⁴⁾. SRC/HİPEK peritoneal metastazın boyutu, genel sağlık durumu, önceki tedavilere yanıt ve bireysel tercihler gibi hastaya özgü faktörlere bağlıdır. Günümüzde özellikle standart tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda, giderek daha yaygın bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Çoğu kılavuz seçilmiş hastalarda SRC ve HİPEK kombinasyonunu küratif bir tedavi seçeneği olarak kabul etmektedir⁽⁴⁻¹⁴⁾.

European Society for Medical Oncology (ESMO), Alman ve Ontario klavuzları izole peritoneal metastaz durumunda, tam sitoredüktif cerrahi yapılmasını kuvvetle önerirken HİPEK’in deneysel bir prosedür olduğunu ve klinik çalışmalar dışında kullanılmaması

gerektiğini belirtmektedirler⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. National Institute of Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu ise hastaların uzmanlaşmış bir merkeze yönlendirilmesini ve MDT’de tartışılmasını önermektedir^(9, 12).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları önceki yıllarda ESMO kılavuzuna benzer şekilde HİPEK’in deneysel bir tedavi olduğunu belirtse de son kılavuzunda deneyimli merkezlerde, R0 rezeksiyonun sağlanabildiği sınırlı peritoneal metastazlı seçilmiş hastalar için tam sitoredüktif cerrahi ve/veya intraperitoneal kemoterapinin düşünülebileceğini aktarmıştır. Ancak, HİPEK ile ilişkili önemli morbidite ve mortalitenin yanı sıra klinik etkinliğe ilişkin çelişkili verilerin bu yaklaşımı çok tartışılmalı hale getirdiğini de belirtmiştir^(13, 14).

American Society of Clinical Oncology (ASCO) kılavuzuna göre ise SRC ve sistemik kemoterapi bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. HİPEK için net bir öneri bulunmamakla beraber son çalışmalar ışığında oksaliplatin tabanlı HİPEK önerilmemektedir⁽¹⁸⁾.

Preoperatif Değerlendirme

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda tedavi sürecinin nasıl ilerleyeceğinin kararlaştırılması en önemli adımdır. Tüm kılavuzlar ve konsensuslarda bu hastaların multidisipliner toplantılarda (MDT) tartışılması önerilmiştir^(4-16, 18-22). Düzenli olarak metastatik kolorektal kanserli hastaların tartışıldığı MDT’lerde alınan kararların klinik sonuçlarının daha iyi olduğu bilinmektedir^(5, 15). İtalyan kılavuzu yılda 50’nin altında metastatik kolorektal kanserli hastanın tartışıldığı hastanelerde MDT’lerin referans bir merkez ile işbirliği yapılarak düzenlenmesini önermektedir⁽⁵⁾. Özellikle yerel MDT ekipleri uygun kararları vermek için gerekli uzmanlığa sahip olmayabilir 9. ESMO kılavuzuna göre çekirdek MDT ekibinde tıbbi onkolog, patoloğ, radyolog, radyasyon onkoloğ, kolorektal ve hepatobiliyer cerrah, gastroenterolog ve stomaterapi hemşiresi bulunmalıdır. Ayrıca lüzum halinde peritoneal metastazlar konusunda tecrübeli cerrahlar, göğüs cerrahları, girişimsel radyologlar ve nükleer tıp uzmanlarının da ekibe dahil edilmesi önerilmektedir⁽¹⁵⁾. MDT’de cerrahlardan beklenen rezektabilite kararının verilmesidir. ASCRS klavuzuna göre, tüm tümörlü dokuların tamamen çıkarılması gerçekçi olarak mümkün olmadıkça (R0 rezeksiyon) rezeksiyon yapılmamalıdır, çünkü yetersiz rezeksiyonun (R1/R2 rezeksiyon) faydalı olduğu gösterilememiştir⁽¹¹⁾.

Hastaların preoperatif değerlendirilmesinde toraks, abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografi ile görün-

tülenmesi genel olarak kabul görmektedir. Özellikle müsinoz olmayan tümörlerin görüntülenmesinde faydalı olduğu bilinen PET ise şüpheli lezyonların tanımlanması, PCI indeksinin hesaplanması, potansiyel rezektabl M1 tümörlü hastalarda gereksiz laparotominin engellenmesi gibi durumlarda önerilmektedir^(4, 8, 13-16).

SRC/HİPEK Endikasyonları

Sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi ayrılmaz bir ikili gibi görünse de uygun hastalarda SRC birincil tedavi seçeneği, HİPEK ise tamamlayıcı bir rol oynamaktadır. SRC/HİPEK öneren kılavuzlarda HİPEK yapılabilmesi için ana kriterlerden biri sitoredüksiyonun komplet (CC0) yapılmış olması veya 2.5 mm'den daha büyük olmayacak şekilde rezidü (CC1) bırakılmasıdır^(4-14, 18). Komplet sitoredüksiyonun sağlanabilmesinde hastanın tümör yükünün belirlenmesi ve bunun MDT'de tartışılarak rezektabilite değerlendirilmesi yapılması gerekmektedir.

Genel olarak düşük metastatik yük olan hastalarda SRC'nin daha başarılı olacağı bilinmektedir. Fakat bu terim tam olarak açıklanmamıştır. Sitoredüksiyon planlanan hastalarda tümör yükünün kantitatif değerlendirilmesi için kullanılan "peritoneal carcinomatosis index" (PCI) için standart bir eşik değeri bulunmamaktadır⁽¹⁰⁾. İlk çalışmalar hangi hastaların SRC'den fayda görebileceğini belirlemek için 20'den düşük bir PCI skoru kullanılmasını önermiştir. Bu öneri daha sonra PCI skoru 12'den az olan hastaların rezeksiyon için değerlendirilmesi gerektiğini ve PCI skoru 17'den fazla olan hastaların sitoredüksiyondan fayda görmesinin olası olmadığını önerecek şekilde geliştirilmiştir¹⁰. Güncel olarak, Polonya ve Alman kılavuzları PCI<20 olan hastalarda önerirken, Fransız kılavuzu için bu değer PCI<17 olarak belirlenmiştir^(6, 7, 16) (**Tablo 1**). Kanada kılavuzu ise iyi diferansiye tümörlerde PCI<20 kabul ederken, kötü diferansiye veya taşlı yüzük hücreli tümörlerde PCI<10 eşik değeri olarak kabul etmektedir⁽⁸⁾. PCI skoru yüksek olan bir hasta için sitoredüksiyona devam etme kararı, hastanın genel sağlık durumu, tümör biyolojisi ve CC0 rezeksiyon yapılabilme potansiyeli ışığında alınmalıdır⁽¹⁰⁾.

Çoğu kılavuz SRC/HİPEK için yaş ile ilgili bir bilgi vermemektedir. Fransız kılavuzu <65 - 70 yaş olan hastalarda yapılabilmesini ve aynı zamanda WHO performans durumunun <2 olması gerektiğini belirtmiştir⁽⁶⁾. Diğer taraftan Kanada kılavuzu yaştan bir kontraendikasyon olmadığını fakat 65 yaş üzeri hastaların sağlık durumlarının iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini önermiştir⁽⁸⁾.

Tablo 1. SRC±HİPEK Endikasyonları^(*)

Kılavuzlar	Yaş	PCI	Karaciğer metastazı	Akciğer metastazı
Kanada ⁽⁸⁾	ÖY	<20 (iyi diferansiye) <10 (kötü diferansiye)	rezektabl	ÖY
Alman ⁽¹⁶⁾	ÖY	<20	0	0
Polonya ⁽⁷⁾	ÖY	<20	≤3	≤1
İtalyan ⁽⁹⁾	ÖY		0	0
Fransız ⁽⁶⁾	<65 - 70	<17	<3	0
Chicago konsensüsü ⁽¹⁰⁾	ÖY	ÖY	rezektabl	rezektabl
ASCO ⁽¹⁸⁾	ÖY	ÖY	0	0
NCCN ^(13,14)	ÖY	Düşük	Rezektabl	ÖY

(*) ESMO, ASCRS ve NICE kılavuzlarında SRC±HİPEK endikasyonları için net öneriler bulunmamaktadır. Bu nedenle tabloda yer verilmemiştir. ÖY: Öneri yok.

SRC/HİPEK için diğer bir kriter ise ekstraperitoneal metastaz durumudur. Bu konuda da kılavuzlarda ortak bir görüş bulunmamaktadır. Senkron karaciğer metastazlarının varlığı geleneksel olarak SRC/HİPEK için bir kontraendikasyon olarak kabul edilmekteydi. Ağ tabanlı bir anket çalışması sonucuna göre günümüzde SRC/HİPEK alanında uzmanlar tedavi edilebilir olduğu sürece karaciğer metastazını, asemptomatik küçük akciğer metastazlarını ve büyümüş retroperitoneal lenf nodlarını kontraendikasyon olarak görmemektedir⁽⁴⁾. Kanada kılavuzu da benzer şekilde sayıdan bağımsız olarak tedavi edilebilir olduğu sürece karaciğer metastazlarını ve büyümüş lenf nodlarını kontraendikasyon olarak görmemektedir. Fakat intraoperatif olarak retroperitoneal lenf nodundan alınan biyopsi sonucunun malign gelmesi durumunda SRC/HİPEK yapılmaması gerektiğini belirtmişlerdir⁽⁸⁾. Polonya kılavuzu ise karaciğerde maksimum 3 ve akciğerde 1 rezektabl metastaza kadar sitoredüksiyon yapılabilmesini belirtmektedir⁽⁷⁾. Fransız kılavuzu ya hiç ekstraperitoneal metastaz olmaması gerektiğini ya da 3'ten az karaciğer metastazını uygun görmektedir⁽⁶⁾. ASCO, Alman ve İtalyan kılavuzları konservatif bir şekilde hiç ekstraperitoneal metastaz olmaması gerektiğini belirtmektedir^(185, 16). Yakın zamanda yayınlanmış bir konsensus çalışmasında ise karaciğer veya akciğer oligometastazları sitoredüksiyon için göreceli kontraendikasyon kabul edilmiş ve bu hastalarda SRC/HİPEK kararının deneyimli bir multidisipliner tümör kurulunun incelemesi sonrasında alınması gerektiği belirtilmiştir⁽¹⁰⁾.

NCCN kılavuzlarına göre yüksek PCI, biliyer obstrüksiyon, gastrohepatik ligament/porta hepatiste yaygın hastalık, yaygın retroperitoneal hastalık, majör rezeksiyon gerektiren intraparakimal miliyer karaciğer lezyonları, yaygın ince bağırsak seroza/mezenterik tutulumu ve/veya birden fazla ince bağırsak obstrüksiyon bölgesi olan hastalarda cerrahi önerilmemektedir^(13, 14).

HİPEK Komponentleri

HİPEK yaklaşımının bireysel bileşenleri hakkında yeterli çalışma ve kılavuz önerisi bulunmamaktadır. Bu nedenle mevcut kanıtlarla bir standardizasyon yapmak mümkün değildir. HİPEK uygulaması açık veya laparoskopik olarak benzer güvenilirlik ve onkolojik sonuçlar ile gerçekleştirilebilir⁽⁸⁾. Normotermi veya hipertermi seçimi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Normotermik intraperitoneal kemoterapi/SRC ile sadece SRC'nin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmaktadır, fakat çalışma bitirilememiştir⁽²³⁾. NCCN kılavuzları, sıçanlarda yapılan çalışmalara ve bir retrospektif kohort çalışması sonuçlarına göre tedavinin hipertermi bileşeninin prosedürden elde edilen sonuçları etkileyebileceğini belirtmektedir^(13, 14).

Oksaliplatin ve mitomisin C en sık kullanılan ilaçlardır, ancak doksorubisin gibi diğer ajanların kullanımı da tanımlanmıştır⁽⁸⁾. Birkaç büyük gözlemsel çalışma, oksaliplatin veya mitomisin C ile HİPEK uygulanan hastalarda, modern sistemik kemoterapi alan hastalara kıyasla sağkalımın iyileştiğini göstermiştir⁽¹⁰⁾. Fakat, PRODIGE 7 çalışmasından yeni gelen veriler Oksaliplatin tabanlı HİPEK/SRC ile SRC yapılan hastalar karşılaştırıldığında herhangi bir sağkalım farkı göstermemiştir⁽²⁴⁾. Özellikle bu çalışmadan dolayı ASCO, Fransız ve Ontario kılavuzları oksaliplatin tabanlı HİPEK önermemektedir^(6, 17, 18). Diğer taraftan intraperitoneal kemoterapinin savunucuları, oksaliplatin ile per-

füzyonun mitomisin C ile perfüzyonla aynı olmadığını ve 30 dakikalık perfüzyonun herhangi bir fayda göstermek için çok kısa olduğunu iddia etmektedir⁽¹⁰⁾.

Oksaliplatin ve mitomisin C'nin aynı popülasyonda karşılaştırılmadığı bilinmektedir, ancak bir retrospektif çalışma mitomisin C'nin daha iyi olduğunu gösterirken, başka bir çalışma ilaçlar arasında fark olmadığını göstermektedir⁽¹⁰⁾. Kanada kılavuzu mevcut çalışmalarda mitomisin C ve oksaliplatin arasında herhangi bir sağkalım farkı gösteren yeterli bir kanıt bulunmadığından dolayı her ikisinin de kullanılabileceğini belirtmektedir⁽⁸⁾.

Kanada kılavuzuna göre tercih edilen oksaliplatin rejimi, intraperitoneal kemoterapiden 30-60 dakika önce uygulanan 400 mg/m² sistemik 5-fluorourasil ve 20 mg/m² lökovorin ile birlikte 42°C'de 30 dakika boyunca perfüze edilen 460 mg/m² oksaliplatinidir. Mitomisin C rejimi de 42°C'de 60-90 dakika boyunca 40 mg'dır⁽⁸⁾. Nüks etmiş veya sistemik oksaliplatin direnç gelişmiş hastalarda ise mitomisin C tercih edilmelidir⁽⁸⁾. Chicago konsensüsü ise intraperitoneal kemoterapi için kullanılan güncel rejimleri aşağıdaki gibi sıralamaktadır⁽¹⁰⁾: 1) Başlangıçta 30 mg mitomisin ve ardından 60. dakikada başlayıp 90 dakika boyunca devam eden 10 mg mitomisin; 2) 90 ile 110 dakika süreyle 30 mg/m² mitomisin; 3) PCI skoru 11-15 arası olan hastalar için 30 dakika süreyle 300 mg/m² oksaliplatin (**Tablo 2**).

Tablo 2. Güncel HİPEK protokolleri

Protokol	Ajan	Uygulama yolu	Doz	Süre (dakika)	Sıcaklık (°C)
1 ⁽⁸⁾	5-FU	IV	400 mg/m ²	-	-
	Lökovorin	İV	20 mg/m ²	-	-
	Oksaliplatin (IV tedaviden 30-60 dakika sonra)	Intraperitoneal	460 mg/m ²	30	42
	Mitomisin-C	Intraperitoneal	40mg	60-90	42
3 ⁽¹⁰⁾	Mitomisin-C	Intraperitoneal	30mg	60	42
	Mitomisin-C (60. dakikada ek doz)	Intraperitoneal	10mg	90	42
4 ⁽¹⁰⁾	Mitomisin-C	Intraperitoneal	30mg/m ²	90-110	42
5 ⁽¹⁰⁾ (PCI 11-15 arası hastalar)	Oksaliplatin	Intraperitoneal	300mg/m ²	30	42

HİPEK için ideal ajanın, dozun, sürenin belirlenmesi, ısının etkisinin anlaşılması ve prosedürün kolorektal peritoneal metastaz tedavisindeki kesin rolünün tanımlanması için daha fazla araştırma gereklidir.

Perioperatif Sistemik Tedavi

Sistemik kemoterapi özellikle de ekstra-abdominal tümörleri, rezeke edilemeyen tümörleri veya yüksek hastalık yükü olan periton metastazlarının yönetiminde standarttır^(5, 10, 13, 14, 18). ASCO kılavuzu sitoredüktif cerrahi ile birlikte sistemik kemoterapiyi (SK), kolorektal peritoneal metastazları olan seçilmiş hastalar için öner-

mektedir⁽¹⁸⁾. NICE kılavuzunda SK'nin izole peritoneal metastazı olan hastalarda sağkalım açısından faydalı olabileceğinden dolayı önerilmektedir. Ayrıca hasta SRC/HİPEK için değerlendirilmek üzere MDT'ye yönlendirilse bile zaman kaybı yaşamamak için eş zamanlı SK başlanması uygun olacağını belirtilmektedir⁽¹²⁾. Kanada kılavuzuna göre neoadjuvan sistemik tedavi ampirik olarak başlanabilmektedir. Bu sayede kemoterapötiklerin prognostik ve prediktif faktörler olarak hizmet edebileceğini, tümör biyolojisi ve tedaviye yanıt ile ilgili değerli verilerin elde edilebileceği belirtilmiştir⁽⁸¹⁰⁾.

Neoadjuvan tedavide genellikle folfox (5-fluorourasil-lökovorin-oksaliplatin), capox (kapesitabin-oksaliplatin) veya folfiri (5-fluorourasil-lökovorin-irinotekan) gibi rejimler kullanılmaktadır⁽⁸⁾. Bazı çalışmalar bevacizumabın postoperatif komplikasyonları artırdığını bildirmiş olsa da ilacın metastatik kolorektal kanser tedavisinde yerleşmiş rolünden dolayı neoadjuvan tedavide verilmesi önerilmektedir⁽⁸⁾. Bevacizumabın herhangi bir planlı ameliyattan en az 6 hafta önce kesilmesi gerekmektedir. Fransız kılavuzunda ve Chicago konsensusunda da sınırdaki rezektabl olgularda ikili veya üçlü kemoterapi rejimleri ile birlikte hedefe yönelik ilaçların kullanılması önerilmektedir⁽⁶¹⁰⁾. Dört - altı kür sonrasında rezektabilite açısından yeniden değerlendirme yapılmalıdır⁽⁶⁾. NCCN kılavuzları da sistematik tedavi alan hastalarda her 2 ayda bir rezektabilite açısından yeniden değerlendirme önermektedir^(13, 14). MDT’de rezektabl olmadığına karar verilen hastalarda aynı şekilde ikili veya üçlü kemoterapi rejimleri ile birlikte hedefe yönelik ilaçların kullanılması önerilmektedir⁽⁶⁾. Başlangıçta rezeke edilemeyen fakat kemoterapiye yanıt gösteren metastazlarda rezeksiyon için yeniden değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda kemoterapi süresi 4 ayı geçmemiş olmalı ve ayrıca kemoterapi ile ameliyat arasından en az 4 - 6 hafta gibi bir süre bulunmalıdır⁽⁶⁾. Metastatik hastalık rezeke edildikten sonra 6 ay daha perioperatif kemoterapi önerilmektedir, hedefe yönelik ajanlar ise önerilmemektedir⁽⁶⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- (2) Nadler A, McCart JA, Govindarajan A. Peritoneal Carcinomatosis from Colon Cancer: A Systematic Review of the Data for Cytoreduction and Intraperitoneal Chemotherapy. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015; 28 (4): 234. doi: 10.1055/S-0035-1564431.
- (3) Ploug M, Graversen M, Pfeiffer P, Mortensen MB. Bidirectional treatment of peritoneal metastasis with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) and systemic chemotherapy: a systematic review. *BMC Cancer.* 2020; 20 (1). doi: 10.1186/S12885-020-6572-6.
- (4) Bushati M, Rovers KP, Sommariva A, et al. The current practice of cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal metastases: Results of a worldwide web-based survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44 (12): 1942-1948. doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.003.
- (5) Salvatore L, Aprile G, Arnoldi E, et al. Management of metastatic colorectal cancer patients: Guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *ESMO Open.* 2017; 2 (1). doi: 10.1136/esmoopen-2016-000147.
- (6) Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis.* 2019; 51 (10): 1357-1363. doi: 10.1016/j.dld. 2019.05.035.
- (7) Jastrzebski T, Richter P, Zegarski W, et al. Guidelines of the Association of Polish Surgeons and the Polish Society of Surgical Oncology on the accreditation of healthcare centers providing cytoreductive surgery and HIPEC

Sonuç

Günümüzde KRKPM tedavisinde sitoredüktif cerrahi ve HIPEC kombinasyonu, hastaların tümör yüküne ve diğer faktörlere bağlı olarak düşünülmesi gereken bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Ancak, bu tedavi seçeneği konusunda farklı kılavuzlar arasında farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı kılavuzlar SRC ve HIPEC kombinasyonunu küratif bir tedavi seçeneği olarak kabul ederken, diğerleri HIPEC’in deneysel bir prosedür olduğunu ve sadece deneyimli merkezlerde kullanılmasını gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca kılavuzlar arasındaki bu farklı görüşler nedeniyle HIPEC prosedürünün bileşenleri hakkında standart bir öneri bulunmamaktadır. Diğer taraftan sistematik kemoterapinin, ekstraabdominal metastazları, rezeke edilemeyen tümörleri veya yüksek hastalık yükü olan periton metastazlarının yönetiminde standart bir tedavi olduğu unutulmamalıdır. Sistematik kemoterapinin neoadjuvan veya perioperatif olarak kullanılması bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak, KRKPM tedavisinde stratejiler hastanın durumuna ve tümör yüküne bağlı olarak belirlenmelidir. Hastalar multidisipliner toplantılarda ayrıntılı olarak ele alınmalı ve her hasta için en uygun tedavi seçeneğine karar verilmelidir.

- for primary and secondary peritoneal cancers. *Polish J Surg.* 2020; 92 (4): 47-53. doi: 10.5604/01.3001.0014.1476.
- (8) Brind'amour A, Dubé P, Tremblay JF, et al. Canadian guidelines on the management of colorectal peritoneal metastases. *Curr Oncol.* 2020; 27 (6): e621-e631. doi: 10.3747/co.27.6919.
- (9) Mohamed F, Kallioinen M, Braun M, et al. Management of colorectal cancer metastases to the liver, lung or peritoneum suitable for curative intent: summary of NICE guidance. *Br J Surg.* 2020; 107 (8): 943-945. doi: 10.1002/bjs.11609.
- (10) Izquierdo FJ, Schuitevoerder D, Plana A, et al. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of colorectal metastases. *Cancer.* 2020; 126 (11): 2534-2540. doi: 10.1002/cncr.32874.
- (11) Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2022; 65 (2): 148-177. doi: 10.1097/DCR.0000000000002323.
- (12) Alliance NG. Local and systemic treatments for metastatic colorectal cancer isolated in the peritoneum Colorectal cancer (update) Evidence review D4 NICE Guideline, No. 151. In: National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559929/>
- (13) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer Version 2.2023. Integrative Medicine, Second Edition. Published 2023. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428> doi: 10.1016/B978-1-4160-2954-0.50083-1.
- (14) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Rectal Cancer Version 5.2023. Published 2023. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>.
- (15) Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up *. *Ann Oncol.* 2023; 34 (1): 10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
- (16) Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten D, Krebsgesellschaft D. Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer Version 2.1 - Januar 2019. Published online 2019;1-322. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/kolorektales-karzinom/>
- (17) Auer RC, Biagi J, Conner J, Kennedy E, May T, Sivajohanathan D. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2020; 27 (3): 146. doi: 10.3747/CO.27.6033.
- (18) Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2023; 41 (3): 678-700. doi: 10.1200/JCO.22.01690.
- (19) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. (SIGN publication no. 126). [Updated 2016-08]. 2011; (August). <https://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf>.
- (20) Matsusaki K, Aridome K, Emoto S, et al. Clinical practice guideline for the treatment of malignant ascites: section summary in Clinical Practice Guideline for peritoneal dissemination (2021). *Int J Clin Oncol.* 2022; 27 (1): 1-6. doi: 10.1007/s10147-021-02077-6.
- (21) van de Vlasakker VCJ, Lurvink RJ, Cashin PH, et al. The impact of PRODIGE 7 on the current worldwide practice of CRS-HIPEC for colorectal peritoneal metastases: A web-based survey and 2021 statement by Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47 (11): 2888-2892. doi: 10.1016/j.ejso.2021.05.023.
- (22) Steffen T, Eden J, Bijelic L, et al. Patient Selection for Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Cancer: Consensus on Decision Making Among International Experts. *Clin Colorectal Cancer.* 2020; 19 (4): 277-284. doi: 10.1016/j.clcc.2020.06.010.
- (23) Cashin PH, Mahteme H, Spång N, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer.* 2016; 53: 155-162. doi: 10.1016/J.EJCA.2015.09.017.
- (24) Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): 256-266. doi: 10.1016/S1470-2045 (20) 30599-4.



PSÖDOMİKSOMA PERİTONEİ

Dr. Niccolo Ettore Allievi⁽¹⁾, Dr. Faheez Mohamed⁽¹⁾

(1) Peritoneal Maligniteler Enstitüsü, Basingstoke, İngiltere

Özet:

Psödomiksoma peritonei (PMP), müsinöz neoplazmdan kaynaklanan mukus ve neoplastik hücrelerin intraperitoneal akümüülasyonu ile karakterize nadir bir sendromdur. Psödomiksoma peritonei terimi ilk olarak 1884 yılında Werth(10) tarafından over neoplazmindan kaynaklanan müsinöz asitleri tanımlamak için kullanılmışken, bu terimi perfore apendisiyel tümör ile ilişkili olarak kullanan ilk kişi Frankel olmuştur. Müsinöz asit, hastalığın peritoneal implantları, omental kek ve kadınlarda over tutulumu sendromun karakteristik özellikleridir. PMP over, pankreas, kolon/rektum ve urakus neoplazmlarından kaynaklanabilirse de, en yaygın müsin kaynağı perfore apendiks müsinöz neoplazmadır (AMN). AMN kaynaklı peritoneal hastalık dört grupta sınıflandırılır: asellüler müsin, düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei ve taşlı yüzük hücreleri olan veya olmayan yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei. PMP'nin klinik özellikleri, müsinöz asitin ve peritoneal implantların progresif akümüülasyonu ile ilgilidir. Hastalığın belirtileri ve semptomları hafiftir ve başlangıçtaki klinik seyir genellikle yavaştır; genellikle kesitsel görüntüleme veya farklı bir patoloji için ameliyat sırasında tesadüfen tanı konur. Hastalarda karın çevresinin genişlemesi, yumurtalık kistik kitlesi, müsin dolu kasık fıtığı veya perfore akut apandisit durumu görülebilir. Abdominal CT taraması, preoperatif PMP değerlendirmesinde en sık kullanılan diagnostik görüntüleme tekniğidir. Ancak gastrointestinal kanserlerden kaynaklanan özellikle müsinöz peritoneal metastazların saptanmasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilen difüzyon ağırlıklı MRI'nin kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır. MRI, PCI'yı tahmin etmede ve ince bağırsak ve mezenterik hastalık bölgelerini belirlemede daha yüksek doğruluğa sahiptir. PMI Basingstoke, tedavi endikasyonunu yönlendirmek ve potansiyel kritik cerrahi adımlara odaklanmak amacıyla, multidisipliner ekip toplantıları bağlamında radyolojik bulguları puanlamak ve iletmek için PAUSE sistemini geliştirmiştir. Psödomiksomanın cerrahi tedavisinin onkolojik ve yaşam kalitesi sonuçları iyidir. Gözle görülebilir tüm hastalığın tamamen çıkartılması olarak bilinen sitoreduktif cerrahi, Sugarbaker tarafından tanımlanmış ve küratif tedavi için geliştirilmiştir. Sitoreduktif cerrahiden sonra geride kalan mikroskopik hastalığın yok edilebilmesi için hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulanır. İngiltere'de iki akredite merkez, PMI Basingstoke ve The Christie Hospital Manchester, AMN'den kaynaklanan PMP'si olan hastaları tedavi etmek üzere Ulusal Sağlık Servisi tarafından görevlendirilmişlerdir. Bu görevlendirme, merkezi cerrahi uzmanlık, dikkatli hasta seçimi ve optimize edilmiş perioperatif bakımın sonucu olarak postoperatif komplikasyonların en aza indirilmesi ve sonuçlarda önemli oranda iyileşme sağlanması ile sonuçlanmıştır.

Nadir görülen bu hastalığın tedavisi tecrübeli merkezlerde yapıldığı zaman 10-20 yıllık sağkalımlar sağlanabilmektedir.

Abstract:

Pseudomyxoma peritonei is a rare syndrome characterised by intraperitoneal accumulation of mucus and neoplastic cells from a mucinous neoplasm. The term pseudomyxoma peritonei was first used by Werth10 in 1884 to describe mucinous ascites deriving from an

ovarian neoplasm, while Frankel was the first to use the term in association with a perforated appendiceal tumour. Mucinous ascites, peritoneal implants of disease, omental cake and ovarian involvement in women are characteristic features of the syndrome. The origin of mucin is most commonly a perforated appendiceal mucinous neoplasm, although PMP may originate from neoplasms of the ovary, pancreas, colon/rectum and urachus. Peritoneal disease from AMN is classified as four groups are: acellular mucin, low grade mucinous carcinoma peritonei and high grade mucinous carcinoma peritonei with or without signet ring cells. Clinical features of PMP are related to the progressive accumulation of mucinous ascites and peritoneal implants. The signs and symptoms of the disease are subtle and the initial clinical course is generally indolent; the diagnosis is often incidental at cross-sectional imaging or during surgery for a different pathology. Patients may present with increasing abdominal girth, an ovarian mass, a mucin-filled inguinal hernia or with perforated appendiceal neoplasm. Abdominal CT scan is the most commonly used diagnostic imaging technique in the pre-operative evaluation of PMP. However there is growing interest in the use of diffusion-weighted MRI, which has been shown to have high sensitivity and specificity in detection of especially mucinous peritoneal metastases from gastrointestinal cancers. MRI has a higher accuracy in estimating PCI and identifying small bowel and mesenteric sites of disease. PMI Basingstoke has developed the PAUSE system⁴³ to score and communicate radiological findings in the context of the multi-disciplinary team meetings, with the intent of guiding treatment indication and focus on potential critical surgical steps. Surgical treatment of PMP has shown good oncologic results and improvement in quality of life indicators. Sugarbaker developed and implemented a novel surgical approach with curative intent, known as cytoreductive surgery, which aims to completely remove all macroscopic disease. The cytoreductive phase is followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy which aim is destroying remaining microscopic disease. In the UK, two accredited centres, namely PMI Basingstoke and The Christie Hospital Manchester, are commissioned by the National Health Service to treat patients with PMP from AMN. This has resulted in minimisation of postoperative complication and significant improvement in outcomes, as a result of centralised surgical expertise, careful patient selection and optimised peri-operative care.

When the treatment of this rare disease is performed in experienced centers, survival of 10-20 years can be achieved.

Giriş ve Tarihsel Geçmiş

Psödomiksoma peritonei (PMP), müsinöz neoplazmdan kaynaklanan mukus ve neoplastik hücrelerin intraperitoneal akümülasyonu ile karakterize nadir bir sendromdur. Müsinöz asit, hastalığın peritoneal implantları, omental kek ve kadınlarda over tutulumu sendromunun karakteristik özellikleridir. PMP over, pankreas, kolon/rektum ve urakus neoplazmlarından kaynaklanabilirse de, en yaygın müsin kaynağı perfore apendiks müsinöz neoplazmadır (AMN). Avrupa’da, AMN’den kaynaklanan PMP insidansı yıllık olarak milyonda^(3, 2) civarında ve prevalansı milyonda 22’dir⁽¹⁾. Apendiks neoplazmalarının tüm gastrointestinal malignitelerin %0.4-1’ini oluşturduğuna ve yaklaşık dörtte birinin malign olduğuna inanılmaktadır⁽²⁻⁴⁾. Apendiks neoplazmalarının ilk ortaya çıkışı değişkenlik gösterir; lümen obstrüksiyonuna bağlı akut apandisit şeklindeki akut tablodan, apendiks neoplazmı veya PMP’nin rastlantısal radyolojik veya histolojik teşhisine kadar

farklılıklar gösterir. Büyük serilerde %0,7-1,7 arasında değişen küçük oranda apendektomi numunesi apendiks neoplazmları içerir⁽⁴⁻⁶⁾, ancak bu rakam periapendisiyel apse ile başvuran hastalarda %20’ye kadar çıkabilir⁽⁷⁾. AMN’ler sıklıkla, ilk olarak 1842’de Rokitsky tarafından ince duvarlı müsin dolu apendiks olarak tanımlanan ve etiyolojiden bağımsız olarak aşırı gerilmiş apendikse atıfta bulunan apendisiyel mukosel terimi ile tanımlanır. Fekalit gibi benign bir patolojinin neden olduğu apendiks distansiyonu retansiyon kisti terimiyle açıklanabilir⁽⁴⁾, AMN’ler için kullanılan mukosel terimi artık geçerliliğini yitirmiştir ve terk edilmelidir^(8, 9). Psödomiksoma peritonei terimi ilk olarak 1884 yılında Werth⁽¹⁰⁾ tarafından over neoplazmindan kaynaklanan müsinöz asitleri tanımlamak için kullanılmışken, bu terimi perfore apendisiyel tümör ile ilişkili olarak kullanan ilk kişi Frankel⁽¹¹⁾ olmuştur. Her ne kadar PMP’nin klinik bir antite olarak tanımlanması ve olası apendiks kökeni geçen yüzyılın erken döneminde fark edilmiş ve büyük ölçüde tanımlanmış olsa da, standartlaştırılmış

PMP tedavisinin geliştirilmesi ve uygulanması⁽¹²⁾ Sugarbaker^(13, 14) tarafından tanımlanmıştır.

Anestezistler, yoğun bakım uzmanları, radyologlar, hematologlar ve beslenme uzmanlarını içeren multidisipliner ekip bağlamında etkin işbirliği, karmaşık karar verme süreçleri ve sonuçların optimizasyonu açısından çok önemlidir. İngiltere’de iki akredite merkez, PMI Basingstoke ve The Christie Hospital Manchester, AMN’den kaynaklanan PMP’si olan hastaları tedavi etmek üzere Ulusal Sağlık Servisi tarafından görevlendirilmişlerdir. Bu görevlendirme, merkezi cerrahi uzmanlık, dikkatli hasta seçimi ve optimize edilmiş peri-operatif bakımın sonucu olarak postoperatif komplikasyonların en aza indirilmesi ve sonuçlarda önemli oranda iyileşme sağlanması ile sonuçlanmıştır.

Histolojik Klasifikasyon

Apendisiyel neoplazmlara dair çeşitli klasifikasyonlar mevcuttur. En kapsamlı klasifikasyon 2004 yılında Misdragi ve Young tarafından ortaya konmuştur⁽¹⁵⁾. 2016 yılında Uluslararası Peritoneal Yüzey Onkoloji Grubu (Peritoneal Surface Oncology Group International - PSOGI) tarafından modifiye Delphi süreci oluşturuldu ve apendiksın müsinöz neoplazmı sınıflandırma sistemi terminolojisinde konsensüse varıldı⁽⁸⁾. PSOGI klasifikasyonu, Misdragi ve Young klasifikasyonunu içermektedir ve primer neoplazmın ve ilişkili periton hastalığının kalsifikasyonuna ilişkin yeni birleşik bir perspektif sundu. Bu klasifikasyon yakın zamanda onaylandı ve 2019’da yenilenen DSÖ (WHO) klasifikasyonunun da temelini oluşturdu. Primer AMN’ler dört gruba ayrılmaktadır: düşük dereceli apendisiyel müsinöz neoplazm (LAMN), yüksek dereceli apendisiyel müsinöz neoplazm (HAMN), müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli müsinöz adenokarsinom. AMN’nin ayırt edici temel karakteristikleri, invazyon tipi, yani ‘itme’ye karşı ‘infiltratif’, sitoloji derecesi ve taşlı yüzük hücrelerinin varlığıdır. LAMN ve HAMN’nin her ikisi de itme invazyonu gösterir, ancak ikincisi yüksek dereceli sitolojik atipi gösterirken, adenokarsinomun ana özelliği infiltratif invazyondur⁽⁸⁾. HAMN, benzersiz noninfiltratif invazyon ancak belirgin sellüler atipi gösterir ve daha önce LAMN veya adenokarsinom olarak klasifiye edilmiştir; şimdi AJCC tarafından adenokarsinom (pT1 veya pT2) olarak evrelenirken, LAMN pTis olarak evrelenmektedir. HAMN’nin, sırasıyla LAMN ve adenokarsinoma karşılık gelen daha benign ve malign muadillerine kıyasla, farklı bir davranışla PMP’ye ilerleme konusunda orta düzeyde riske sahip olması muhtemeldir^(17, 18).

AMN’den kaynaklanan peritoneal hastalık, peritoneal hastalık içindeki epitel hücrelerinin varlığına, bunların atipik sitolojik görünümüne, invazyon subtipine ve taşlı yüzük hücrelerinin varlığına bağlı olarak sınıflandırılır. Ortaya çıkan dört grup şunlardır: asellüler müsin, düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei (LG-MCP) ve taşlı yüzük hücreleri olan veya olmayan yüksek dereceli müsinöz karsinoma peritonei (HG-MCP). Hastaların küçük bir kısmında (%4.4) primer AMN ve PMP arasında uyumsuz histoloji vardır ve sitoreduktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) sonrası genel sağ kalım primerden ziyade peritoneal hastalığın derecesine göre belirlenir. Genel olarak, asellüler müsin ve LG-MCP’nin varlığı ‘düşük dereceli hastalık’ olarak tanımlanırken, ‘yüksek dereceli hastalık’ genellikle taşlı yüzük hücreleri olan veya olmayan HG-MCP’yi ifade eder.

Psödomiksoma Peritonei

Patofizyolojisi ve Klinik Yönleri

PMP, primer AMN’nin histolojik karakteristiği, peritoneal hastalığın derecesi, peritoneal tutulumun kapsamı ve son olarak tümörün biyolojik özellikleri tarafından yönlendirilen bir hastalık spektrumunu ifade eder. Düşük dereceli apendisiyel müsinöz neoplazmlar (LAMN) ve düşük dereceli müsinöz karsinoma peritonei (LG-MCP, bkz. Histolojik klasifikasyon) ‘borderline malign’ davranış sergilerken, yüksek dereceli hastalık, metastatik potansiyel dahil olmak üzere daha agresif özellikler gösterir⁽⁸⁾. Bununla birlikte, histolojik tanısı düşük dereceli hastalık olan bazı hasta alt gruplarında, genellikle cerrahi tedaviye uygun olmayan, klinik olarak agresif hastalık ile erken rekürrens gelişir.

Perfore AMN’den kaynaklanan tümör hücreleri, epitel hücreleri olan veya olmayan müsinöz depozitler şeklinde peritoneal kaviteyi invaze eder. Müsinler veya MUC glikoproteinler, peritoneal kavite içindeki karakteristik dağılıma katkıda bulunur ve MUC2 üretimi, AMN’den kaynaklanan PMP’nin moleküler markıdır⁽¹⁹⁾. Bazı abdominal bölgeler, müsin ve kanser hücreleri akümüülasyonuna daha yatkındır ve bu durum, yeniden dağıtım olgusuyla ilgilidir⁽²⁰⁾. Normal koşullarda peritoneal sıvı, ventilasyon sırasında diyaframın ritmik hareketinin yarattığı intraabdominal basınç değişikliklerini takiben, sağ parakolik oluk yoluyla sağ subdiyafragmatik boşluğa doğru saat yönünde sirkülasyon gösterir. Tümör depozitleri, büyük omentum, küçük omentum ve diyafragmatik yüzeyler gibi peritoneal sıvı absorpsiyon bölgelerinde ve sağ parakolik oluk ve pelvis gibi bağımlı bölgelerde toplanma eğilimindedir.

İnce bağırsak gibi hareketli yüzeyler başlangıçta hastalık depozitlerinden korunur.

PMP'nin klinik özellikleri, müsinöz asitin ve peritoneal implantların progresif akümüasyonu ile ilgilidir. Hastalığın belirtileri ve semptomları hafiftir ve başlangıçtaki klinik seyir genellikle yavaştır; genellikle kesitsel görüntüleme veya farklı bir patoloji için ameliyat sırasında tesadüfen tanı konur⁽²¹⁾. Hastalar karın çevresinde artış, over kitlesi, müsinle dolu inguinal herni veya muhtemelen perfore apendisiyel neoplazm kapsamında lokal enflamasyon gösteren apandisit ile başvurulabilir^(22, 23). Düşük dereceli hastalıktan kaynaklanan PMP progresif malign davranışa sahiptir ve peritoneal kavite içinde hastalık akümüasyonu, abdominal distansiyona, intestinal obstrüksiyona ve malnütrisyona yol açan malabsorpsiyona neden olur. Yüksek dereceli hastalık, benzer intraabdominal özelliklerle karakterize edilir, ancak prognoz uzak metastaz riski tarafından belirlenir.

Genetik

Genomik ve transkriptomik yöntemleri kullanarak PMP biyomarkırlarının araştırılması, daha iyi tedavi seçimi ve karar verme için bir kavrayış sağlayabilecek, gelişmekte olan bir alandır. Genel olarak, AMN'li hastalarda en sık tanımlanan gen mutasyonları, GNAS geni (hastaların yaklaşık %70'inde mGNAS) ve KRAS geni (vakaların %57'sinde mKRAS) içindedir ve mutasyonların bir arada bulunması %13 ve %100 arasında değişir⁽²⁴⁾. mGNAS ve mKRAS klasik olarak düşük dereceli hastalıkla ilişkilendirilirken, yüksek dereceli apendisiyel neoplazmlarda mKRAS ve mGNAS oranı düşük, ancak mutasyona uğramış p53 frekansı yüksektir⁽²⁵⁻²⁷⁾. Yüksek dereceli MCP'de mKRAS ve mGNAS insidansının düşük olması, SRC'li yüksek dereceli MCP'nin büyük kısmında vahşi tip genlerin bulunması bulgusu, bu mutasyonların agresif hastalığın itici gücünden ziyade başlangıç ögesini temsil edebileceğini düşündürmektedir⁽²⁸⁾.

Mutasyon profili muhtemelen sürvi sonuçlarını etkilemektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, 40 PMP örneğinin analiz edildiği küçük bir yeni nesil sekans (NGS) panelinin sonuçları elde edildi ve mKRAS ile kötü sürvi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu⁽²⁹⁾. GNAS ile ilgili olarak, Singhi ve ark. mGNAS'ın sürvi üzerinde etkisinin olmadığını bildirirlerken⁽³⁰⁾, Pietrantonio ve ark. rekürren PMP kohortunda mGNAS'lı hastalarda progresyonsuz sürvinin azaldığını bildirdiler. p53 mutasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir^(25, 32) ve bu nedenle biyolojik agresifliğin güçlü bir markırı olarak görülebilir.

AMN'lerde daha az yaygın olarak gözlenen diğer mutasyonlar, ERBB2, SMAD4, APC, karbonik anhidraz II (CA II), RNF43, ATM, CTNNB1 ve AKT1'dir^(24, 26, 27). SMAD4, tümör supresyon genidir ve 109 hastayı içeren bir vaka serisinde, SMAD 4 kaybı her zaman yüksek dereceli hastalık, daha agresif hastalık ve 18q kromozomunda LOH ile ilişkilendirilmiştir⁽³³⁾. LAMN'lerin %33'ünde bulunan APC mutasyonu⁽²⁶⁾, kolorektal kanser prekürsörü için temel genetik özelliği temsil etmektedir ve LAMN'li hastalarda senkronize kolon neoplazmlarının varlığını açıklayabilir⁽³⁴⁾. Pengelly ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada⁽³⁵⁾ tam ekzom dizilimi (WES) kullanıldı ve heterozigosite kaybının LAMN'de karakteristik bir hastalık etmeni olabileceği bulundu. Dahası, aynı çalışmada, RNF43 mutasyonunun PMP progresyonunda rol oynayabileceği bulunmuştur.

Levine ve ark.⁽³⁶⁾ LG-MCP'li hastalarda prognostik bir genetik imza tanımladı ve hastaları 139 genlik bir kasete dayalı olarak iyi ve kötü prognostik gruplara ayırdı. Proto-onkogen MET çok önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, kanser kök hücrelerinin öne çıkan markırlarında, yani CD24 ve CD133'te rekürren mutasyonlar, olumsuz prognoz grubunun kök hücre benzeri bir fenotip ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Gen ekspresyon modellerine dayalı olarak üç subtip tanımlandı (immün-zenginleştirilmiş, onkojen-zenginleştirilmiş ve karma subtipler)⁽³⁷⁾. Onkojen-zenginleştirilmiş subtipteki hastalar, ERBB2, SLC44A4 ve EPCAM gibi kanser progresyonuna neden olan genlerde aşırı ekspresyon gösterdi; immün-zenginleştirilmiş subtip, IL23A, TRA ve CD37 gibi immün regülasyonda genlerde aşırı ekspresyon gösterdi; karma subtipler ise, her iki mutasyon profilinin varlığı ile karakterizedir. Sınıflandırmanın prognostik önemi vardır, onkojen-zenginleştirilmiş subtip, immüniteden zengin (ortalama OS 7,7 yıl) ve karma (3,6 yıl) subtiplerle karşılaştırıldığında daha düşük OS (ortalama OS 1,4 yıl) göstermektedir^(37, 38).

Tanı ve Preoperatif Değerlendirme

Görüntüleme

Abdominal CT taraması, preoperatif PMP değerlendirilmesinde en sık kullanılan diagnostik görüntüleme tekniğidir. Optimum CT protokolü, intravenöz ve oral kontrast uygulamasını içermelidir, çünkü bu uygulama, tam sitoredüksiyonun temel limitasyonunu temsil eden ince bağırsak ve mezenter hastalığının yeterli şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. Her ne kadar <1 cm peritoneal depozitlerin saptanmasındaki duyarlılık cerrahi eksplorasyonla karşılaştırıldığında düşük kalsa da

(%25-50)⁽³⁹⁾, CT taraması, CRS ve HIPEC düşünülen hastalar için yararlı ilk diagnostik testtir. MRI, <1cm lezyonları %85-90 oranında tespit etme duyarlılığıyla daha iyi bir genel doğruluğa sahiptir⁽⁴⁰⁾. Gastrointestinal kanserlerden kaynaklanan peritoneal metastazların saptanmasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilen difüzyon ağırlıklı MRI'nın kullanımına yönelik ilgi giderek artmaktadır⁽⁴¹⁾.

CT taramasında PMP intraperitoneal düşük yoğunluklu müsinöz materyal olarak görünür. Müsin akümüasyonu, karaciğer ve dalağın üst kadrantlarında, PMP'nin radyolojik özelliği olarak kabul edilen taraklanmaya neden olur. Düşük dereceli hastalık genellikle ince bağırsak ve onun mezenterinde doğrudan infiltrat olmayan kitle etkisine yol açar ve ince bağırsak kompartmantalizasyon olarak bilinen süreçle abdominal kadrantlardan birine doğru itilir. İnce bağırsağın ve onun mezenterinin tutulumu, düşük yoğunluklu müsinle çevrelenmiş fragmente intestinal luplar gibi görünür. Primer AMN'ler CT'de kalsifikasyon çerçevesi olan veya olmayan düşük yoğunluklu içeriğe sahip şişkin apendiks olarak görünür. Geleneksel görüntülemelerde düşük ve yüksek dereceli PMP'yi ayırt etmek zor olsa da, düşük yoğunluklu lezyonlar arasında solid yumuşak doku yoğunluğu lezyonlarının varlığı, lenfadenopati veya uzak metastazların varlığı gibi bazı özellikler yüksek dereceli hastalığı düşündürür.

Cerrahi bulgularla karşılaştırıldığında CT taramasında PCI'nın olduğundan düşük tahmin edildiği bilinmektedir⁽⁴⁰⁾ ve CT taramasının ince bağırsaktaki hastalığı tespit etme doğruluğu %21-25 kadar düşük orandadır⁽⁴²⁾. MRI, PCI'yı tahmin etmede ve ince bağırsak ve mezenterik hastalık bölgelerini belirlemede daha yüksek doğruluğa sahiptir⁽⁴⁰⁾.

PMI Basingstoke, tedavi endikasyonunu yönlendirmek ve potansiyel kritik cerrahi adımlara odaklanmak amacıyla, multidisipliner ekip toplantıları bağlamında radyolojik bulguları puanlamak ve iletmek için PAUSE sistemini geliştirmiştir⁽⁴³⁾:

- P: görüntülemeye tahmin edilen primer tümör ve PCI
- A: asit ve abdominal duvar tutulumu
- U: olumsuz tutulum bölgeleri
- S: İnce bağırsak ve mezenter hastalığı
- E: Ekstra-peritoneal metastazlar

Tümör Markırları

Rutin tümör markırları testleri (CEA, CA125 ve CA 19.9) hem preoperatif ortamda hem de takip ortamında rol oynamaktadır. Markırlardan hiçbirinin yükselmedi-

ği düşük dereceli hastalığa sahip hastalar (%25), tam sitoreduksiyonu takiben daha iyi genel ve hastalısız sürviye sahiptirler⁽⁴⁴⁾. Bir veya daha fazla yüksek markırın varlığı, muhtemelen daha agresif biyolojik davranışı yansıtan erken rekürrensi de içeren kötü sonuçlarla ilişkilendirildi. Tüm markırlar, sitoreduksiyonun tamamlanmasından 7 gün sonra azalmaya doğru eğilim göstermektedir⁽⁴⁶⁾ ve CRS sonrasında CA19.9'u normalle dönen hastalarda rekürrens riski %6 iken normalleşmenin olmaması durumunda %53'tür⁽⁴⁷⁾. Yüksek CEA düzeyine sahip hastalarda rekürrens riski %50 iken, normal CEA seviyesi gösteren hastalarda bu oran %5 idi⁽⁴⁵⁾.

Tedavi

PMP'nin sakin doğası ve borderline malign davranışı nonoperatif yaklaşıma uygun olsa da, PMP'nin cerrahi olarak tedavisi onkolojik sonuçlarda⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ ve yaşam kalitesi göstergelerinde iyileşme göstermiştir⁽⁵¹⁾.

Sitoreduktif Cerrahi

Tarihsel olarak, PMP cerrahi tedavisi, seri olarak maksimum tümör çıkarılması ve palyatif amaçlı olarak müsinöz asitlerin drenajından oluşuyordu ve bunların uzun süreli sürvi üzerinde çok az etkisi vardı. Bu yaklaşımda rekürrens yaygındı ve daha fazla - çoğunlukla zorlu - tümör çıkarma prosedürlerine yol açıyordu. Gough ve ark.⁽⁵²⁾ seri tümör çıkarma ve selektif intraperitoneal radyoterapi veya kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda 10 yıllık genel sürvinin %32 olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonraki raporlar, tekrarlanan tümör çıkarma prosedürleri ve intraperitoneal kemoterapi⁽⁵³⁾ ve seri tümör çıkarma, sistemik kemoterapi ve/veya gecikmiş intraperitoneal kemoterapi sonrasında⁽⁵⁴⁾ benzer sonuçlar gösterdi.

Sugarbaker, tüm makroskobik hastalığı tamamen ortadan kaldırmayı amaçlayan, tedavi amaçlı, sitoreduktif cerrahi (CRS)12 olarak bilinen yeni bir cerrahi yaklaşım geliştirdi ve uyguladı. CRS, primer tümör eksizyonunu, tutulan peritonun çıkarılması için gereken peritonektomi prosedürlerini kapsar ve tutulan organların rezeksiyonunu içerebilir. PMP'de tam sitoreduksiyon vakaların %30'unda umbilikusu tutma riski göz önüne alındığından rutin olarak omfalektomi⁽⁵⁵⁾ ve gizli metastaz riski %30 gibi yüksek oranlarda olduğundan radikal omentektomi⁽⁵⁶⁾ içerir. Benzer şekilde, her iki yumurtalık makroskobik olarak normal görüldüğünde mikroskobik tutulum riski %17 olduğundan, periton hastalığının varlığında sıklıkla bilateral salpingo-oofektomi yapılır⁽⁵⁷⁾. Tam sitoreduksiyon elde etmek için abdominal duvar eksizyonu gerekebilir ve biyolojik

meş ile rekonstrüksiyon mükemmel sonuçlar vermektedir⁽⁵⁸⁾. AMN'den kaynaklanan PMP hastaları, genellikle yetersiz beslendikleri ve kompleks cerrahi sırasında ve sonrasında metabolik zorluklarla karşı karşıya kaldıkları için beslenme desteği, başarılı cerrahi tedavinin anahtarıdır⁽⁵⁹⁾.

AMN'den kaynaklanan PMP'de sitoredüksiyon skorunun 0-1 bütünlüğü^(42, 60, 61) tam sitoredüksiyon olarak kabul edilir. Ancak vakaların yaklaşık %20'sinde bu mümkün değildir ve palyatif tümör çıkarma yaklaşımı uygulanır. Genellikle radikal omentektomi, subtotal kolektomi ve uç ileostomiye içeren maksimum tümör çıkarma (MTD), %50 oranında tatmin edici 3 yıllık sürvi ile sonuçlanır⁽⁶²⁾ ve obstrüksiyonsuz sürvi açısından faydalıdır⁽⁶³⁾.

İntraperitoneal Kemoterapi

Isıtılmış intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) infüzyonu sitoredüktif fazını takip eder. İntraperitoneal

kemoterapi uygulamasının amacı, bölgesel yüksek yoğunluklu kemoterapi dozu verilerek 1 mm derinliğe kadar kalan mikroskobik hastalığı hedef almaktır. Müsinöz karsinom peritoneide CRS'yi takip eden HIPEC'in faydalı olduğuna dair prelinik kanıtlar mevcuttur⁽⁶⁴⁾. Yakın zamanda yapılan bir eğilim skoru eşleştirme analizi, CRS ardından HIPEC uygulamasının tek başına CRS'ye göre daha yüksek sürvi ile sonuçlandığını gösterdi (düzeltilmiş HR, 0.65; 95% CI, 0.50–0.83; p<0.001). Ayrıca, HIPEC kullanımı önemli oranda mortalite veya morbidite artışı ile ilişkili değildi⁽⁶⁵⁾. AMN'den kaynaklanan PMP'de intraperitoneal kemoterapi için optimal HIPEC rejimi oluşturulmamıştır ve şu anda bir dizi rejim kullanılmaktadır (**Tablo 1**). Levine ve arkadaşları⁽⁶⁶⁾, AMN'den kaynaklanan PMP'de HIPEC rejimleri kullanımıyla ilgili mevcut tek randomize çalışmada, 120 dakika boyunca 40 mg MMC'ye karşı 200 mg/m² oksaliptin ile benzer sürvi sonuçları ve karşılaştırılabilir komplikasyon oranları bildirdiler.

Tablo 1. AMN'den kaynaklanan PMP'de HIPEC rejimleri. Govaerts ve ark.'dan uyarlanmıştır⁽⁶⁰⁾.

Rejim	Kemoterapötik ajanlar ve pozoloji
Mitomisin C bazlı rejimler	
Hollanda Yüksek Doz Mitomisin C rejimi (MMC 35mg/m ²)	MMC dozunu 3 parçaya bölün: 35 mg/m ² MMC'yi 3 L %1,5 dekstroz periton diyaliz solüsyonunda seyreltikten sonra başlangıçta dozun %50'si (17,5 mg/m ²), 30 dakikada %25'i (8,8 mg/m ²) ve 60 dakikada kalan %25'i verilir. Toplam süre: 90 dakika.
PMI Basingstoke rejimi (MMC 10 mg/m ²)	MMC 10 mg/m ² , 42°C'de 60 dakikalık perfüzyon boyunca 1000 ml %0,9 sodyum klorür içinde seyreltilir.
Sugarbaker Rejimi (MMC 15 mg/m ²) Doksorubisin 15 mg/m ²)	MMC ve doksorubisin aynı 2L %1,5 dekstroz periton diyaliz solüsyonuna eklenir. Çift yönlü tedavi için - intravenöz bileşen: 5-FU (400 mg/m ²) ve lökoverin (20 mg/m ²), 250 mL normal salin içeren ayrı torbalarda seyreltilir ve infüzyonlar eş zamanlı olarak başlatılır.
Amerikan Peritoneal Yüzey Malignitesi Derneği Düşük Doz Mitomisin C Rejimi (MMC 40 mg/3 L)	Konsantrasyona dayalı rejim: 90 dakikalık HIPEC tedavisi için MMC 40 mg/3 L kullanılır; başlangıçta, MMC 30 mg/3L, 3L %1,5 dekstroz periton diyaliz solüsyonuna eklenir ve 60 dakika süreyle perfüze edilir, daha sonra ilave 10 mg eklenir.
Fransız Gruplar arası Rejim (MMC, sisplatin 25 mg/m ²)	MMC ve sisplatin dozunu 41° sıcaklıkta 90 dakikalık süre boyunca verilen 3 parçaya bölün (sıfır anında dozun %50'si, 30 dakikada %25'i ve 60 dakikada %25'i). Merkezin tecrübesine göre açık veya kapalı teknik tercih edilir (uzman anlaşması).
Oksaliptin bazlı rejimler	
Elias Yüksek Doz Oksaliptin Rejimi (Oksaliptin 460 mg/m ²)	2 L/m ² %5 dekstroz çözeltisine oksaliptin eklenir. 30 dakikalık HIPEC tedavisi. Çift yönlü tedavi için - intravenöz bileşen: 250 mL normal salin içeren ayrı torbalara 5-florourasil 400 mg/m ² ve lökoverin 20 mg/m ² eklenir. İntraperitoneal kemoterapiden 1 saat önce her iki ilaç hızlı intravenöz infüzyonla verilir.
Glehen Orta Doz Oksaliptin Rejimi (Oksaliptin 360 mg/m ²)	2 L/m ² %5 dekstroz çözeltisine oksaliptin eklenir. 30 dakikalık HIPEC tedavisi. Çift yönlü tedavi için - intravenöz bileşen: 250 mL normal salin içeren ayrı torbalara 5-florourasil 400 mg/m ² ve lökoverin 20 mg/m ² eklenir. İntraperitoneal kemoterapiden 1 saat önce her iki ilaç hızlı intravenöz infüzyonla verilir.
Wake Forest Üniversitesi Oksaliptin Rejimi (Oksaliptin 200 mg/m ²)	3 L %5 dekstroz çözeltisine oksaliptin eklenir. İki saat HIPEC tedavisi.

İntraperitoneal kemoterapi aynı zamanda normotermik erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi (EPIC) olarak da verilebilir. EPIC ilk olarak Sugarbaker⁽⁶⁷⁾ tarafından tanımlanmıştır ve rekürrensiz süreyi uzatma amacını taşımaktadır. EPIC ile ilgili ilk çalışmalar, onkolojik sonuçlara ilişkin heterojen raporlarda yüksek morbidite oranı bildirmiş ve bu durum kullanımının azalmasına yol açmıştır^(68, 69). Son raporlar bu

kavrama karşı çıkmış ve LG-MCP⁽⁷⁰⁾ veya apendisiyel adenokarsinomu⁽⁷¹⁾ olan ve EPIC ile birlikte HIPEC uygulanan hastalar tek başına HIPEC ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında benzer morbiditenin yanı sıra genel sürvide fayda olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Fung ve ark. EPIC ile postoperatif morbiditede artış olmadan hastalıksız sürvide iyileşme sağlandığını bildirdiler⁽⁵⁰⁾.

Rekürrens Takibi ve Tedavisi

PMP yavaş progresyon gösteren bir davranışa sahiptir ve rekürrenslar, bazen ameliyattan sonra 10 yılı aşan uzun aralıklarda teşhis edilebilir. Bu nedenle takip protokolleri, diğer gastrointestinal tümörler için önerilen genellikle normal 5 yıllık protokollerden daha uzun sürer. PMI Basingstoke'un radyolojik takip deneyimi yayınlanmıştır ve ilk 6 yıl boyunca yıllık ve ardından 8, 11, 15, 20 yılda CT taramasının yapılmasını önermektedir⁽⁷²⁾.

Tam sitoreduksiyondan sonra yaklaşık %40 oranında rekürrens gelişir ve rekürrense kadar geçen ortalama süre 2 yıldır⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Genel ve hastalıksız sürvi nomogramları geliştirildi ve cinsiyet, yaş, PCI, yüksek tümör markırları ve periton hastalığının derecesi risk faktörleri arasında yer aldı⁽⁷⁶⁾. Rekürren hastalığın tedavisi zordur ve karmaşık karar verme süreçlerinin yanı sıra ileri cerrahi becerileri de gerektirir. Tekrarlanan CRS için seçilen hastalar, vakaların %59'unda tam sitoreduksiyona gider ve özellikle düşük dereceli hastalık durumunda %68 oranında 10 yıllık OS ile mükemmel uzun vadeli sonuçlar elde edilmektedir⁽⁷⁵⁾. Hastaların bir kısmı ameliyata uygun görülmemekte veya izle ve bekle stratejisiyle takip edilmekte ya da bazı hastalara palyatif sistemik kemoterapi önerilmektedir. Tümör markırları yüksek olan ve erken rekürrens gösteren hastalarda sistemik kemoterapi düşünülebilir.

Sonuçlar

Genel olarak, perfore olmayan LAMN'si olan ve intraperitoneal müsin sağ alt kadrarla sınırlı perfore LAMN'si olan hastaların prognozu mükemmeldir⁽⁵³⁾ ve eğer rezeksiyon sınırı serbestse, tek başına apendektomi ile tedavi edilebilir⁽⁶⁰⁾. Peritoneal yayılım genellikle progresif klinik seyirle ilişkilidir. Agresif davranış, periton hastalığının derecesi (düşük dereceli hastalığa karşı yüksek dereceli hastalık) ve tümörün moleküler özellikleriyle ilişkilidir. Yüksek PCI'lı hastalar dahil olmak üzere hastaların büyük çoğunluğunda tam sitoreduksiyon genellikle teknik olarak mümkündür. Tümör biyolojisi açısından, daha iyi moleküler anlayış, sonucun güvenilir şekilde tahmin edilmesine olanak sağlama ve gelecekte hedefe yönelik tedaviyi yönlendirme potansiyeline sahiptir. Tam sitoreduksiyon sonrasında hastaların önemli bir kısmında rekürrens gelişecektir ve bu gerçeklik tümör biyolojisi tarafından yönetilmektedir.

PSOGI sponsorluğunda gerçekleştirilen geniş, retrospektif, çok merkezli bir çalışmadan elde edilen sürvi sonuçları mükemmel neticeler ortaya koydu⁴⁸: ortalama sürvi 196 ay (16 yıl), ortalama progresyonsuz sürvi ise 98 ay (8 yıl) idi. 3, 5, 10 ve 15 yıllık OS sırasıyla %80, %74, %63 ve %59 idi. Hastalıksız sürvinin 5 yılda %50 ila %60 arasında olduğu rapor edilmiştir^(49, 50).

Gelecekteki Yönlendirmeler

Tam sitoreduksiyondan sonra rekürrens veya tümörün çıkarılmasından sonra progresyon durumunda, ince bağırsak tutulumunun derecesi sonraki cerrahinin başarı olasılığını etkiler. Hastalığın progresyonu, intestinal, nutrisyonel ve abdominal yetmezliğe yol açar. Bu durumlarda progresif hastalığa sahip hastaların palyasyonu ve desteği son derece zordur ve temel ölüm nedeni genellikle ince bağırsak obstrüksiyonu ve intestinal yetmezliktir. Son dönem PMP için modifiye multiviseral ince bağırsak ve abdominal duvar transplantasyonu umut verici erken sonuçlar ortaya koymuştur. On beş hasta bu cerrahi yaklaşımla tedavi edildi ve %55 düzeyinde 5 yıllık sürvi oranları, yaşam kalitesinde önemli oranda iyileşme ve parenteral beslenme desteği ihtiyacında azalma sağlandı⁽⁷⁷⁾.

Gastrointestinal kanser tedavisinde immünoterapinin rolü giderek artıyor. AMN'den kaynaklanan PMP örneklerindeki mGNAS sıklığını ve mutasyona uğramış gen ürününün (protein Gsα) mutasyona uğramış bileşenine karşı önemli oranda T hücreli proliferasyonunu göz önünde bulunduran Flatmark ve ark.⁽⁷⁸⁾, Gsα'ya karşı önceden var olan bağışıklığın, halen mevcut olmasına rağmen, immün kontrol noktası moleküllerindeki apregülasyon nedeniyle tümör büyümesini kontrol etmede yetersiz olduğunu öne sürdüler. Bu varsayım, PMP tedavisinde mGNAS'ı hedef alan peptid vaksininin rolünü araştıran bir araştırmanın başlatılması için zemin oluşturdu. Aynı Norveçli araştırma grubu, peritoneal metastazı olan apendiks ve kolorektal tümör hastalarında immünotoksin MOC31PE'nin CRS ve MMC'li HIPEC'e yardımcı rolünü araştıran bir faz II çalışması olan ImmunoPeCa çalışmasını yürütmektedir. İmmünotoksin lokal inflamasyon etkisini artırır ve bu artış kalan kanser hücreli öldürme kapasitesindeki gelişmeyle ilişkili olabilir⁽⁷⁹⁾. %78-80 oranındaki 3 yıllık sürvi oranı cesaret vericidir ve daha geniş araştırma ufuklarının önemini altını çizmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Patrick-Brown TDJH, Carr NJ, Swanson DM, Larsen S, Mohamed F, Flatmark K. Estimating the Prevalence of Pseudomyxoma Peritonei in Europe Using a Novel Statistical Method. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (1): 252-257. doi: 10.1245/s10434-020-08655-8.
- (2) Marmor S, Portschy PR, Tuttle TM, Virnig BA. The Rise in Appendiceal Cancer Incidence: 2000-2009. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015; 19 (4): 743-750. doi: 10.1007/s11605-014-2726-7.
- (3) Smeenk RM, van Velthuysen MLF, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2008; 34 (2): 196-201. doi: 10.1016/j.ejso.2007.04.002.
- (4) Murphy EMA, Farquharson SM, Moran BJ. Management of an unexpected appendiceal neoplasm. *British Journal of Surgery*. 2006; 93 (7): 783-792. doi: 10.1002/bjs.5385.
- (5) Bucher P, Mathe Z, Demirag A, Morel P. Appendix tumors in the era of laparoscopic appendectomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2004; 18 (7): 1063-1066. doi: 10.1007/s00464-003-9255-x.
- (6) Connor SJ, Ch MBB, Hanna GB, Frizelle FA, Med M, Sci FRACS. Appendiceal Tumors Retrospective Clinicopathologic Analysis of Appendiceal Tumors from 7, 970 Appendectomies.
- (7) Mällinen J, Rautio T, Grönroos J, et al. Risk of Appendiceal Neoplasm in Periappendicular Abscess in Patients Treated with Interval Appendectomy vs Follow-up with Magnetic Resonance Imaging: 1-Year Outcomes of the Peri-Appendicitis Acuta Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2019; 154 (3): 200-207. doi: 10.1001/jamasurg.2018.4373.
- (8) Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40: 14-26.
- (9) Bhagwanani A, El-Sheikha J, Shah N, Thrower A, Carr NJ, Moran BJ. The appendix “muco-coele” misnomer: radiological terminology of “likely appendix mucinous neoplasm” better reflects pathology findings. *Clin Radiol*. 2023; 78 (3): 234-238. doi: 10.1016/j.crad.2022.10.005.
- (10) Werth K. Klinische und anatomische Untersuchungen zur Lehre von den Bauchgeschwülsten und der Laparotomie. *Arch Gynecol Obstet*. 1884; 84: 100-118.
- (11) Frankel E. Uher das sogenaute pseudomyxoma peritonei. *Med Wochenschr*. 1901; 48: 965-970.
- (12) Sugarbaker PH. Peritonectomy Procedures. Vol 221.; 1995.
- (13) Sugarbaker PH, Zhu BW, Sese GB, Shmookler B. Peritoneal Carcinomatosis from Appendiceal Cancer: Results in 69 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy.; 1993.
- (14) Sugarbaker PH, Kern K, Lack E, Lack KK. Malignant Pseudomyxoma Peritonei of Colonic Origin Natural History and Presentation of a Curative Approach to Treatment.
- (15) Misdraji J, Young RH. Primary epithelial neoplasms and other epithelial lesions of the appendix (excluding carcinoid tumors). *Semin Diagn Pathol*. 2004; 21: 120-133.
- (16) Rufián-Andujar B, Valenzuela-Molina F, Rufián-Peña S, et al. From the Ronnett to the PSOGI Classification System for Pseudomyxoma Peritonei: A Validation Study. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (5): 2819-2827. doi:10.1245/s10434-020-09560-w.
- (17) Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, Hahn HP, Odze RD, Misdraji J. Prognostic Significance of Localized Extra-Appendiceal Mucin Deposition in Appendiceal Mucinous Neoplasms.; 2009.
- (18) Singhal S, Giner-Segura F, Barnes TG, Hompes R, Guy R, Wang LM. The value of grading dysplasia in appendiceal mucinous neoplasm in the absence of pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2018; 73 (2): 351-354. doi: 10.1111/his.13518.
- (19) O’Connell JT, Hacker CM, Barsky SH. MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. *Modern Pathology*. 2002; 15 (9): 958-972. doi: 10.1097/01.MP.0000026617.52466.9F.

- (20) *Pseudomyxoma Peritonei A Cancer Whose Biology Is Characterized by a Redistribution Phenomenon.*
- (21) Shariff US, Chandrakumaran K, Dayal S, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Mode of presentation in 1070 patients with perforated epithelial appendiceal tumors, predominantly with pseudomyxoma peritonei. *Dis Colon Rectum*. Published online 2020; 1257-1264. doi: 10.1097/DCR.0000000000001682.
- (22) Esquivel J, Sugarbaker PH, Sugarbaker MPH. Clinical Presentation of the Pseudomyxoma Peritonei Syndrome. Vol 87.; 2000. www.bjs.co.uk.
- (23) Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol*. 2006; 7: 69-76. <http://oncology.thelancet.com>.
- (24) Murage NW, Ahmed NM, Underwood TJ, Walters ZS, Breininger SP. The genetic profile and molecular subtypes of human pseudomyxoma peritonei and appendiceal mucinous neoplasms: a systematic review. *Cancer and Metastasis Reviews*. Published online March 1, 2023. doi: 10.1007/s10555-023-10088-0.
- (25) Nummela P, Saarinen L, Thiel A, et al. Genomic profile of pseudomyxoma peritonei analyzed using next-generation sequencing and immunohistochemistry. *Int J Cancer*. 2015; 136 (5): E282-E289. doi: 10.1002/ijc.29245.
- (26) Stein A, Strong E, Clark Gamblin T, et al. Molecular and Genetic Markers in Appendiceal Mucinous Tumors: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27 (1): 85-97. doi: 10.1245/s10434-019-07879-7.
- (27) Lund-Andersen C, Torgunrud A, Fleten KG, Flatmark K. Omics analyses in peritoneal metastasis-utility in the management of peritoneal metastases from colorectal cancer and pseudomyxoma peritonei: A narrative review. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12: S191-S203. doi: 10.21037/JGO-20-136.
- (28) Davison JM, Choudry HA, Pingpank JF, et al. Clinicopathologic and molecular analysis of disseminated appendiceal mucinous neoplasms: Identification of factors predicting survival and proposed criteria for a three-tiered assessment of tumor grade. *Modern Pathology*. 2014; 27 (11): 1521-1539. doi: 10.1038/modpathol.2014.37.
- (29) Pietrantonio F, Perrone F, Mennitto A, et al. Toward the molecular dissection of peritoneal pseudomyxoma. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (11): 2097-2103. doi: 10.1093/annonc/mdw314.
- (30) Singhi AD, Davison JM, Choudry HA, et al. GNAS is frequently mutated in both low-grade and high-grade disseminated appendiceal mucinous neoplasms but does not affect survival. *Hum Pathol*. 2014; 45 (8): 1737-1743. doi: 10.1016/j.humpath.2014.04.018.
- (31) Pietrantonio F, Berenato R, Maggi C, et al. GNAS mutations as prognostic biomarker in patients with relapsed peritoneal pseudomyxoma receiving metronomic capecitabine and bevacizumab: A clinical and translational study. *J Transl Med*. 2016; 14 (1). doi: 10.1186/s12967-016-0877-x.
- (32) Shetty S, Thomas P, Ramanan B, Sharma P, Govindarajan V, Loggie B. Kras mutations and p53 overexpression in pseudomyxoma peritonei: Association with phenotype and prognosis. *Journal of Surgical Research*. 2013; 180 (1): 97-103. doi: 10.1016/j.jss.2012.10.053.
- (33) Davison JM, Hartman DA, Singhi AD, et al. Loss of SMAD4 Protein Expression Is Associated With High Tumor Grade and Poor Prognosis in Disseminated Appendiceal Mucinous Neoplasms.; 2014. www.ajsp.com.
- (34) Liu X, Mody K, De Abreu FB, et al. Molecular profiling of appendiceal epithelial tumors using massively parallel sequencing to identify somatic mutations. *Clin Chem*. 2014; 60 (7): 1004-1011. doi: 10.1373/clinchem.2014.225565.
- (35) Pengelly RJ, Rowaiye B, Pickard K, et al. Analysis of Mutation and Loss of Heterozygosity by Whole-Exome Sequencing Yields Insights into Pseudomyxoma Peritonei. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2018; 20 (5): 635-642. doi: 10.1016/j.jmoldx.2018.05.002.
- (36) Levine EA, Votanopoulos KI, Qasem SA, et al. Prognostic Molecular Subtypes of Low-Grade Cancer of the Appendix. In: *Journal of the American College of Surgeons*. Vol 222. Elsevier Inc.; 2016: 493-503. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.012.
- (37) Su J, Jin G, Votanopoulos KI, et al. Prognostic Molecular Classification of Appendiceal Mucinous Neoplasms Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Che-

- motherapy. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27 (5): 1439-1447. doi: 10.1245/s10434-020-08210-5.
- (38) Moaven O, Su J, Jin G, et al. Clinical Implications of Genetic Signatures in Appendiceal Cancer Patients with Incomplete Cytoreduction/HIPEC. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27 (13): 5016-5023. doi: 10.1245/s10434-020-08841-8.
- (39) Coakley F, Choi P, Gougoutas C, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology.* 2002; 223: 495-499.
- (40) Low R, Barone R, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 1708-1715.
- (41) van 't Sant I, Engbersen MP, Bhairosing PA, et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020; 30 (6): 3101-3112. doi: 10.1007/s00330-019-06524-x.
- (42) Chua TC, Al-Zahrani A, Saxena A, et al. Determining the association between preoperative computed tomography findings and postoperative outcomes after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18 (6): 1582-1589. doi: 10.1245/s10434-010-1492-3.
- (43) Chandramohan A, Thrower A, Smith SA, Shah N, Moran B. "PAUSE": a method for communicating radiological extent of peritoneal malignancy. *Clin Radiol.* 2017; 72 (11): 972-980. doi: 10.1016/j.crad.2017.07.005.
- (44) Taflampas P, Dayal S, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: Analysis of 519 patients. *European Journal of Surgical Oncology.* 2014; 40 (5): 515-520. doi: 10.1016/j.ejso.2013.12.021.
- (45) Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S, et al. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Colorectal Disease.* 2005; 7 (4): 382-386. doi: 10.1111/j.1463-1318.2005.00773.x.
- (46) Di Fabio F, Aston W, Mohamed F, Chandrakumaran K, Cecil T, Moran B. Elevated tumour markers are normalized in most patients with pseudomyxoma peritonei 7 days after complete tumour removal. *Colorectal Disease.* 2015; 17 (8): 698-703. doi: 10.1111/codi.12924.
- (47) Van Ruth S, Hart AAM, Bonfrer JMG, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 measurements in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9 (10): 961-967. doi: 10.1245/ASO.2002.04.020.
- (48) Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2012; 30 (20): 2449-2456. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166.
- (49) Kuijpers AMJ, Mirck B, Aalbers AGJ, et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: Nationwide long-term outcome following the dutch protocol. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20 (13): 4224-4230. doi: 10.1245/s10434-013-3145-9.
- (50) Fung X, Li IC, Chandrakumaran K, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) following cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in 632 patients with pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: A single institution experience. *European Journal of Surgical Oncology.* Published online 2022. doi: 10.1016/j.ejso.2022.02.002.
- (51) Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G, Youssef H, Moran BJ, Moran Prospective BJ. Prospective Longitudinal Study of Quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol.* 2010; (12): 1156. doi: 10.1016/j.ejso.2010.09.004i.
- (52) Gough DB, Ch M, Donohue JH, et al. Pseudomyxoma Peritonei Long-Term Patient Survival with an Aggressive Regional Approach. Vol 219.; 1994.
- (53) Misdrapi J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal Mucinous Neo-

- plasmas A Clinicopathologic Analysis of 107 Cases.; 2003.
- (54) Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: An analysis of surgical therapy. *Ann Surg.* 2005; 241 (2): 300-308. doi: 10.1097/01.sla.0000152015.76731.1f.
 - (55) Sakata S, Tan TG, Kostadinov D, et al. Patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal malignancy of appendiceal origin should be consented for umbilical excision as 30% have umbilical infiltration. *Colorectal Disease.* 2021; 23 (5): 1153-1157. doi: 10.1111/codi.15571.
 - (56) Khan S, Doan NH, Hosseini M, et al. Is Routine Omentectomy a Necessary Component of Cytoreductive Surgery and HIPEC? *Ann Surg Oncol.* 2023; 30 (2): 768-773. doi: 10.1245/s10434-022-12714-7.
 - (57) Mehta AM, Bignell MB, Alves S, et al. Risk of ovarian involvement in advanced colorectal or appendiceal tumors involving the peritoneum. *Dis Colon Rectum.* 2017; 60 (7): 691-696. doi: 10.1097/DCR.0000000000000791.
 - (58) Tzivanakis A, Dayal SP, Arnold SJ, et al. Biological mesh is a safe and effective method of abdominal Wall reconstruction in cytoreductive surgery for peritoneal malignancy. *BJS Open.* 2018; 2 (6): 464-469. doi: 10.1002/bjs.5.93.
 - (59) Swain DR, Yates AL, Mohamed F, et al. Do patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal malignancy need parenteral nutrition? Published online 2018. doi: 10.1515/pap-2018-0123.
 - (60) Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *European Journal of Surgical Oncology.* 2021; 47 (1): 11-35. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.012.
 - (61) Jacquet, P, Sugarbaker P. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359-374.
 - (62) Dayal S, Taflampas P, Riss S, et al. Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei is optimal but maximal tumor debulking may be beneficial in patients in whom complete tumor removal cannot be achieved. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56 (12): 1366-1372. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182a62b0d.
 - (63) tzivanakis obstruction free survival.
 - (64) Klaver YLB, Hendriks T, Lomme RMLM, Rutten HJT, Bleichrodt RP, De Hingh IHJT. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: An experimental study. *Ann Surg.* 2011; 254 (1): 125-130. doi:10.1097/SLA.0b013e3182197102.
 - (65) Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei after Cytoreductive Surgery. *JAMA Surg.* 2021; 156 (3). doi: 10.1001/jamasurg.2020.6363.
 - (66) Levine EA, Votanopoulos KI, Shen P, et al. A Multicenter Randomized Trial to Evaluate Hematologic Toxicities after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin or Mitomycin in Patients with Appendiceal Tumors. *J Am Coll Surg.* 2018; 226 (4): 434-443. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.027.
 - (67) Sugarbaker PH, Graves T, Debruijn EA, et al. Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy as an Adjuvant Therapy to Surgery for Peritoneal Carcinomatosis from Gastrointestinal Cancer: Pharmacological Studies. <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/50/18/5790/2441271/cr0500185790.pdf>
 - (68) McConnell YJ, MacK LA, Francis WP, Ho T, Temple WJ. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: Differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy. *J Surg Oncol.* 2013; 107 (6): 591-596. doi: 10.1002/jso.23276.
 - (69) Tan GHC, Ong WS, Chia CS, Tham CK, Soo KC, Teo MCC. Does early post-operative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) make a difference? *International Journal of Hyperthermia.* 2016; 32 (3): 281-288. doi: 10.3109/02656736.2015.1135485.
 - (70) Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Traiki TB, Morris DL. Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms with Pseudomyxoma Peritonei: Is it Beneficial? *Ann Surg Oncol.* 2017; 24 (1): 176-183. doi: 10.1245/s10434-016-5529-0.

- (71) Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Soudy H, Alzahrani AM, Morris DL. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy is associated with survival benefit for appendiceal adenocarcinoma with peritoneal dissemination. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017; 43 (12): 2292-2298. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.002.
- (72) Govaerts K, Chandrakumaran K, Carr NJ, et al. Single centre guidelines for radiological follow-up based on 775 patients treated by cytoreductive surgery and HIPEC for appendiceal pseudomyxoma peritonei. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018; 44 (9): 1371-1377. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.023.
- (73) Mercier F, Dagbert F, Pocard M, et al. Recurrence of pseudomyxoma peritonei after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *BJS Open*. 2019; 3 (2): 195-202. doi: 10.1002/bjs5.97.
- (74) Lord AC, Shihab O, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Recurrence and outcome after complete tumour removal and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 512 patients with pseudomyxoma peritonei from perforated appendiceal mucinous tumours. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015; 41 (3): 396-399. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.476.
- (75) Ahmadi N, Kostadinov D, Sakata S, et al. Managing Recurrent Pseudomyxoma Peritonei in 430 Patients After Complete Cytoreduction and HIPEC: A Dilemma for Patients and Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (12): 7809-7820. doi: 10.1245/s10434-021-10093-z.
- (76) Chandrakumaran K, Carr NJ, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Development and Validation of Nomograms to Predict Survival in Patients Undergoing Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin. *JAMA Surg*. Published online March 15, 2023. doi: 10.1001/jamasurg.2023.0112.
- (77) Reddy S, Punjala SR, Allan P, et al. First Report With Medium-term Follow-up of Intestinal Transplantation for Advanced and Recurrent Nonresectable Pseudomyxoma Peritonei. *Ann Surg*. 2023; 277 (5): 835-840. doi: 10.1097/SLA.0000000000005769.
- (78) Flatmark K, Torgunrud A, Fleten KG, et al. Peptide vaccine targeting mutated GNAS: A potential novel treatment for pseudomyxoma peritonei. *J Immunother Cancer*. 2021; 9 (10). doi: 10.1136/jitc-2021-003109.
- (79) Billmann Thorgersen E, Asvall J, Storhaug Frøysnes I, et al. Increased Local Inflammatory Response to MOC31PE Immunotoxin After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. doi: 10.1245/s10434.
- (80) Frøysnes IS, Andersson Y, Larsen SG, et al. ImmuPeCa trial: Long-term outcome following intraperitoneal MOC31PE immunotoxin treatment in colorectal peritoneal metastasis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021; 47 (1): 134-138. doi: 10.1016/j.ejso.2019.04.014.



PSEUDOMYXOMA PERITONEI

Dr. Niccolo Ettore Allievi⁽¹⁾ Dr. Faheez Mohamed⁽¹⁾

(1) Peritoneal Malignancy Institute, Basingstoke and North Hampshire Hospital NHS Foundation Trust

Abstract:

Pseudomyxoma peritonei is a rare syndrome characterised by intraperitoneal accumulation of mucus and neoplastic cells from a mucinous neoplasm. The term pseudomyxoma peritonei was first used by Werth10 in 1884 to describe mucinous ascites deriving from an ovarian neoplasm, while Frankel was the first to use the term in association with a perforated appendiceal tumour. Mucinous ascites, peritoneal implants of disease, omental cake and ovarian involvement in women are characteristic features of the syndrome. The origin of mucin is most commonly a perforated appendiceal mucinous neoplasm, although PMP may originate from neoplasms of the ovary, pancreas, colon/rectum and urachus. Peritoneal disease from AMN is classified as four groups are: acellular mucin, low grade mucinous carcinoma peritonei and high grade mucinous carcinoma peritonei with or without signet ring cells. Clinical features of PMP are related to the progressive accumulation of mucinous ascites and peritoneal implants. The signs and symptoms of the disease are subtle and the initial clinical course is generally indolent; the diagnosis is often incidental at cross-sectional imaging or during surgery for a different pathology. Patients may present with increasing abdominal girth, an ovarian mass, a mucin-filled inguinal hernia or with perforated appendiceal neoplasm. Abdominal CT scan is the most commonly used diagnostic imaging technique in the pre-operative evaluation of PMP. However there is growing interest in the use of diffusion-weighted MRI, which has been shown to have high sensitivity and specificity in detection of especially mucinous peritoneal metastases from gastrointestinal cancers. MRI has a higher accuracy in estimating PCI and identifying small bowel and mesenteric sites of disease. PMI Basingstoke has developed the PAUSE system43 to score and communicate radiological findings in the context of the multi-disciplinary team meetings, with the intent of guiding treatment indication and focus on potential critical surgical steps. Surgical treatment of PMP has shown good oncologic results and improvement in quality of life indicators. Sugarbaker developed and implemented a novel surgical approach with curative intent, known as cytoreductive surgery, which aims to completely remove all macroscopic disease. The cytoreductive phase is followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy which aim is destroying remaining microscopic disease. In the UK, two accredited centres, namely PMI Basingstoke and The Christie Hospital Manchester, are commissioned by the National Health Service to treat patients with PMP from AMN. This has resulted in minimisation of postoperative complication and significant improvement in outcomes, as a result of centralised surgical expertise, careful patient selection and optimised peri-operative care.

When the treatment of this rare disease is performed in experienced centers, survival of 10-20 years can be achieved.

Introduction And Historical Background

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a rare syndrome characterised by intraperitoneal accumulation of mucus and neoplastic cells from a mucinous neoplasm. Mu-

cinous ascites, peritoneal implants of disease, omental cake and ovarian involvement in women are characteristic features of the syndrome. The origin of mucin is most commonly a perforated appendiceal mucinous

neoplasm (AMN), although PMP may originate from neoplasms of the ovary, pancreas, colon/rectum and urachus. In Europe, the incidence of PMP from AMN is around 3.2 per million per year, with a prevalence of 22 per million⁽¹⁾. Appendiceal neoplasms are believed to account for 0.4–1% of all gastrointestinal malignancies and approximately one in four are malignant^(2–4). The initial presentation of appendiceal neoplasms is variable and ranges from an acute presentation with acute appendicitis due to luminal obstruction to the incidental radiological or histological diagnosis of appendix neoplasm or PMP. A small proportion of appendectomy specimens, ranging between 0.7 and 1.7% in large series, contains appendix neoplasms^(4,6), although this figure may be as high as 20% among patients presenting with a peri-appendiceal abscess⁽⁷⁾. AMNs are often described with the term appendiceal mucocoele, first described by Rokitasky in 1842 as a thin-walled mucin-filled appendix, and referring to an overdistended appendix irrespective of the etiology. While appendiceal distension caused by benign pathology, such as the presence of a faecalith, might be described by the term retention cyst, the term mucocoele applied to AMNs is considered obsolete and should be abandoned^(8,9). The term pseudomyxoma peritonei was first used by Werth⁽¹⁰⁾ in 1884 to describe mucinous ascites deriving from an ovarian neoplasm, while Frankel⁽¹¹⁾ was the first to use the term in association with a perforated appendiceal tumour. Although the description of PMP as a clinical entity and its possible origin from the appendix was recognised and largely described during the early period of the last century, the development and implementation of standardised treatment⁽¹²⁾ for PMP was described by Sugarbaker^(13,14).

Effective collaboration in the context of a multidisciplinary team including anaesthetists, intensive care specialists, radiologists, haematologists and nutritionists is essential for complex decision-making and optimisation of outcomes. In the UK, two accredited centres, namely PMI Basingstoke and The Christie Hospital Manchester, are commissioned by the National Health Service to treat patients with PMP from AMN. This has resulted in minimisation of postoperative complication and significant improvement in outcomes, as a result of centralised surgical expertise, careful patient selection and optimised peri-operative care.

Histologic Classification

Various classification of appendiceal neoplasms exists. The most comprehensive was proposed by Misdraji and Young in 2004⁽¹⁵⁾. In 2016 a modified Delphi process was undertaken by the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) and resulted in the

consensus definition of terminology for the classification system of mucinous neoplasm of the appendix⁽⁸⁾. The PSOGI classification incorporated the Misdraji and Young classification and offered a new unified perspective on the classification of the primary neoplasm and the associated peritoneal disease. It has been recently validated⁽¹⁶⁾ and has created the basis for the renewed WHO classification in 2019. Primary AMNs are divided into four groups: low grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN), high grade appendiceal mucinous neoplasm (HAMN), mucinous adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma with signet ring cells. The main distinctive characteristics of AMN are type of invasion, i.e. ‘pushing’ versus ‘infiltrative’, the cytology grade and the presence of signet ring cells. LAMN and HAMN both show pushing invasion, but the latter demonstrate high grade cytologic atypia, while the main feature of adenocarcinoma is infiltrative invasion⁽⁸⁾. HAMN shows unique non-infiltrative invasion but significant cellular atypia and was previously classified either as LAMN or adenocarcinoma; it is now staged by the AJCC as adenocarcinoma (pT1 or pT2), while LAMN is staged as pTis. HAMN is likely to have an intermediate risk of progressing to PMP, with a different behaviour as compared to its more benign and malignant counterparts, respectively LAMN and adenocarcinoma^(17,18).

Peritoneal disease from AMN is classified depending on the presence of epithelial cells within the peritoneal disease, their atypical cytologic appearance, the invasion subtype and the presence of signet ring cells. The resulting four groups are: acellular mucin, low grade mucinous carcinoma peritonei (LG-MCP) and high grade mucinous carcinoma peritonei (HG-MCP) with or without signet ring cells. A small proportion of patients (4.4%) present with discordant histology between the primary AMN and the PMP and overall survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is determined by grade of peritoneal disease rather than primary. In general, the presence of acellular mucin and LG-MCP is referred to as ‘low-grade disease’, while ‘high grade disease’ commonly refers to HG-MCP with or without signet ring cells.

Pathophysiology And Clinical Aspects Of Pseudomyxoma Peritonei

PMP represents a spectrum of disease driven by the histologic characteristic of the primary AMN, the grading of peritoneal disease, the extent of peritoneal involvement and ultimately by the biologic features of the tumour. While low-grade appendiceal mucinous neoplasms (LAMN) and low-grade mucinous carcinoma pe-

ritonei (LG-MCP, see Histologic classification) present with a 'borderline malignant' behaviour, high-grade disease shows more aggressive characteristics, including metastatic potential⁸. Nonetheless, certain subgroups of patients with histologic diagnosis of low-grade disease develop early recurrence with clinically aggressive disease, which is often not amenable to surgical treatment.

Tumour cells originating from perforated AMN invade the peritoneal cavity in the form of mucinous deposits, with or without epithelial cells. Mucins, or MUC glycoproteins, contribute to the characteristic distribution within the peritoneal cavity and production of MUC2 is a molecular marker of PMP from AMN¹⁹. Certain abdominal regions are more prone to accumulation of mucin and cancer cells and this is related to the redistribution phenomenon⁽²⁰⁾. In normal circumstances, peritoneal fluid circulates clockwise via the right paracolic gutter to the right subdiaphragmatic space, following changes in intra-abdominal pressure created by the rhythmic motion of the diaphragms during ventilation. Tumour deposits tend to aggregate in sites of peritoneal fluid absorption, such as the greater omentum, lesser omentum and the diaphragmatic surfaces, and in dependent zones, namely the right paracolic gutter and the pelvis. Motile surfaces, such as the small bowel, are initially spared from disease deposits.

Clinical features of PMP are related to the progressive accumulation of mucinous ascites and peritoneal implants. The signs and symptoms of the disease are subtle and the initial clinical course is generally indolent; the diagnosis is often incidental at cross-sectional imaging or during surgery for a different pathology⁽²¹⁾. Patients may present with increasing abdominal girth, an ovarian mass, a mucin-filled inguinal hernia or with appendicitis, which likely represents local inflammation in the context of a perforated appendiceal neoplasm^(22, 23). PMP from low-grade disease has a progressive malignant behaviour and the accumulation of disease within the peritoneal cavity causes abdominal distension, intestinal obstruction and malabsorption leading to malnutrition. High-grade disease is characterised by similar intra-abdominal features, although prognosis is dictated by the risk of distant metastases.

Genetics

The search for biomarkers of PMP with the use of genomics and transcriptomics methods is an evolving field, which may provide insight for better treatment selection and decision making. In general, among patients with AMN the most frequently identified gene mutations are within the GNAS gene (mGNAS, in around

70% of patients) and the KRAS gene (mKRAS, in 57% of cases), with co-existence of mutations ranging between 13 and 100%⁽²⁴⁾. While mGNAS and mKRAS are classically associated with low-grade disease, high-grade appendiceal neoplasms have a decreased rate of mKRAS and mGNAS but a higher frequency of mutated p53⁽²⁵⁻²⁷⁾. The finding that high-grade MCP shows a decreased incidence of mKRAS and mGNAS, with wild-type genes found in a large proportion of high grade MCP with SRC, suggests that these mutations may represent an initiation element rather than a driver of aggressive disease⁽²⁸⁾.

The mutational profile is likely to influence survival outcomes. A recent study reported the results of a small next-generation sequencing (NGS) panel to analyse 40 PMP specimen and found a significant association between mKRAS and worse survival⁽²⁹⁾. With regards to GNAS, Singhi et al. reported no influence of mGNAS in survival⁽³⁰⁾, while Pietrantonio et al.⁽³¹⁾ reported a decreased progression-free survival for patients with mGNAS within a cohort of recurrent PMP. Mutation of p53 is associated with poorer prognosis^(25, 32) and might therefore be seen as a strong marker of biologic aggressiveness.

Other less common mutations observed in AMNs are ERBB2, SMAD4, APC, carbonic anhydrase II (CA II), RNF43, ATM, CTNNB1 and AKT1^(24, 26, 27). SMAD4 is tumour-suppression gene and in a case series including 109 patients, loss of SMAD 4 was invariably associated with high-grade disease, more aggressive disease and LOH in chromosome 18q⁽³³⁾. A mutation of APC was found in 33% of LAMNs⁽²⁶⁾ and represents the main genetic hallmark for precursor of colorectal cancer, which might explain the existence of synchronous colonic neoplasms in patients with LAMNs⁽³⁴⁾. A recent study by Pengelly et al.⁽³⁵⁾ used whole exome sequencing (WES) and found that loss of heterozygosity might be a characteristic driver of disease in LAMN. Furthermore, this study found that a mutation of RNF43 might be implicated in the progression of PMP.

Levine et al.⁽³⁶⁾ identified a prognostic genetic signature for patients with LG-MCP and stratified patients into good and poor prognostic groups based on a 139-gene cassette. A pivotal role is played by the proto-oncogene MET. Furthermore, recurrent mutations in prominent markers of cancer stem cells, namely CD24 and CD133, suggests that the unfavourable prognosis group is associated with a stem-cell like phenotype. Three subtypes were identified (i. e. the immune-enriched, oncogene-enriched and mixed subtypes) based on gene

expression patterns⁽³⁷⁾. Patients in the oncogene-enriched subtype showed overexpression of cancer-progressing genes, such as ERBB2, SLC44A4 and EPCAM; the immune-enriched subtype over-expressed genes involved in immune regulation, e. g. IL23A, TRA and CD37, while the mixed subtypes is characterised by presence of both mutation profiles. The classification has prognostic significance, with the oncogene-enriched subtype carrying a lower OS (mean OS 1. 4 years) when compared with immune rich (mean OS 7. 7 years) and mixed (3. 6 years) subtypes^(37, 38).

Diagnosis And Pre-Operative Assessment

Imaging

Abdominal CT scan is the most commonly used diagnostic imaging technique in the pre-operative evaluation of PMP. The optimal CT protocol should include intravenous and oral contrast administration, as this allows adequate assessment of small bowel and mesenteric disease, which represent the main limitation for complete cytoreduction. Although the sensitivity in the detection of peritoneal deposits <1cm remains low (25-50%) when compared with surgical exploration⁽³⁹⁾, CT scan is a useful initial diagnostic test for patients being considered for CRS and HIPEC. MRI has a better overall accuracy, with sensitivity for detecting lesions <1cm of 85-90%⁽⁴⁰⁾. There is growing interest in the use of diffusion-weighted MRI, which has been shown to have high sensitivity and specificity in detection of peritoneal metastases from gastrointestinal cancers⁽⁴¹⁾.

At CT scan, PMP appears as intraperitoneal low density mucinous material. The accumulation of mucin causes scalloping of the liver and spleen in the upper quadrants and this is considered a radiologic hallmark of PMP. Low-grade disease commonly leads to mass effect on the small bowel and its mesentery, which is often not directly infiltrated, and the small bowel is often pushed towards one of the abdominal quadrants in a process known as compartmentalisation. Involvement of the small bowel and its mesentery appears like fragmented intestinal loops surrounded by low density mucin. Primary AMNs appear on CT as a distended appendix with low-density content with or without a rim of calcification. Although differentiation between low- and high-grade PMP at conventional imaging is difficult, some features, such as the presence of solid soft tissue density lesions between low-density lesions, the presence of lymphadenopathy or distant metastases, suggest high-grade disease.

CT scan is known to underestimate PCI when compared with surgical findings⁽⁴⁰⁾ and the accuracy of CT scan for detecting disease on the small bowel is low at

21-25%(42). MRI has a higher accuracy in estimating PCI and identifying small bowel and mesenteric sites of disease⁽⁴⁰⁾.

PMI Basingstoke has developed the PAUSE system⁽⁴³⁾ to score and communicate radiological findings in the context of the multi-disciplinary team meetings, with the intent of guiding treatment indication and focus on potential critical surgical steps:

- P: primary tumour and PCI estimated by imaging
- A: ascites and abdominal wall involvement
- U: unfavourable sites of involvement
- S: Small bowel and mesenteric disease
- E: Extra-peritoneal metastases

Tumour Markers

The routine testing of tumour markers, namely CEA, CA125 and CA 19. 9, has a role both in the pre-operative and in the follow-up setting. Patients with low-grade disease in which none of the markers are elevated (25% of patients) carry a better overall and disease-free survival⁽⁴⁴⁾ following complete cytoreduction. The presence of one or more raised marker was increasingly associated with worse outcomes, including early recurrence⁽⁴⁵⁾ possibly reflecting more aggressive biologic behaviour. All markers show a tendency towards reduction at 7 days post complete cytoreduction⁽⁴⁶⁾ and patients with a normalised CA19. 9 after CRS have a risk of recurrence of 6%, as opposed to 53% in case of non-normalisation⁽⁴⁷⁾. Elevated CEA was associated with a recurrence risk of 50%, compared with 5% in patients with a normal CEA level⁽⁴⁵⁾.

Treatment

Although the indolent nature of PMP and its borderline malignant behaviour might be suited to a non-operative approach, surgical treatment of PMP has shown good oncologic results⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ and improvement in quality of life indicators⁽⁵¹⁾.

Cytoreductive Surgery

Historically, surgical management of PMP consisted of serial maximal debulking and drainage of mucinous ascites with palliative intent, with little impact on long-term survival. Recurrence with this approach was common and prompted further - often challenging - debulking procedures. Gough et al.⁽⁵²⁾ reported a 10-year overall survival of 32% in patients treated with serial debulking and selective intraperitoneal radiotherapy or chemotherapy. Subsequent reports showed similar outcomes after repeated debulking procedures and intraperitoneal chemotherapy⁽⁵³⁾ and serial debulking,

systemic chemotherapy and/or delayed intraperitoneal chemotherapy⁽⁵⁴⁾.

Sugarbaker developed and implemented a novel surgical approach with curative intent, known as cytoreductive surgery (CRS)⁽¹²⁾, which aims to completely remove all macroscopic disease. CRS includes excision of the primary tumour, peritonectomy procedures to excise the involved peritoneum and may involve resection of involved organs. A complete cytoreduction in PMP routinely involves omphalectomy, given the risk of involvement of the umbilicus in 30% of cases⁽⁵⁵⁾ and radical omentectomy, as the risk of occult metastases is high at 30%⁽⁵⁶⁾. Similarly, a bilateral salpingo-oophorectomy is often performed in the presence of peritoneal disease, as the risk of microscopic involvement if both ovaries are macroscopically normal is 17%⁽⁵⁷⁾. Abdominal wall excision might be required to achieve complete cytoreduction and reconstruction with biological mesh is associated with excellent results⁽⁵⁸⁾. Nutritional support is key for the successful surgical management of patients with PMP from AMN, who are often malnourished and face metabolic challenges during and after complex surgery⁽⁵⁹⁾.

A completeness of cytoreduction score of 0-1 (42, 60-61) is considered as complete cytoreduction in PMP from AMN. However, this is not feasible in around 20% of cases and a palliative debulking approach is

undertaken. Maximal tumour debulking (MTD), which generally involves radical omentectomy, subtotal colectomy and end ileostomy, results in satisfactory 3-year survival at 50%⁽⁶²⁾ and is beneficial in terms of obstruction-free survival⁽⁶³⁾.

Intraperitoneal Chemotherapy

The cytoreductive phase is followed by infusion of heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). The aim of intraperitoneal chemotherapy administration is to address remaining microscopic disease to a depth of 1 mm by giving a regional high intensity dose of chemotherapy. There is pre-clinical evidence that HIPEC following CRS in mucinous carcinoma peritonei is beneficial⁽⁶⁴⁾. A recent propensity-score matched analysis showed that CRS followed by HIPEC resulted in higher survival than CRS alone (adjusted HR, 0.65; 95% CI, 0.50-0.83; $p < 0.001$). Furthermore, the use of HIPEC was not associated with a significant excess of mortality or morbidity⁽⁶⁵⁾. The optimal HIPEC regimen for intraperitoneal chemotherapy in PMP from AMN has not been established and a number of regimens are currently used (*see Table 1*). Levine et al.⁽⁶⁶⁾, in the only randomised trial available regarding HIPEC regimens in PMP from AMN, reported similar survival outcomes and comparable complication rates with 40mg MMC versus 200 mg/m² oxaliplatin for 120 minutes.

Table 1. HIPEC regimens in PMP from AMN. Adapted from Govaerts et al.⁽⁶⁰⁾

Regimen	Chemotherapeutic agents and posology
Mitomycin C-based regimens	
<i>Dutch High Dose Mitomycin C regimen</i> (MMC 35mg/m ²)	Divide dose of MMC into 3 fractions: after diluting 35 mg/m ² of MMC in 3L of 1.5% dextrose peritoneal dialysis solution, 50% of the dose (17.5 mg/m ²) is given at the start, 25% (8.8 mg/m ²) at 30 minutes and further 25% at 60 minutes. Total duration: 90 minutes.
<i>PMI Basingstoke regimen</i> (MMC 10 mg/m ²)	MMC 10 mg/m ² is diluted in 1000 ml of sodium chloride 0.9% during 60 min perfusion at 42 °C.
<i>Sugarbaker Regimen</i> (MMC 15 mg/m ² Doxorubicin 15 mg/m ²)	MMC and doxorubicin are added to the same 2L 1.5% dextrose peritoneal dialysis solution. For bi-directional therapy - intravenous component: 5-FU (400 mg/m ²) and leucovorin (20 mg/m ²) are diluted in separate bags of 250 mL normal saline and the infusions are all started simultaneously.
<i>American Society of Peritoneal Surface Malignancy Low Dose Mitomycin C Regimen</i> (MMC 40 mg/3 L)	Concentration-based regimen: MMC 40 mg/3 L is used for 90-min HIPEC treatment; initially, MMC 30 mg/3L is added to 3L 1.5% dextrose peritoneal dialysis solution and perfused for 60 minutes, when additional 10 mg are added.
<i>French Intergroup Regimen</i> (MMC, cisplatin 25 mg/m ²)	Divide dose of MMC and cisplatin into 3 fractions, given over a period of 90 min at a temperature of 41 ° (50% dose at time zero, 25% at 30 minutes and 25% at 60 minutes. Open or closed technique, depending on the centre's experience (expert agreement).
Oxaliplatin-based regimens	
<i>Elias High Dose Oxaliplatin Regimen</i> (Oxaliplatin 460 mg/m ²)	Add oxaliplatin to 2 L/m ² 5% dextrose solution. 30-minute HIPEC treatment. For bi-directional therapy - intravenous component: Add 5-fluorouracil 400 mg/m ² and leucovorin 20 mg/m ² to separate bags of 250 mL normal saline. Begin rapid intravenous infusion of both drugs 1 h before intraperitoneal chemotherapy.
<i>Glehen Medium Dose Oxaliplatin Regimen</i> (Oxaliplatin 360 mg/m ²)	Add oxaliplatin to 2 L/m ² 5% dextrose solution. 30-minute HIPEC treatment. For bi-directional therapy - intravenous component: Add 5-fluorouracil 400 mg/m ² and leucovorin 20 mg/m ² to separate bags of 250 mL normal saline. Begin rapid intravenous infusion of both drugs 1 h before intraperitoneal chemotherapy.
<i>Wake Forest University Oxaliplatin Regimen</i> (Oxaliplatin 200 mg/m ²)	Add oxaliplatin to 3 L 5% dextrose solution. Two-hour HIPEC treatment.

Intraperitoneal chemotherapy can also be delivered as normothermic early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC). EPIC was initially described by Sugarbaker⁽⁶⁷⁾ and has the aim of prolonging the recurrence-free period. Initial studies on EPIC reported a high morbidity rate with heterogeneous reports on oncologic outcomes and this has led to a decline in its use^(68, 69). Recent reports have challenged this concept, showing a benefit in overall survival with similar morbidity when comparing patients with LG-MCP⁽⁷⁰⁾ or appendiceal adenocarcinoma⁽⁷¹⁾ who underwent HIPEC with EPIC versus HIPEC alone. Similarly, Fung et al. reported improved disease-free survival with no increase in post operative morbidity with EPIC⁽⁵⁰⁾.

Follow-Up And Management Of Recurrence

PMP has a slowly progressive behaviour and recurrences can be diagnosed at prolonged intervals sometimes exceeding 10 years from surgery. Therefore, the follow up protocols commonly extend longer than the usual 5 years for other gastrointestinal tumours. The experience of PMI Basingstoke with radiologic follow up has been published and suggests the use of yearly CT scan for the first 6 years and then CT scan at 8, 11, 15, 20 years⁽⁷²⁾.

Around 40% develop recurrence after complete cytoreduction, with a median time to recurrence of 2 years⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Nomograms for overall and disease-free survival were developed and risk factors included gender, age, PCI, elevated tumour markers and grade of peritoneal disease⁽⁷⁶⁾. Management of recurrent disease is challenging and involves complex decision making as well as advanced surgical skills. Patients who are chosen for repeat CRS receive a complete cytoreduction in 59% of cases and have excellent long-term results, especially in case of low-grade disease, with 10-year OS of 68%⁽⁷⁵⁾. A proportion of patients are not deemed suitable for surgery and are either followed up with a watch and wait strategy or offered palliative systemic chemotherapy. Systemic chemotherapy may be considered in patients with raised tumour markers and early recurrence.

Outcomes

In general, patients with non-perforated LAMN and perforated LAMN with intraperitoneal mucin limited to the right lower quadrant have an excellent prognosis⁽⁵³⁾ and can be managed with appendicectomy alone⁽⁶⁰⁾, if the margin of resections are free. Peritoneal dissemination is commonly associated with a progressive clinical course. Aggressive behaviour is associated with the grade of peritoneal disease (i. e. low-grade versus high-grade disease) and the molecular characteristics of the tumour. Complete cytoreduction is often technically

feasible in the vast majority of patients, even with high PCI. With regards to tumour biology, a better molecular understanding has the potential to allow reliable prediction of outcome and drive targeted therapy in the future. A significant proportion of patient will develop recurrence after complete cytoreduction and this is governed by tumour biology.

Survival outcomes from a large retrospective multicentre registry sponsored by PSOGI 48 revealed excellent results: the median survival was 196 months (16 years), while the median progression-free survival was 98 months (8 years). The OS at 3-, 5-, 10-, and 15-year were 80%, 74%, 63%, and 59%, respectively. Disease-free survival has been reported to be between 50 and 60% at 5-years^(49, 50).

Future Directions

In case of disease recurrence after complete cytoreduction or progression after tumour debulking, the degree of small bowel involvement influences the likelihood of success from further surgery. Disease progression leads to intestinal, nutritional and abdominal failure. Palliation and support of patients with progressive disease in these situations is extremely difficult and the main cause of death is often small bowel obstruction and intestinal failure. Modified multivisceral small bowel and abdominal wall transplantation for end-stage PMP, has been described with promising early results. Fifteen patients have been treated with this surgical approach, resulting in 5-year survival rates of 55%, significant improvement in quality of life and reduced need for parenteral nutrition support⁽⁷⁷⁾.

The role of immunotherapy in treatment of gastrointestinal cancer is growing. Considering the frequency of mGNAS in specimens of PMP from AMN and the significant T-cell proliferation against mutated component of the mutated gene product (protein Gs α), Flatmark et al.⁽⁷⁸⁾ have hypothesised that a pre-existing immunity towards Gs α , though present, was insufficient to control tumour growth because of upregulation in immune check-point molecules. This created grounds for the initiation of a trial investigating the role of peptide vaccine targeting mGNAS in the treatment of PMP. The same Norwegian research group lead the ImmuNoPeCa trial, a phase II study investigating the role of the immunotoxin MOC31PE as an adjunct to CRS and HIPEC with MMC in patients with appendix and colorectal tumours with peritoneal metastases. The immunotoxin increases local inflammation effect, which may in turn be related to an improved remnant cancer cell killing capacity⁽⁷⁹⁾. The 3-year survival rate of 78%⁽⁸⁰⁾ is encouraging and underscores the importance of broader research horizons.

REFERENCES

- (1) Patrick-Brown TDJH, Carr NJ, Swanson DM, Larsen S, Mohamed F, Flatmark K. Estimating the Prevalence of Pseudomyxoma Peritonei in Europe Using a Novel Statistical Method. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (1): 252-257. doi: 10.1245/s10434-020-08655-8.
- (2) Marmor S, Portschy PR, Tuttle TM, Virnig BA. The Rise in Appendiceal Cancer Incidence: 2000-2009. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015; 19 (4): 743-750. doi: 10.1007/s11605-014-2726-7.
- (3) Smeenk RM, van Velthuyzen MLF, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2008; 34 (2): 196-201. doi: 10.1016/j.ejso.2007.04.002.
- (4) Murphy EMA, Farquharson SM, Moran BJ. Management of an unexpected appendiceal neoplasm. *British Journal of Surgery*. 2006; 93 (7): 783-792. doi: 10.1002/bjs.5385.
- (5) Bucher P, Mathe Z, Demirag A, Morel P. Appendix tumors in the era of laparoscopic appendectomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2004; 18 (7): 1063-1066. doi: 10.1007/s00464-003-9255-x.
- (6) Connor SJ, Ch MBB, Hanna GB, Frizelle FA, Med M, Sci FRACS. Appendiceal Tumors Retrospective Clinicopathologic Analysis of Appendiceal Tumors from 7, 970 Appendectomies.
- (7) Määllinen J, Rautio T, Grönroos J, et al. Risk of Appendiceal Neoplasm in Periappendicular Abscess in Patients Treated with Interval Appendectomy vs Follow-up with Magnetic Resonance Imaging: 1-Year Outcomes of the Peri-Appendicitis Acute Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2019; 154 (3): 200-207. doi: 10.1001/jamasurg.2018.4373.
- (8) Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40: 14-26.
- (9) Bhagwanani A, El-Sheikha J, Shah N, Thrower A, Carr NJ, Moran BJ. The appendix “muco-coele” misnomer: radiological terminology of “likely appendix mucinous neoplasm” better reflects pathology findings. *Clin Radiol*. 2023; 78 (3): 234-238. doi: 10.1016/j.crad.2022.10.005.
- (10) Werth K. Klinische und anatomische Untersuchungen zur Lehre von den Bauchgeschwülsten und der Laparotomie. *Arch Gynecol Obstet*. 1884; 84: 100-118.
- (11) Frankel E. Uher das sogenaute pseudomyxoma peritonei. *Med Wochenschr*. 1901; 48: 965-970.
- (12) Sugarbaker PH. *Peritonectomy Procedures*. Vol 221.; 1995.
- (13) Sugarbaker PH, Zhu BW, Sese GB, Shmookler B. Peritoneal Carcinomatosis from Appendiceal Cancer: Results in 69 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy.; 1993.
- (14) Sugarbaker PH, Kern K, Lack E, Lack KK. Malignant Pseudomyxoma Peritonei of Colonic Origin Natural History and Presentation of a Curative Approach to Treatment.
- (15) Misdraji J, Young RH. Primary epithelial neoplasms and other epithelial lesions of the appendix (excluding carcinoid tumors). *Semin Diagn Pathol*. 2004; 21: 120-133.
- (16) Rufián-Andujar B, Valenzuela-Molina F, Rufián-Peña S, et al. From the Ronnett to the PSOGI Classification System for Pseudomyxoma Peritonei: A Validation Study. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (5): 2819-2827. doi: 10.1245/s10434-020-09560-w.
- (17) Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, Hahn HP, Odze RD, Misdraji J. Prognostic Significance of Localized Extra-Appendiceal Mucin Deposition in Appendiceal Mucinous Neoplasms.; 2009.
- (18) Singhal S, Giner-Segura F, Barnes TG, Hompes R, Guy R, Wang LM. The value of grading dysplasia in appendiceal mucinous neoplasm in the absence of pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2018; 73 (2): 351-354. doi: 10.1111/his.13518.
- (19) O’Connell JT, Hacker CM, Barsky SH. MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. *Modern Pathology*. 2002; 15 (9): 958-972. doi: 10.1097/01.MP.0000026617.52466.9F.

- (20) *Pseudomyxoma Peritonei A Cancer Whose Biology Is Characterized by a Redistribution Phenomenon.*
- (21) Shariff US, Chandrakumaran K, Dayal S, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Mode of presentation in 1070 patients with perforated epithelial appendiceal tumors, predominantly with pseudomyxoma peritonei. *Dis Colon Rectum*. Published online 2020: 1257-1264. doi: 10.1097/DCR.0000000000001682.
- (22) Esquivel J, Sugarbaker PH, Sugarbaker MPH. Clinical Presentation of the Pseudomyxoma Peritonei Syndrome. Vol 87.; 2000. www.bjs.co.uk.
- (23) Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol*. 2006; 7: 69-76. <http://oncology.thelancet.com>.
- (24) Murage NW, Ahmed NM, Underwood TJ, Walters ZS, Breininger SP. The genetic profile and molecular subtypes of human pseudomyxoma peritonei and appendiceal mucinous neoplasms: a systematic review. *Cancer and Metastasis Reviews*. Published online March 1, 2023. doi: 10.1007/s10555-023-10088-0.
- (25) Nummela P, Saarinen L, Thiel A, et al. Genomic profile of pseudomyxoma peritonei analyzed using next-generation sequencing and immunohistochemistry. *Int J Cancer*. 2015; 136 (5): E282-E289. doi: 10.1002/ijc.29245.
- (26) Stein A, Strong E, Clark Gamblin T, et al. Molecular and Genetic Markers in Appendiceal Mucinous Tumors: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27 (1): 85-97. doi: 10.1245/s10434-019-07879-7.
- (27) Lund-Andersen C, Torgunrud A, Fleten KG, Flatmark K. Omics analyses in peritoneal metastasis-utility in the management of peritoneal metastases from colorectal cancer and pseudomyxoma peritonei: A narrative review. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12: S191-S203. doi: 10.21037/JGO-20-136.
- (28) Davison JM, Choudry HA, Pingpank JF, et al. Clinicopathologic and molecular analysis of disseminated appendiceal mucinous neoplasms: Identification of factors predicting survival and proposed criteria for a three-tiered assessment of tumor grade. *Modern Pathology*. 2014; 27 (11): 1521-1539. doi: 10.1038/modpathol.2014.37.
- (29) Pietrantonio F, Perrone F, Mennitto A, et al. Toward the molecular dissection of peritoneal pseudomyxoma. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (11): 2097-2103. doi: 10.1093/annonc/mdw314.
- (30) Singhi AD, Davison JM, Choudry HA, et al. GNAS is frequently mutated in both low-grade and high-grade disseminated appendiceal mucinous neoplasms but does not affect survival. *Hum Pathol*. 2014; 45 (8): 1737-1743. doi: 10.1016/j.humpath.2014.04.018.
- (31) Pietrantonio F, Berenato R, Maggi C, et al. GNAS mutations as prognostic biomarker in patients with relapsed peritoneal pseudomyxoma receiving metronomic capecitabine and bevacizumab: A clinical and translational study. *J Transl Med*. 2016; 14 (1). doi: 10.1186/s12967-016-0877-x.
- (32) Shetty S, Thomas P, Ramanan B, Sharma P, Govindarajan V, Loggie B. Kras mutations and p53 overexpression in pseudomyxoma peritonei: Association with phenotype and prognosis. *Journal of Surgical Research*. 2013; 180 (1): 97-103. doi: 10.1016/j.jss.2012.10.053.
- (33) Davison JM, Hartman DA, Singhi AD, et al. Loss of SMAD4 Protein Expression Is Associated With High Tumor Grade and Poor Prognosis in Disseminated Appendiceal Mucinous Neoplasms.; 2014. www.ajsp.com
- (34) Liu X, Mody K, De Abreu FB, et al. Molecular profiling of appendiceal epithelial tumors using massively parallel sequencing to identify somatic mutations. *Clin Chem*. 2014; 60 (7): 1004-1011. doi: 10.1373/clinchem.2014.225565.
- (35) Pengelly RJ, Rowaiye B, Pickard K, et al. Analysis of Mutation and Loss of Heterozygosity by Whole-Exome Sequencing Yields Insights into Pseudomyxoma Peritonei. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2018; 20 (5): 635-642. doi: 10.1016/j.jmoldx.2018.05.002.
- (36) Levine EA, Votanopoulos KI, Qasem SA, et al. Prognostic Molecular Subtypes of Low-Grade Cancer of the Appendix. In: *Journal of the American College of Surgeons*. Vol 222. Elsevier Inc.; 2016: 493-503. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.012.
- (37) Su J, Jin G, Votanopoulos KI, et al. Prognostic Molecular Classification of Appendiceal Mucinous Neoplasms Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Che-

- motherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27 (5): 1439-1447. doi: 10.1245/s10434-020-08210-5.
- (38) Moaven O, Su J, Jin G, et al. Clinical Implications of Genetic Signatures in Appendiceal Cancer Patients with Incomplete Cytoreduction/HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27 (13): 5016-5023. doi: 10.1245/s10434-020-08841-8.
- (39) Coakley F, Choi P, Gougoutas C, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology*. 2002; 223: 495-499.
- (40) Low R, Barone R, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1708-1715.
- (41) van 't Sant I, Engbersen MP, Bhairosing PA, et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020; 30 (6): 3101-3112. doi: 10.1007/s00330-019-06524-x.
- (42) Chua TC, Al-Zahrani A, Saxena A, et al. Determining the association between preoperative computed tomography findings and postoperative outcomes after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18 (6): 1582-1589. doi: 10.1245/s10434-010-1492-3.
- (43) Chandramohan A, Thrower A, Smith SA, Shah N, Moran B. "PAUSE": a method for communicating radiological extent of peritoneal malignancy. *Clin Radiol*. 2017; 72 (11): 972-980. doi: 10.1016/j.crad.2017.07.005.
- (44) Taflampas P, Dayal S, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: Analysis of 519 patients. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014; 40 (5): 515-520. doi: 10.1016/j.ejso.2013.12.021.
- (45) Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S, et al. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Colorectal Disease*. 2005; 7 (4): 382-386. doi: 10.1111/j.1463-1318.2005.00773.x.
- (46) Di Fabio F, Aston W, Mohamed F, Chandrakumaran K, Cecil T, Moran B. Elevated tumour markers are normalized in most patients with pseudomyxoma peritonei 7 days after complete tumour removal. *Colorectal Disease*. 2015; 17 (8): 698-703. doi: 10.1111/codi.12924.
- (47) Van Ruth S, Hart AAM, Bonfrer JMG, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 measurements in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9 (10): 961-967. doi: 10.1245/ASO.2002.04.020.
- (48) Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30 (20): 2449-2456. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166.
- (49) Kuijpers AMJ, Mirck B, Aalbers AGJ, et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: Nationwide long-term outcome following the dutch protocol. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20 (13): 4224-4230. doi: 10.1245/s10434-013-3145-9.
- (50) Fung X, Li IC, Chandrakumaran K, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) following cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in 632 patients with pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: A single institution experience. *European Journal of Surgical Oncology*. Published online 2022. doi: 10.1016/j.ejso.2022.02.002.
- (51) Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G, Youssef H, Moran BJ, Moran Prospective BJ. Prospective Longitudinal Study of Quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol*. 2010; (12): 1156. doi: 10.1016/j.ejso.2010.09.004i.
- (52) Gough DB, Ch M, Donohue JH, et al. Pseudomyxoma Peritonei Long-Term Patient Survival with an Aggressive Regional Approach. Vol 219.; 1994.
- (53) Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal Mucinous Neo-

- plasms A Clinicopathologic Analysis of 107 Cases.; 2003.
- (54) Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: An analysis of surgical therapy. *Ann Surg.* 2005; 241 (2): 300-308. doi: 10.1097/01.sla.0000152015.76731.1f.
 - (55) Sakata S, Tan TG, Kostadinov D, et al. Patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal malignancy of appendiceal origin should be consented for umbilical excision as 30% have umbilical infiltration. *Colorectal Disease.* 2021; 23 (5): 1153-1157. doi: 10.1111/codi.15571.
 - (56) Khan S, Doan NH, Hosseini M, et al. Is Routine Omentectomy a Necessary Component of Cytoreductive Surgery and HIPEC? *Ann Surg Oncol.* 2023; 30 (2): 768-773. doi: 10.1245/s10434-022-12714-7.
 - (57) Mehta AM, Bignell MB, Alves S, et al. Risk of ovarian involvement in advanced colorectal or appendiceal tumors involving the peritoneum. *Dis Colon Rectum.* 2017; 60 (7): 691-696. doi: 10.1097/DCR.0000000000000791.
 - (58) Tzivanakis A, Dayal SP, Arnold SJ, et al. Biological mesh is a safe and effective method of abdominal wall reconstruction in cytoreductive surgery for peritoneal malignancy. *BJS Open.* 2018; 2 (6): 464-469. doi: 10.1002/bjs5.93.
 - (59) Swain DR, Yates AL, Mohamed F, et al. Do patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal malignancy need parenteral nutrition? Published online 2018. doi: 10.1515/pap-2018-0123.
 - (60) Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *European Journal of Surgical Oncology.* 2021; 47 (1): 11-35. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.012.
 - (61) Jacquet, P, Sugarbaker P. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359-374.
 - (62) Dayal S, Taflampas P, Riss S, et al. Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei is optimal but maximal tumor debulking may be beneficial in patients in whom complete tumor removal cannot be achieved. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56 (12): 1366-1372. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182a62b0d.
 - (63) tzivanakis obstruction free survival.
 - (64) Klaver YLB, Hendriks T, Lomme RMLM, Rutten HJT, Bleichrodt RP, De Hingh IHJT. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: An experimental study. *Ann Surg.* 2011; 254 (1): 125-130. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182197102.
 - (65) Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei after Cytoreductive Surgery. *JAMA Surg.* 2021; 156 (3). doi: 10.1001/jamasurg.2020.6363.
 - (66) Levine EA, Votanopoulos KI, Shen P, et al. A Multicenter Randomized Trial to Evaluate Hematologic Toxicities after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin or Mitomycin in Patients with Appendiceal Tumors. *J Am Coll Surg.* 2018; 226 (4): 434-443. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.027.
 - (67) Sugarbaker PH, Graves T, Debruijn EA, et al. Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy as an Adjuvant Therapy to Surgery for Peritoneal Carcinomatosis from Gastrointestinal Cancer: Pharmacological Studies. <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/50/18/5790/2441271/cr0500185790.pdf>.
 - (68) McConnell YJ, MacK LA, Francis WP, Ho T, Temple WJ. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: Differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy. *J Surg Oncol.* 2013; 107 (6): 591-596. doi: 10.1002/jso.23276.
 - (69) Tan GHC, Ong WS, Chia CS, Tham CK, Soo KC, Teo MCC. Does early post-operative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) for patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) make a difference? *International Journal of Hyperthermia.* 2016; 32(3): 281-288. doi: 10.3109/02656736.2015.1135485.
 - (70) Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Traiki TB, Morris DL. Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms with Pseudomyxoma Peritonei: Is it Beneficial? *Ann Surg Oncol.* 2017; 24 (1): 176-183. doi: 10.1245/s10434-016-5529-0.

- (71) Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Soudy H, Alzahrani AM, Morris DL. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy is associated with survival benefit for appendiceal adenocarcinoma with peritoneal dissemination. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017; 43 (12): 2292-2298. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.002.
- (72) Govaerts K, Chandrakumaran K, Carr NJ, et al. Single centre guidelines for radiological follow-up based on 775 patients treated by cytoreductive surgery and HIPEC for appendiceal pseudomyxoma peritonei. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018; 44 (9): 1371-1377. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.023.
- (73) Mercier F, Dagbert F, Pocard M, et al. Recurrence of pseudomyxoma peritonei after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *BJS Open*. 2019; 3 (2): 195-202. doi: 10.1002/bjs5.97.
- (74) Lord AC, Shihab O, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Recurrence and outcome after complete tumour removal and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 512 patients with pseudomyxoma peritonei from perforated appendiceal mucinous tumours. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015; 41 (3): 396-399. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.476.
- (75) Ahmadi N, Kostadinov D, Sakata S, et al. Managing Recurrent Pseudomyxoma Peritonei in 430 Patients After Complete Cytoreduction and HIPEC: A Dilemma for Patients and Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (12): 7809-7820. doi: 10.1245/s10434-021-10093-z.
- (76) Chandrakumaran K, Carr NJ, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Development and Validation of Nomograms to Predict Survival in Patients Undergoing Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin. *JAMA Surg*. Published online March 15, 2023. doi: 10.1001/jamasurg.2023.0112.
- (77) Reddy S, Punjala SR, Allan P, et al. First Report With Medium-term Follow-up of Intestinal Transplantation for Advanced and Recurrent Nonresectable Pseudomyxoma Peritonei. *Ann Surg*. 2023; 277 (5): 835-840. doi: 10.1097/SLA.0000000000005769.
- (78) Flatmark K, Torgunrud A, Fleten KG, et al. Peptide vaccine targeting mutated GNAS: A potential novel treatment for pseudomyxoma peritonei. *J Immunother Cancer*. 2021; 9 (10). doi: 10.1136/jitc-2021-003109
- (79) Billmann Thorgersen E, Asvall J, Storhaug Frøysnes I, et al. Increased Local Inflammatory Response to MOC31PE Immunotoxin After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. doi: 10.1245/s10434.
- (80) Frøysnes IS, Andersson Y, Larsen SG, et al. ImmuPeCa trial: Long-term outcome following intraperitoneal MOC31PE immunotoxin treatment in colorectal peritoneal metastasis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021; 47 (1): 134-138. doi: 10.1016/j.ejso.2019.04.014.



MALİGN PERİTONEAL MEZOTELYOMADA SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

Dr. Ali Ekrem Ünal⁽¹⁾, Dr. Selim Tamam⁽¹⁾

(1) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Malign peritoneal mezotelyoma hızlı ilerleyen ve genellikle tedaviye dirençli, agresif bir malignitedir. Genellikle periton boşluğu ile sınırlı kalıp nadiren uzak metastaz yapar. Spesifik olmayan klinik ve radyolojik bulgular nedeniyle tanı ve tedavi genellikle gecikir. Ana risk faktörü asbest maruziyetidir. Malign peritoneal mezotelyoma yönetimi için özel bir kılavuz bulunmamakla birlikte tedavi modaliteleri arasında sitoredüktif cerrahi, hipertermik intraperitoneal kemoterapi, radyoterapi ve sistemik kemoterapi seçenekleri bulunur. Standart tedavide kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte en sık kullanılan tedavi yöntemleri sitoredüktif cerrahi, hipertermik intraperitoneal kemoterapi ve sistemik kemoterapidir. Sistemik kemoterapinin rolü sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi için uygun olmayan hastalarla sınırlıdır. Optimum tedavi ile bile sağkalım kötüdür.

Abstract:

Malignant peritoneal mesothelioma is an aggressive malignancy that progresses rapidly and is usually resistant to treatment. It is usually confined to the peritoneal cavity and rarely metastasizes distantly. Diagnosis and treatment are often delayed due to non-specific clinical and radiological findings. The main risk factor is asbestos exposure. Although there are no specific guidelines for the management of malignant peritoneal mesothelioma, treatment modalities include cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, radiotherapy and systemic chemotherapy. Although there is no consensus on standard treatment, the most commonly used treatment modalities are cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and systemic chemotherapy. The role of systemic chemotherapy is limited to patients who are not suitable for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Survival is poor even with optimal treatment.

Giriş

Mezotelyoma plevra, periton, perikard ve tunika vajinalisin serozal yüzeylerinden kaynaklanan, oldukça nadir görülen sinsi bir neoplazmdir. Malign mezotelyomalar genellikle plevradan köken almakta iken, %10-15 peritondan da kaynaklanabilir⁽¹⁾. Malign peritoneal mezotelyoma (MPM) hızlı ilerleyen ve genellikle tedaviye dirençli, agresif bir malignitedir. Hastalar karın ağrısı, karında şişlik, anoreksi ve asit ile başvurabilirler. Daha az sıklıkla, laparoskopi sırasında insidental olarak teşhis edilebilir⁽²⁾. Genellikle periton boşluğu ile sınırlı

kalır, nadiren lenf nodu metastazı veya uzak metastaz yapar⁽³⁾. Plevral mezotelyomanın aksine, spesifik olmayan klinik ve radyolojik bulgular nedeniyle tanı ve tedavi genellikle gecikir. Ana risk faktörü asbest maruziyetidir, ancak %50'sinde asbest öyküsü bulunmayabilir⁽⁴⁾. Klinik olarak lokalize ve diffüz formlara ayrılır. Diffüz tipin insidansı, morbidite, mortalite ihtimali yüksek ve prognozu daha kötüdür⁽⁵⁾.

MPM yönetimi için özel bir kılavuz bulunmamakla birlikte tedavi modaliteleri arasında sitoredüktif cerrahi (SRC), hipertermik intraperitoneal kemoterapi (Hİ-

PEK), radyoterapi ve sistemik kemoterapi seçenekleri bulunur. Standart tedavide kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte en sık kullanılan tedavi yöntemleri SRC, HİPEK ve sistemik kemoterapidir⁽⁶⁾. Sistemik kemoterapinin rolü sitoredüktif cerrahi ve HİPEK için uygun olmayan hastalarla sınırlıdır. Optimum tedavi ile bile sağkalım kötüdür⁽⁷⁾.

Klinik

Kendine özgü semptom ve bulguların olmaması nedeniyle MPM tanısı zordur. Tümörün peritoneal boşluğa yayılma derecesindeki farklılıklar nedeniyle hasta sunumu oldukça değişkendir. İlk şikayet genellikle abdominal distansiyondur. Karın ağrısı ise en sık ikinci semptomdur⁽⁸⁻¹⁰⁾. Semptomların nonspesifik doğası nedeniyle tanı genellikle gecikir. Bir seride, ilk semptomların başlangıcından itibaren ortalama tanı süresi yaklaşık 4-6 aydır⁽⁸⁾. Hasta sunumu ve tanıdaki bu gecikme nedeniyle, diffüz yayılım şaşırtıcı değildir.

Tanı

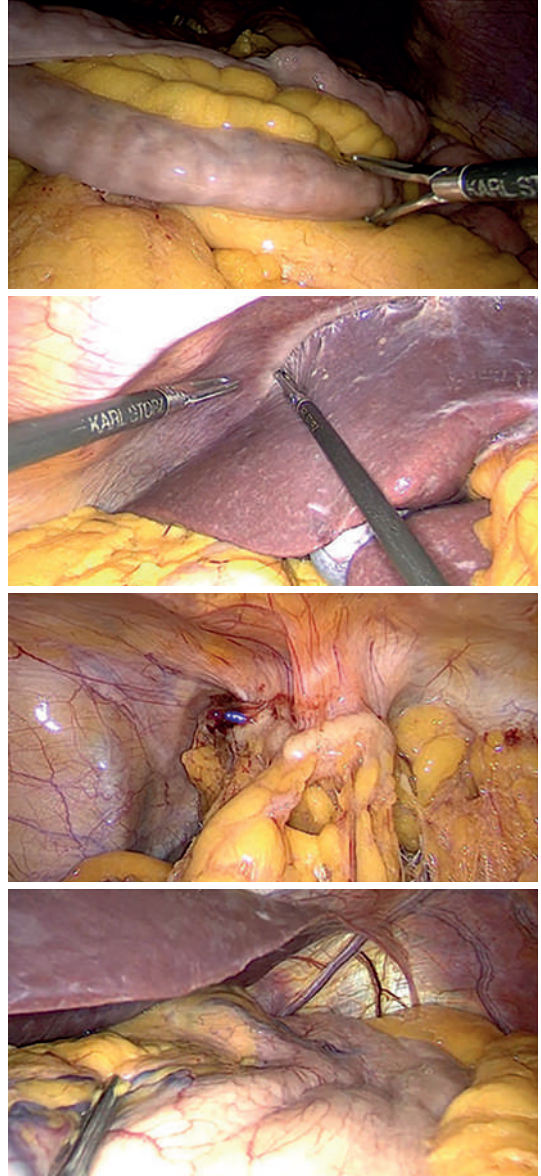
MPM'ye özel tanısal bir görüntüleme yöntemi yoktur. Bununla birlikte, klinik olarak malign asit şüphesi uyandıran hastalarda genellikle ilk basamak görüntüleme çalışmalarından biri bilgisayarlı tomografidir. Yeni tanı konulan hastaların %60-100'ünde asit bulunur^(11, 12). BT'de omentumda kalınlaşma veya kitleler, mezen-terik nodüller, peritoneal kalınlaşma, diyaframatik tutulum, loküle asit görülebilir^(13, 14). Difüzyon ve dinamik MR'ın, peritoneal hastalıklarda BT'den daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar da vardır⁽¹⁵⁾. Benzer şekilde, PET ve PET/CT, kanser evrelemesinde daha sık kullanılan, gelişmekte olan görüntüleme yöntemleridir, ancak MPM'yi değerlendirme ve evrelemedeki değerleri hala net değildir⁽¹⁶⁾. Sonuç olarak MPM'ye özgü hiçbir görüntüleme bulgusu yoktur.

Serum belirteçleri MPM tanısında sınırlı kullanıma sahiptir. Bazı hastalarda CA-125, alfa fetoprotein, CEA, mezotelin, osteopontin ve fibulin-3'te yükselmeler olduğu gösterilmiştir. Ne yazık ki duyarlılıkları teşhis amacıyla kullanılamayacak kadar düşüktür⁽¹⁷⁻²⁰⁾. MPM'de tanısal amaçlar için yararlı olmasada serum CA-125 düzeyleri genellikle tedavi sonrası hastalık progresyonu ile koreledir⁽¹⁸⁾.

Histoloji/Patoloji

MPM, makroskobik olarak, genellikle periton boşluğu boyunca diffüz yayılan, değişen boyutlarda yüzlerce tümör nodülü ile karakterizedir (*Şekil 1*). Bu tümörler hyaluronik asit içeriğine bağlı jelatinimsi bir kıvama sahip olabilir. İleri evrelerde peritoneal lenfa-

tik kanalları tıkararak asit oluşumuna neden olabilirler. MPM epiteloid, sarkomatoid ve bifazik olmak üzere üç histolojik alt tipten oluşur⁽²¹⁾. En sık görülen epiteloid malign mezotelyomalar, normal mezotelyal hücrelere benzeyen hücrelerden oluşur⁽²²⁾. Sarkomatoid komponentli peritoneal mezotelyomaların prognozu epiteloid alt tipten daha kötüdür⁽²³⁻²⁵⁾.



Şekil 1: Evreleme Laparoskopisi

Evreleme

MPM'de kabul görmüş tek tip bir evreleme sistemi yoktur. Ekstraabdominal metastaz ihtimali düşük olması nedeniyle, uzak metastaz düşündüren semptomlar

olmadıkça, preoperatif dönemde uzak metastaz taramasına gerek yoktur. Plevral efüzyonla başvuran hastalarda, plevral metastaz değerlendirmesi için torasentez veya video yardımlı torakoskopik cerrahi yapılmalıdır. İntraabdominal tümör hacminin değerlendirilmesi peritoneal kanser indeksi (PCI) kullanılarak değerlendirilebilir⁽²⁶⁾. Birkaç çalışmada sistemik evreleme için peritondaki hastalığın derecesini (T), intraabdominal lenf nodu metastazlarını (N) ve ekstraabdominal metastazların durumunu değerlendiren (M) "TNM" evreleme sistemi önerilmiştir^(26, 27) (**Tablo 1**).

Tablo1. Malign Peritoneal Mezotelyoma TNM Evreleme Sistemi

T1: PCI 1-10	N0: Lenf nodu tutulumu yok	M0: Ekstraabdominal metastaz yok
T2: PCI 11-20	N1: Lenf nodu tutulumu var	M1: Ekstraabdominal metastaz var
T3: PCI 21-30		
T4: PCI 31-39		

Tedavi

MPM için optimal tedavi konusunda bir fikir birliği yoktur. Nadir olması nedeniyle, tedaviyle ilgili mevcut bilgilerin çoğu, retrospektif tek merkezli serilerden türetilmiştir. Literatürde çok fazla prospektif klinik araştırma bulunmamaktadır. Şu anda tedavi yöntemlerini karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Tedavi edilmeyen hastalarda medyan sağkalım yaklaşık 6-12 aydır. Diffüz MPM geçmişte sistemik kemoterapi, palyatif cerrahi ve tüm abdominal RT ile tedavi edilirdi. Ancak bu tedavi yöntemlerinin sistemik toksisitesi fazla olup medyan sağkalımları ise 1 yıldan azdı. SRC ve HİPEK ile ortalama sağkalım süreleri farklı merkezler arasında 30-100 ay arasında değişmektedir⁽²⁸⁻³¹⁾. SRC ve HİPEK, MPM'li seçilmiş hastalarda şu anda standart tedavi gibi gözükmektedir.

Cerrahi

Hasta Seçimi

MPM'lerin çoğu periton ile sınırlı kalır. Uzak metastaz nadirdir. Peritoneal implantlar genellikle yüzeyleydir. İleri dönemlerde bile derin invazyon gelişmediğinden, cerrahi uygulanan hastaların yarısından fazlasında tama yakın sitoredüksiyon elde edilir.

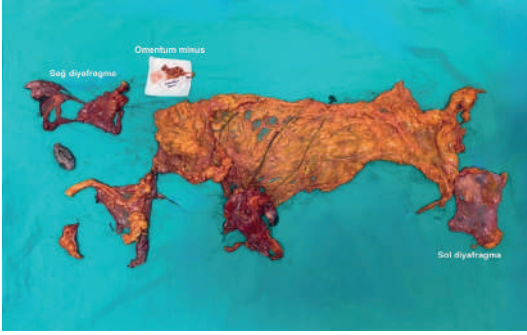
Preoperatif evrelemede BT ile peritoneal hastalığın yaygınlığı değerlendirilerek tam cerrahi sitoredüksiyon olasılığı tahmin edilebilir. Epigastrik bölgede 5 cm'den büyük kitle, ince bağırsak ve mezenterinin normal mimarisinin kaybı (bitişik ince bağırsak ansları, segmental ince bağırsak obstrüksiyonu, mezenterik yağın obliterasyonu) suboptimal sitoredüksiyon ile ilişkili radyografik özelliklerdir⁽³²⁾. İnce kesitli BT diyafragma,

splenik hilus, mezenter ve paraaortik lenf nodları gibi değerlendirilmesi zor olan bölgelerin araştırılmasına izin verir. İleri yaş, erkek cinsiyet, invazyon derinliği, kötü prognozlu histoloji, yüksek radyografik PCI gibi çeşitli faktörler SRC/HİPEK sonrası daha kötü sonuçlarla ilişkilidir⁽³³⁻³⁵⁾. Beslenme durumu, kardiyopulmoner rezerv, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, performans durumu gibi faktörler hasta seçiminde önemlidir. Sitoredüksiyon kararı verilecek hastaları belirlerken tüm bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Tam cerrahi sitoredüksiyon ihtimalini belirlemede evreleme laparoskopisi de oldukça değerlidir⁽³⁶⁾.

Teknik

Sitoredüksiyon

Sitoredüktif cerrahi, sistematik olarak sıralanmış bir dizi cerrahi prosedürü içeren standart bir cerrahi stratejidir. Ameliyat pozisyonu olarak birçok merkezde Lloyd Davies pozisyonu tercih edilmektedir. Operasyona mevcut evreleme yöntemleri içerisinde en hassas olan evreleme laparoskopisi ile başlamak mantıklı bir seçenektir. Laparoskopik olarak tüm bölgeler değerlendirildikten sonra PCI hesaplanır (**Şekil 1**). Tam veya tama yakın sitoredüksiyon için uygun olan hastalarda eğer varsa eski insizyon skarlarını da içine alacak şekilde, ksifoidden pubise kadar orta hat kesi ile operasyona başlanır. Rektus kasının posteriorundan başlayarak, tercihen topuz uçlu koter ile paryetal periton ve transvers fasia arasından superiorda diyafragma, lateralde parakolik sulkusa kadar peritonektomiye devam edilir. Üreterler ve gonadal damarlar vasküler askı ile askıya alınır. İnferiorda epigastrik damarlar korunmalıdır. Retrohepatik vena cava görünecek şekilde karaciğerin sağ lobu mobilize edilmelidir. Round ligaman, falciform ligaman, triangular ligamanlar disseksiyona katılmalıdır. Round ligamanın karaciğere girişinde tümör varsa mutlaka disseke edilmelidir. Diyafragmatik peritonun diseksiyonu sırasında gelişebilecek pnömotoraksa karşı dikkatli olunmalıdır. Karaciğerin uzun süre mediale traksiyonu iskemiye neden olabilir. Hepatik ven etrafının diseksiyonu ve hemostazında dikkatli olunmalıdır. Glisson kapsülünde implant varsa mutlaka diseke edilmelidir. Rektovezikal ve rektouterin alandaki periton çıkarılmalıdır. Pelvik organlarda tutulum varsa diseksiyona dahil edilmelidir. Omentektomi yapılırken olası bir gastrik iskemiye önlemek için tutulum yoksa gastroepiploik damarlar korunmalıdır. Omentum minus diseksiyonu kemoterapötik ajanın karın içinde dağılımı açısından oldukça önemlidir (**Şekil 2**).



Şekil 2: Sitoreduktif Cerrahi Sonrası Spesimen Görüntüsü

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Sitoreduktif cerrahi tamamlandıktan sonra, uygulanacak kemoterapötik rejim 41-43°C sıcaklıkta 60-90 dakika süreyle kapalı veya açık karın teknik kullanılarak infüze edilir. Kapalı karın tekniğinde, kemoterapi solüsyonunu dağıtmak için infüzyon kateterleri ve geniş çaplı drenler yerleştirilir ve ardından karın kapatılır. Cerrah, perfüzyonun eşit dağılımını desteklemek için infüzyon sırasında karını elle çalkalar. Perfüzyondan sonra karın tekrar açılır ve perfüzyon boşaltılır. Bu teknik, HİPEK sırasındaki ısı kaybını en aza indirir ve ameliyathane personelinin ilaçlara maruz kalmasını azaltır. Ancak bu tekniğin başlıca dezavantajı ilaç solüsyonunun batına dağılımı eşit olmayabilir. Ayrıca kapalı teknik, infüzyon sırasında karın içi basıncın artmasına neden olur. Açık karın tekniği için, genellikle Koleyum tekniği kullanılarak, kemoterapi solüsyonu yarayı kapatmadan karın içine verilir. Bu teknik, solüsyon ve ısının karın içinde eşit dağılımına izin verir, ancak ameliyathane personelinin aerosol kemoterapötik ajanlara maruz kalmasını artırabilir⁽³⁷⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med.* 2017; 5 (11): 236.
- (2) Sugarbaker PH, Yan H, Grazi RV, Shmookler BM. Early localized peritoneal mesothelioma as an incidental finding at laparoscopy. Report of a case and implications regarding natural history of the disease. *Cancer.* 2000; 89 (6): 1279-1284.
- (3) Magge D, Zenati MS, Austin F, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (4): 1159-1165.
- (4) Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest.* 2002; 122 (6): 2224-2229.
- (5) Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (36): 6237-6242.
- (6) Wong J, Koch AL, Deneve JL, Fulp W, Tanvetyanon T, Dessureault S. Repeat cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy may offer survival benefit for intraperitoneal mesothelioma: a single institution experience. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (5): 1480-1486.

- (7) Levý M, Boublíková L, Büchler T, Šimša J. Treatment of Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Maligní peritoneální mezoteliom a jeho léčba. Klin Onkol.* 2019; 32 (5): 333-337.
- (8) Kaya H, Sezgi C, Tanrikulu AC, et al. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasma.* 2014; 61 (4): 433-438.
- (9) Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123 (5): 724-737.
- (10) de Pangher Manzini V. Malignant peritoneal mesothelioma. *Tumori.* 2005; 91 (1): 1-5.
- (11) Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, et al. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol* 2003; 13: 2620-6.
- (12) Ros PR, Yuschok TJ, Buck JL, et al. Peritoneal mesothelioma. Radiologic appearances correlated with histology. *Acta radiol* 1991; 32: 355-8.
- (13) Park JY, Kim KW, Kwon HJ, et al. Peritoneal mesotheliomas: clinicopathologic features, CT findings, and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 814-25.
- (14) Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, et al. A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 771-9.
- (15) Low RN, Barone RM. Combined diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI can accurately predict the peritoneal cancer index preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1394-401.
- (16) Deraco M, Bartlett D, Kusamura S, Baratti D. Consensus statement on peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol.* 2008; 98 (4): 268-272.
- (17) Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, et al. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol* 2003; 13: 2620-6.
- (18) Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Onc* 2007; 14: 500-8.
- (19) Pass HI, Levin SM, Harbut MR, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 2012; 367: 1417-27.
- (20) Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1564-73.
- (21) Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 89.
- (22) Levy AD, Arnáiz J, Shaw JC, Sobin LH. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics* 2008; 28: 583.
- (23) Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 605.
- (24) Hesdorffer ME, Chabot JA, Keohan ML, et al. Combined resection, intraperitoneal chemotherapy, and whole abdominal radiation for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 49.
- (25) Liu S, Staats P, Lee M, et al. Diffuse mesothelioma of the peritoneum: correlation between histological and clinical parameters and survival in 73 patients. *Pathology* 2014; 46: 604.
- (26) Jacquet P, Sugarbaker PH: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treatment Res.* 1996; 82: 359-374.
- (27) Yan TD, Deraco M, Elias D, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. *Cancer.* 2011; 117 (9): 1855-1863.
- (28) Verma V, Sleightholm RL, Rusthoven CG, et al. Malignant Peritoneal Mesothelioma: National Practice Patterns, Outcomes, and Predictors of Survival. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 2018.
- (29) Bijelic L, Darcy K, Stodghill J, et al. Predictors and Outcomes of Surgery in Peritoneal Mesothelioma

- lioma: an Analysis of 2000 Patients from the National Cancer Database. Ann Surg Oncol* 2020; 27: 2974.
- (30) Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1686.
- (31) Salo SAS, Ilonen I, Laaksonen S, et al. Malignant Peritoneal Mesothelioma: Treatment Options and Survival. *Anticancer Res* 2019; 39: 839.
- (32) Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2005; 103 (4): 839-849.
- (33) Lee M, Alexander HR, Burke A. Diffuse mesothelioma of the peritoneum: a pathological study of 64 tumours treated with cytoreductive therapy. *Pathology* 2013; 45: 464.
- (34) Li YC, Khashab T, Terhune J, et al. Preoperative Thrombocytosis Predicts Shortened Survival in Patients with Malignant Peritoneal Mesothelioma Undergoing Operative Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2259.
- (35) Jin S, Cao S, Cao J, et al. Predictive factors analysis for malignant peritoneal mesothelioma. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 319.
- (36) Marmor RA, Kelly KJ, Lowy AM, Baumgartner JM. Laparoscopy is Safe and Accurate to Evaluate Peritoneal Surface Metastasis Prior to Cytoreductive Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23 (5): 1461-1467.
- (37) Yonemura, Yutaka, et al. "A New Comprehensive Treatment for Peritoneal Metastases Using Cytoreductive Surgery Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion." *Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside* 2016;371-396.
- (38) Greenbaum A, Alexander HR. Peritoneal mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2020; 9 (Suppl 1): S120-S132.
- (39) Shetty SJ, Bathla L, Govindarajan V, Thomas P, Loggie BW. Comparison of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin or carboplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg*. 2014; 80 (4): 348-352.
- (40) Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, et al. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. *Mod Pathol*. 2016; 29 (1): 14-24.



MİDE KANSERİ ORJİNİNLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ VE BASINÇLI İNTRAPERİTONEAL AEROSOL KEMOTERAPİ

Dr. Cumhuri Özcan⁽¹⁾, Dr. Tahsin Çolak⁽²⁾

(1) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

(2) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Mide kanseri (MK), 5 yıllık yaşam süresi %25'den az, kansere bağlı ölümlerin de üçüncü nedeni olup ve bu durum muhtemelen yüksek peritonitis karsinomatoz (PK) insidansı ile ilişkilidir. Günümüzde, PK'lı hastalar için standart tedavi, palyatif sistemik kemoterapidir (SKT) olup ile ortalama yaşam süresi 6 aydır. 2000'li yıllardan itibaren, periton yüzeyini tutan farklı neoplastik hastalıklar için sitoredüktif cerrahi (SRC) ile hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) kombinasyonu popülerlik kazanıyor. SRC ve HIPEK'in kullanımı PK'lı seçilmiş hastalarda ümit verici sonuçlar alınmış ve daha önce hiç görülmemiş sağkalım oranları elde edilmiştir. Ayrıca, HIPEK ve diğer intraperitoneal kemoterapi teknikleri, makroskopik PK olmaksızın lokal olarak ilerlemiş MK hastalarında peritoneal nüksleri önlemek için de kullanılmıştır (adjuvan veya profilaktik HIPEK). Hatta intraperitoneal kemoterapi, tam sitoredüksiyon sağlanabilen hasta oranını iyileştirmek için peritoneal hastalık yükünü azaltmak için neoadjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. Son olarak, yüksek hacimli peritoneal hastalığı olan hastalar, laparoskopik HIPEK veya basınçlı intraperitoneal aerosol kemoterapi (PIPAC) kullanılarak malign asitten kaynaklanan semptomları kontrol etmek için palyatif intraperitoneal kemoterapi uygulanmaktadır. Bu derlemede mide kanseri kaynaklı PC'nin önlenmesi, tanısı, tedavisi ve multidisipliner yaklaşımlar anlatılmayı hedeflenmiştir.

Abstract:

Gastric cancer (GC) is the third leading cause of cancer-related deaths with a 5-year survival of less than 25%, and this is probably related to the high incidence of peritonitis carcinomatosis (PC). Currently, the standard treatment for patients with PC is palliative systemic chemotherapy (SCT) with a median survival of 6 months. Since the 2000s, the combination of cytoreductive surgery (SRC) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for different neoplastic diseases involving the peritoneal surface is gaining popularity. The use of SRC and HIPEC has shown promising results in selected patients with PC, with unprecedented survival rates. Furthermore, HIPEC and other intraperitoneal chemotherapy techniques have also been used to prevent peritoneal relapses in patients with locally advanced CC without macroscopic PC (adjuvant or prophylactic HIPEC). Intraperitoneal chemotherapy has even been used as neoadjuvant therapy to reduce peritoneal disease burden to improve

the proportion of patients who can achieve complete cytoreduction. Finally, patients with high-volume peritoneal disease are undergoing palliative intraperitoneal chemotherapy to control symptoms from malignant ascites using laparoscopic HIPEK or pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). In this review, we aim to describe the prevention, diagnosis, treatment and multidisciplinary approaches to PC caused by gastric cancer

Giriş

Mide kanseri (MK) her yıl bir milyondan fazla hastayı etkileyen dünya çapında en yaygın görülen beşinci kanser nedenidir. Prevalansında yaygın coğrafi farklılıklar vardır ve en yüksek oranlar Doğu Asya, Güney/Orta Amerika ve Doğu Avrupa'da görülür^(1, 2). Kanser taramasındaki son gelişmeler ve çabalar sayesinde endemik bölgelerde daha erken teşhis edilmesine rağmen, çoğu hasta hala ileri evrelerde teşhis edilmekte ve ne yazık ki bu hastalarda 5 yıllık sağ kalıma ancak hastaların %25'inde ulaşılmaktadır. Bu durum mide kanserini dünya çapında kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni haline getirmektedir^(3, 4).

Hastaların yaklaşık %30 u lokalize hastalık olarak teşhis edilmekte ve kabul görmüş tedavi ise genişletilmiş lenfadenektomi (D2) ile birlikte küratif gastrektomidir. Geri kalan hasta grubu lokal-bölgesel ve uzak yayılım hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Mide kanserinde yaklaşık % 10-21 oranında primer tümörle senkron olarak peritonitis karsinomatoza (PK) görülmekte hatta bazı çalışmalarda yapılan laparoskopik evrelemede bu oran %40 a kadar çıkmaktadır^(5, 6). Ayrıca radikal tedavileri takiben en sık bu bölgede nüks etmektedir ve tüm sindirim sistemi kanserlerinde en sık mide kanserinde PK görülmektedir. Küratif gastrektomiler sonrası peritoneal nüks %50-60 çıkmakta hatta pozitif peritoneal sitoloji varlığında bu oran %80'e kadar çıkmaktadır ve progresif PK mide kanserinden ölümlerin yaklaşık %60'ından sorumludur^(7, 8). Peritoneal hastalığın varlığı, çoğu merkezde diğer visseral metastazların yokluğunda bile genellikle tedavi edilemez olarak kabul edilmekte ve bu hastalar tedavi olmadan ortalama genel sağkalım sadece 2,8 ay ve 5 yıllık sağ kalım yoktur^(9, 10). Mide kanserinde PK olan hastalarda yaygın olarak görülen barsak obstrüksiyonu, malign asit, malnütrisyon ve kaşeksi gibi komplikasyonlarda yaşam kalitesi ve uzunluğu daha da kötüleştirilmektedir. Metastatik mide kanseri için sistemik kemoterapi (SKT) ve seçilmiş hastalarda hedefe yönelik tedavi veya immünoterapinin eklenmesiyle ortalama yaşam süresi 16 aya kadar uzatılabilmektedir. Bununla birlikte, PK'lı hastalarda verilen onkolojik ilaçların peritona zayıf penetrasyonu geleneksel sistemik kanser önleyici tedavilere zayıf yanıt verilmesine yol açmaktadır. Peritoneal karsinomatozis ayrıca ağrı, refrakter asit ve barsak obstrüksiyonu gibi hastanın yaşam kalitesini düşüren ve yaşam süresini kı-

saltan komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu durumlardan dolayı PK ile mücadele etmek için farklı tedavi yöntemleri uzun yıllardır geliştirilmeye çalışılmaktadır. 1990'lardan bu yana PK gelişimine ilişkin çalışma ve bilgi, PK'yı sistemik bir hastalık olarak sınıflandıran klasik kavramı, yerel olarak yayılan bir hastalık olarak yeniden kategorize edilerek değiştirilmiştir. SKT, sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK), basıçlı intraperitoneal aerosol kemoterapi (PIPAK) dahil olmak üzere PK'nın multimodal tedavisi, periton yüzeyini içeren farklı neoplastik hastalıklar için popülerlik kazanmaktadır. Makroskopik hastalık, peritonektomi prosedürlerini içeren SRC ile tedavi edilir ve mikroskobik rezidüel hastalığı tedavi etmek için intraperitoneal kemoterapi kullanılır. Pozitif peritoneal sitoloji (mikroskopik PK, Cy+) artık M1 hastalık kabul edilmekte ve makroskopik PK ile benzer prognoza sahip olup bu hastaların da tedavileri metastatik mide kanseri gibi palyatif sistemik kemoterapi yapılması önerilmektedir⁽¹¹⁾.

Günümüzde bu yaklaşım, psödomiksoma peritonei, peritoneal mezotelyoma ve kolorektal kanser kökenli seçilmiş PM hastalarında tercih edilen tedavi yöntemi- dir. Over kanserinde intraperitoneal kemoterapinin işe yaradığı iyi bilinmektedir ve HIPEK'in de etkili olduğuna dair artan kanıtlar vardır^(12, 13). MK'da PM için, esas olarak retrospektif bilgilere dayanan artan bir kanıt vardır ve devam eden birkaç klinik çalışma vardır⁽¹⁴⁾.

Peritoneal Hastalığın Yaygınlığının Belirlenmesi

Bu yoğun tedavi seçeneklerin için fayda görecekt hastaların tespit edilmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle, potansiyel olarak tedavi edilebilir hastaları seçmek için peritoneal hastalık yaygınlığı dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu amaçla endoskopi ve ultrasonografik endoskopi, çift kontrastlı torasik-abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), şüpheli olgularda pozitron emisyon tomografisi (PET) çekilmelidir. Peritoneal Kanser İndeksi (PCI) kullanılarak hastalığın peritoneal yayılımını değerlendirmek ve peritoneal sitoloji elde etmek için tanısal laparoskopi yapılmalıdır. Çünkü mide kanserli PK'lı hastalarda tümörün kendi özelliklerine ek olarak iki önemli prognostik faktör var olup biri peritoneal hastalığın hacmi (PCI ile tahmin edilen) ve diğeri Completeness Cytoreduction Score (CCS-0)'dir. Her iki faktör (PCI ve CCS) birbiriyile iliş-

kili olduğundan, HIPEK'li SRC yapılacak olan hastalarını seçmek için PCI ile değerlendirme esastır. Bununla ilgili yapılan son yıllardaki çalışmalarda, hastaların PCI değeri 7'den düşük olduğunda ve tam bir sitoreduksiyon (CCS-0) elde edildiğinde, gerçek bir kür olasılığı gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. 2020'de, Almanya da 235 hasta ile yapılan bir çalışmada ortalama yaşam süresi PCI değeri 0-6 olan hastalar için yaşam süresi 18 ay, 7-15 olan için 12 ay ve 16-39 değeri olan için ise 5 ay olarak bulmuşlardır⁽¹⁶⁾. 2019 yılında Bonnot ve arkadaşları CYTO-C-HIP çalışmasında HIPEK alan hasta grubunda ortalama yaşam süresi 18.8 ay iken HIPEK almayan grupta ise 12.1 ay olarak gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

Peritoneal Hastalığı Olanlarda SRC ve HIPEK Yaklaşım

Mide kanser orjini peritoneal metastazı olan hastalarda sistemik kemoterapi tek başına hayal kırıklığı yaratan sonuçlar vermiştir. Sınırlı ya da potansiyel olarak rezeke edilebilecek peritoneal hastalığı olanlar multimodel bir yaklaşımla tedavi edilmelidir. Batı da ameliyat öncesi ve sonrası sistemik kemoterapi standart tedavi olmuştur. 2006'da yayınlanan MAGIC⁽¹⁸⁾ çalışması uzak metastatik hastalığı olmayan hastalar için 3 kür preoperatif ve 3 kür postoperatif ECF/ECX (epirubicin, cisplatin ve fluorouracil or capecitabine) içeren rejimler, 2019 yılında yayınlanan FLOT4 (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel) çalışmasına kadar standart tedavi idi. Bu çalışmadan sonra, lokalize tümörü olan periton hastalığında, bazı uzak metastatik hastalıkta bile bu rejim 4 kür preoperatif ve 4 kür postoperatif verilmeye başlanıldı⁽¹⁹⁾. Japonya'da ise S-1 ile birlikte cisplatin rejimi içeren rejimler metastatik mide kanserlerinde standart tedavi olarak kabul edilmiş ve %50'yi aşan yüksek oranlarda cevap alınmıştır. Ayrıca Faz II çalışmalarda bu rejimin preoperatif olarak uygulanabilirliği de gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Mide kanserinden kaynaklanan peritoneal karsinomatosis riski yüksek olan hastalar için, ne neoadjuvan ne de adjuvan tedavi yaklaşımlarının peritoneal karsinomatosa ilerlemeyi azalttığı gösterilmediğinden tedavi

sınırlı kalmaktadır. Bu hastalarda tek başına agresif sistemik kemoterapilerin bir sonuç vermediği anlaşılmış üzerine SRC'yi ve ısıtılmış intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) içeren multimodalite tedavi seçilmiş hastalarda umut verici sonuçlara yol açmıştır. Mide kanserli peritoneal metastazı olan çok sayıda hasta, hastalığın boyutu nedeniyle SRC ve HIPEK'ten fayda görmeyebilir. Ameliyat öncesi görüntüleme, yalnızca sitoreduksiyonun planlanmasına yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda rezeke edilemeyen hastalığı olan hastalarda gereksiz laparotomiye de önler. Sugarbaker'ın peritoneal kanser indeksi (PCI) ile ölçülen peritoneal metastazların kapsamı, sitoreduksiyonun tamlığını (CCS) ve müteakip sağkalımı önemli ölçüde etkiler.

Düşük PCI değeri ve tam bir sitoreduksiyon (CCS-0) sağkalımı uzatmak için temel gerekliliktir ve deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. SRC'nin ilk amacı, gastrektomi, D2 lenfadenektomi ve peritonektomileri ve visseral rezeksiyonları içerebilen tüm peritoneal implantların çıkarılması yoluyla tüm görünür hastalıkları ortadan kaldırmaktır. Peritonektomi prosedürü nasıl yapılacağı Sugarbaker tarafından tanımlanmıştır. Cerrahi sırasında tüm makroskopik hastalıkları ortadan kaldırılmasına rağmen rezidüel mikroskobik hastalık nedeni ile olası peritoneal nüksler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle HIPEK, sinerji ve ısının etkisi ile yüksek sitostatik dozlar yoluyla bu mikroskobik hastalığı ortadan kaldırmaya çalışır. HIPEK'te mide kanseri için çok sayıda ilaç kullanılmıştır ve şu anda optimal ilaç rejimi veya dozlama stratejisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Mitomisin C, cisplatin ve taksanlar kanıtlanmış sistemik aktivite, hipertermi ile sinerjistik aktivite ve konsantrasyona bağlı toksisite dahil olmak üzere ideal bir ilacın özelliklerini sergiledikleri için en yaygın kullanılan ajanlardır. Sisplatin dozu 60-90 dakikada 50-200 mg/m² arasında değişirken, mitomisin için en sık kullanılan doz 60-120 dakikada 30-40 mg'dır, Oksaliplatin de 460 mg/m² dozunda 30 dakikada kullanılmaktadır.

Günümüzde MK kaynaklı PK'lı hastalarda SRC ve HIPEK en iyi tanımlanmış tedavi yöntemi olup bununla ilgili çalışmalar (Tablo 1)'de özetlenmeye çalışılmıştır.

Tablo 1: Mide kanseri kaynaklı peritoneal metastazların tedavisinde HIPEK ile ilgili yayınlanmış çalışmalar

Yazar, Yıl	Hasta sayısı	İlaç	Morbidite
Yonemura 1996, ⁽²¹⁾	83 (SRC + HIPEK)	MMC + Cisplatin + Etoposide	NA
Fujimoto 1997, ⁽²²⁾	48 (SRC + HIPEK) vs. 18 (SRC)	MMC	NA
Glehen 2010, ⁽²³⁾	159 (SRC + HIPEK)	MMC, Cisplatin, Oxaliplatin	Grade 3-4: 27.8%. Mortalite: 6.5%
Yang 2011, ⁽²⁴⁾	34 (SRC + HIPEK) vs. 34 (SRC)	MMC + Cisplatin	14.7% vs. 11.7%. Mortalite: 0%
Manzanedo 2019 ⁽¹²⁾	88 (SRC + HIPEK)	Cisplatin, Doxorubicin, MMC, Oxaliplatin	Grade III-IV D-C: 31%. Mortalite: 3.4%
Bonnot 2019, ⁽¹⁷⁾	180 (SRC + HIPEK) vs. 97 (SRC)	MMC, Cisplatin, Oxaliplatin	53.7% vs. 55.3%. Mortalite: 7.4% vs. 10.1%
Rau 2020, ⁽¹⁶⁾	235 (SRC + HIPEK)	MMC, Cisplatin, Doxorubicin, Oxaliplatin	Grade III-IV D-C: 17%. Mortalite: 5.1%

SRC: sitoreduktif cerrahi, **MMC:** mitomycin-C, **NA:** yok, **OS:** Genel sağ kalım, **D-C:** Dindo-Clavien sınıflaması.

Günümüzde, Asya da hasta kabul eden birkaç çalışma, Alman faz III çalışması (GASTRIPEC, NCT02158988) ve Hollanda klinik çalışması (PERISCOPE II, NCT03348150), HIPEK'in GC kaynaklı PM için rolünü değerlendirmekte olan çalışmalar devam etmektedir. Muhtemelen birkaç yıl içinde, bu çalışmalardan daha fazla bilgi sahibi olacağız gibi görünüyor.

Neoadjuvant İntraperitoneal Kemoterapi

Neoadjuvant intraperitoneal kemoterapinin hedefi, peritoneal hastalık yükünün azaltılarak tam sitoredüksiyonun sağlanabilecek hasta sayısını artırmaktır. Pozitif peritoneal sitolojisi veya düşük hacimli peritoneal karsinomatozisi olan hastalarda gastrektomiden önce HIPEK kullanımını neoadjuvant bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Son zamanlarda bu konuyla ilgili laparoskopik yöntem ile yapılmış iki çalışma mevcuttur^(25, 26). Yonemura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 kür laparoskopik neoadjuvant HIPEK (docetaxel ve cisplatin kombinasyonu ile) ile tedavi edilen 53 hastanın %68'inde peritoneal sitolojisi sonuçları pozitiften negative ve anlamlı PCI düşüşü gözlemlenmiştir. Diğer çalışmada da benzer sonuçlar gösterilmiştir. Ek olarak bu çalışma peritoneal hastalığı değerlendirmede laparoskopinin potansiyel bir araç olduğu gösterilmiştir.

Neoadjuvant tedavi ile ilgili diğer bir çalışma ise 2006 yılında Yonemura ve ark. tarafından tanımlanan, mide kanserinden peritoneal karsinomatozlu hastalar için neoadjuvant intraperitoneal ve sistemik kemoterapiyi (NIPS) içeren yeni bir çift yönlü kemoterapi tedavisi oldu⁽²⁷⁾. Bu uygulamanın mantığı peritoneal karsinomatozu sistemik dolaşım yoluyla ve peritoneal kavite içinden difüzyon yoluyla hedef alarak tam bir sitoredüksiyon sağlamayı hedeflemektir. Bu uygulamada abdominal kaviteye bir port sistemi yerleştirilmesini takiben NIPS öncesinde ve sonrasında peritoneal sitoloji çalışılmaktadır. Daha sonra bununla ilgili Canbay ve ark. tarafından NIPS/BIPSC yöntemiyle tedavi edilen hastaların sonuçları 2014 yılında yayınlanmıştır⁽²⁸⁾. NIPS'e cevabı olan ve SRC+HIPEK uygulanan hastaların ortalama yaşam süresinin pozitif sitoloji veya peritoneal depozitler nedeniyle SRC uygulanamayanlara göre daha iyi olduğunu bildirmişlerdir

Erken Postoperatif İntraperitoneal Kemoterapi (EPIC)

EPIC, hipertermi olmadan her 24 saatte bir instilasyonlarla, postoperatif birinci 4. ve 5. gün uygulanır. EPIC rejimleri, EPIC'in tekrarlanan uygulamaları nedeniyle kullanılabilen hücre döngüsüne özgü ilaçlar olan mitomisin C, 5-Fluorourasil veya taksanları içerir.

EPIC ile yapılan çalışmalar genelde peritoneal hastalığı olmayan hastalar için yapılmıştır ve sonuçları iyidir ancak peritoneal tutulumu olan hastalar için kullanımı yaygın değildir. EPIC, SRC ve HIPEK yapılan uygun hastalara ek tedavi olarak eklenebilir ve postoperatif komplikasyonları diğer yöntemlere göre daha fazladır.

Profilaktif/Adjuvan HIPEK

Peritoneal lavaj sıvısında pozitif sitoloji (Cy+) gelmesinin ve yüksek riskli hastalarda (özellikle serozal tutulum, ileri nodal durum, tümör boyutu, genç yaş, kadın cinsiyet, taşlı yüzük hücreli ve diffüz mikst histoloji) peritoneal rekürrens riskini arttırdığı düşünülmektedir ve bu hastalarda peritoneal nüksü önlemek önemlidir. 1988'de Koga ve ark. Küratif gastrektomiye HIPEK eklemenin sağkalımda uzun vadeli faydasının olduğunu bildiren ilk çalışmadır⁽²⁹⁾. Birçok Asya çalışması profilaktik HIPEK'in tedavi olarak kullanımının etkili bir yöntem olduğunu gösterilmiştir. Son zamanlarda adjuvan HIPEK ile ilgili Desiderio ve arkadaşlarının 2.000'den fazla hastayla yaptığı 11 klinik ve 21 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizini yayınladı⁽³⁰⁾. Adjuvan HIPEK ile tedavi edilen hastalarda 5 yıllık sağ kalımı tek başına cerrahi ile tedavi edilen hastalardan daha iyiydi. Yayımlanan çalışmaların çoğu Asya kökenlidir ve belki de bu nedenle profilaktik HIPEK kullanımı batı ülkelerine yaygınlaşmamıştır. Ancak şuan şu anda Avrupa'da sitoloji pozitif PK hastalarında yeni ve önemli bir klinik çalışma devam etmektedir (GASTRICHP) ve sonuçlarının Asya araştırmalarına benzer olup olmadığını sonuçlar elde edildiğinde anlayacağız⁽¹⁴⁾. Sonuç olarak, bu analizler ilerlemiş mide kanseri için en iyi intraperitoneal kemoterapi rejimini belirlemek için kullanılamaz. Ek olarak, optimal ajan seçimi, dozaj ve tedavi süresi dahil olmak üzere birçok soru yanıtlanmayı beklemektedir.

Palyatif HIPEK

Birçok hastada GC'den rezeke edilemeyen bir PM vardır ve bu vakalarda karın ağrısı, nefes darlığı, erken tokluk veya yorgunluk semptomları ile malign asit gelişebilir. Laparoskopik HIPEK bu hastalar için bir seçenektir. Facchiano ve ark. palyatif laparoskopik HIPEK ile tedavi edilen 76 hastayı içeren sistematik bir inceleme yayınladı. Assit kontrolünde %95 başarı, %7 hafif komplikasyon ve ciddi morbidite olmadığını bildirmişlerdir⁽³¹⁾.

Basınçlı İntraperitoneal Kemoterapi (PIPAC)

Burada sunulan veriler, SRC ve HIPEK'in ulusal tedavi kılavuzlarına dahil edilmesini gerektirmek için, özellikle Batı popülasyonlarında daha ileri-

ye dönük denemeler geliştirmek için bir temel sağlar. Optimal intraperitoneal kemoterapi ajanı ve dozlaması, intraperitoneal kemoterapinin optimal zamanlaması ve sırası, morbiditeyi daha da azaltma stratejileri ve bu müdahalelerden en çok fayda sağlayacak hasta popülasyonu dahil olmak üzere birçok soru yanıtlanmayı beklemektedir. Şu anda, Avrupa ve Çin'de peritoneal karsinomatozis için oksaliplatin, oksaliplatin ve paklitaksel ve mitomisin ve sispaltin veya lokal ileri mide kanseri için profilaktik HIPEK için farklı dozlar ve kalma süreleri kullanan çeşitli denemeler devam etmektedir. Bu soruları cevaplamak için yapılan araştırmalar devam ederken, HIPEK ve EPIK'in bazı eksikliklerini gidermeye ve bu prosedürler için uygun hasta popülasyonunu genişletmeye yardımcı olmak için yeni intraperitoneal teknikler geliştirilmektedir. PIPAC, yüksek tümör ilaç konsantrasyonu ve daha derin penetrasyon sağlamak için aerosolize kemoterapi kullanan yeni bir tekniktir. PIPAC genel anestezi sırasında 12 mm Hg pnömooperitoneum oluşturmak için laparoskopik giriş yapılır ve 30 dakika tutulan kapnoperitoneum oluşturmak için nebulize kemoterapi verilir. Normotermik kapnoperitoneum (37°C, 12 mmHg) elde etmek için karın CO₂ ile şişirilir, ardından periton boşluğu araştırılır, asit sıvısı varsa boşaltılır, peritoneal kanser indeksi (PCI) skoru değerlendirilir ve biyopsiler alınır.

KAYNAKLAR

- (1) Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al., 2021. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries. CA: A Cancer J. Clin. 71 (3), 209-249
- (2) Torre, L.A.; Siegel, R.L.; Ward, E.M.; Jemal, A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. Cancer Epidemiol. Biomark Prev. 2016, 25, 16-27.
- (3) Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2018, 6868, 394-424.
- (4) Macrì A, Morabito F. The use of intraperitoneal chemotherapy for gastric malignancies. Expert Rev Anticancer Ther 2019; 19: 879-88.
- (5) Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a

Sitotoksik bir solüsyon nebulize edilir ve prosedüre özel, patentli bir cihaz (CapnoPen®) kullanılarak yüksek basınçta enjekte edilir. Mide kanseri için sispaltin 7,5 mg/m² ve doksorubisin 1,5 mg/m² en sık kullanılan ajanlardır⁽³²⁾. Terapötik kapnoperitoneum 30 dakika tutulur ve daha sonra kapalı bir atık sistemi yoluyla boşaltılır. PIPAC her 4-6 haftada bir tekrarlanabilir ve tek başına (yani "tek yönlü") veya sistemik kemoterapinin yanında "çift yönlü" bir şekilde, dönüşümlü döngülerde verilebilir. Faz I ve II verileri, PIPAC'ın yumurtalık, kolorektal ve mide kanseri dahil olmak üzere birçok birincil tümör bölgesinden kaynaklanan peritoneal metastazların yönetimi için güvenliği ve tolere edilebilirliği konusunda cesaret verici olmuştur. Ek olarak, çalışmalar birden fazla PIPAC tedavisi sağlamanın fizibilitesini doğrulamıştır ve hastanın yaşam kalitesini korurken sağ kalımda iyileşme önermektedir.

Sonuç

HIPEK hakkında henüz yanıtlanmamış pek çok soru var. Uygulama tekniği, ilaç, taşıyıcı solüsyon ve veriliş zamanı hiçbir klinik çalışmada karşılaştırılmamıştır. Yayınlanan farklı çalışmalar, tüm bu konularda farklılık göstermeden HIPEK'in faydasını göstermektedir. Ancak standart bir tedavi rejimi hala tam olarak oluşturulamamıştır ve klinik çalışmalar devam etmektedir.

- population-based study on incidence, survival and risk factors. Int J Cancer 2014; 134: 622-8.
- (6) Tidadini, F., Abba, J., Quesada, J.L., et al., 2021. Effect of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy on the Survival Rate of Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin. J. Gastrointest. Cancer.
- (7) Glehen, O.; Passot, G.; Villeneuve, L.; Vaudoyer, D.; Bin-Dorel, S.; Boschetti, G.; Piaton, E.; Garofalo, A. GASTRICHIP: D2 Resection and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Locally Advanced Gastric Carcinoma: A Randomized and Multicenter Phase III Study. BMC Cancer 2014, 14, 183.
- (8) Yonemura, Y.; Elnemr, A.; Endou, Y.; Ishibashi, H.; Mizumoto, A.; Miura, M.; Li, Y. Effects of Neoadjuvant Intraperitoneal/Systemic Chemotherapy (Bidirectional Chemotherapy) for the Treatment of Patients with Peritoneal Metastasis from Gastric Cancer. Int. J. Surg. Oncol. 2012, 2012, 148420.

- (9) Koemans, W.J., Lurvink, R.J., Grootcholten, C., Verhoeven, R.H.A., de Hingh, I.H., van Sandick, J.W., 2021. Synchronous peritoneal metastases of gastric cancer origin: incidence, treatment and survival of a nationwide Dutch cohort. *Gastric Cancer* 24 (4), 800-809.
- (10) Brucher, B.L.; Piso, P.; Verwaal, V.; Esquivel, J.; Derraco, M.; Yonemura, Y.; Gonzalez-Moreno, S.; Pelz, J.; Konigsrainer, A.; Strohlein, M.; et al. Peritoneal Carcinomatosis: Cytoreductive Surgery and HIPEK-Overview and Basics. *Cancer Investig.* 2012, 30, 209-224.
- (11) Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 242-6.
- (12) Manzanedo I, Pereira F, Rihuete Caro C, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEK) for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP). *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2615-21.
- (13) Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 230-40.
- (14) Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRI-CHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* 2014; 14: 183.
- (15) Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1971-9.
- (16) Rau B, Brandl A, Piso P, et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer* 2020; 23: 11-22.
- (17) Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2028-40.
- (18) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
- (19) Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1948-57.
- (20) Satoh S, Hasegawa S, Ozaki N, et al. Retrospective analysis of 45 consecutive patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy using an S-1/ CDDP combination. *Gastric Cancer* 2006; 9 (2):129-35.
- (21) Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996; 119: 437-44.
- (22) Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79: 884-91.
- (23) Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370-7.
- (24) Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-81.
- (25) Badgwell B, Blum M, Das P, et al. Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3338-44.
- (26) Yonemura Y, Ishibashi H, Hirano M, et al. Effects of Neoadjuvant Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Neoadjuvant Intraperitoneal/Systemic Chemotherapy on Peritoneal Metastases from Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 478-85.

- (27) Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, et al. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 661-5.
- (28) Canbay, E.; Mizumoto, A.; Ichinose, M.; Ishibashi, H.; Sako, S.; Hirano, M.; Takao, N.; Yonemura, Y. Outcome Data of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Origin Treated by a Strategy of Bidirectional Chemotherapy Prior to Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in a Single Specialized Center in Japan. *Ann. Surg. Oncol.* 2014, 21, 1147-1152.
- (29) Koga, S.; Hamazoe, R.; Maeta, M.; Shimizu, N.; Murakami, A.; Wakatsuki, T. Prophylactic Therapy for Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer by Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion with Mitomycin C. *Cancer* 1988, 61, 232-237.
- (30) Desiderio J, Chao J, Melstrom L, et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017; 79: 1-14.
- (31) Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2946-50.
- (32) Nowacki, M., Alyami, M., Villeneuve, L., et al., 2018. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: an international survey study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 44 (7), 991-996.



OLAĞANDIŞI KANSER PRİMERLERİNDEN KAYNAKLANAN PERİTONEAL METASTAZ İÇİN SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK

Dr. Hizami Amin-Tai⁽¹⁾, Dr. Semra Demirli Atıcı^(2, 3), Dr. Aras Emre Canda, PhD^(2, 5),
Dr. Cem Terzi⁽⁴⁾

(1) Putra Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Bölümü, Malezya

(2) KRC Private Centre for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies

(3) Acıbadem Kent Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

(4) Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi

(5) KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi Konuk Hekim

Özet:

Oligometastazlar, lokalize hastalık ile kanserin geniş çapta metastatik yayılımı arasında, küratif tedavi stratejisinin uygulanabileceği bir durumdur. Radyolojik görüntüleme, cerrahi teknikler ve onkolojik tıptaki ilerlemeler, tedavi edilebilir malignitelerin sınırlarını genişletmiştir. Peritoneal metastazlar (PM) oligometastatik durum olarak kabul edilebilir. Kolorektal ve over karsinomundan kaynaklanan PM için uygulanan sitoredüktif cerrahi (CRS) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapiyi (HIPEC) kapsayan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bununla birlikte çok sayıda olağandışı kanser primerinden kaynaklanan PM'ye de bu tedavi stratejisi uygulanabilir. Yayınlanan kanıtlar çok sağlam olmasa da bu durumların tedavisinde CRS/HIPEC'nin sürvi açısından faydalarını gösteren işaretler mevcuttur. Bu derlemenin amacı, primer peritoneal maligniteler (PPM), malign peritoneal mezotelyoma (MPM), psödomiksoma peritonei ve kolorektal, epitelyal over ve gastrik karsinomadan kaynaklanan PM dışındaki olağandışı primer karsinomlardan köken alan peritoneal hastalıklar da CRS ve HIPEC uygulamasını tartışmaktır.

Abstract:

Oligometastases is a state between localised disease and widely metastatic spread of cancer where curative treatment strategy can be applied. Advancements in radiological imaging, surgical techniques, and oncological medicine has stretched the boundaries of curable malignancies. Peritoneal metastases (PM) can be considered an oligometastatic state. There are numerous published studies covering cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for PM from colorectal and ovarian carcinoma. However, the treatment strategy can also be applied to PM from numerous unusual cancer primaries. The published evidence is not as robust, but there are signs pointing towards survival benefits of CRS/HIPEC in the management of these conditions. The aim of this review is discuss the application of CRS and HIPEC in peritoneal disease arising from unusual primary carcinomas other than primary peritoneal malignancies (PPM), malignant peritoneal mesothelioma (MPM), and pseudomyxoma peritonei, and PM arising from colorectal, epithelial ovarian, and gastric carcinoma.

Giriş

Oligometastazlar, lokalize hastalık ile kanserin geniş çapta metastatik yayılımı arasında, küratif tedavi stratejisinin uygulanabileceği bir durumdur^(1, 2). Bu benzersiz kanser evresinin daha iyi anlaşılması, kanser tedavisi yaklaşımında paradigma değişikliğine yol açtı. Tanısal görüntülemeadaki ilerlemeler, sınırlı metastatik lezyonların daha iyi tespit edilmesini ve daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. Cerrahi teknikler, tıbbi teknolojiler, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve radyasyon tedavisindeki gelişmeler ve hastalık sürecine ilişkin daha derinlemesine bilgi, oligometastaz kavramının ve tedavi stratejisinin her zamankinden daha fazla genişlemesine yol açtı^(1, 3).

Peritoneal metastaz (PM) için varsayılan tedavi stratejisi palyatifti. Sitoredüktif cerrahinin (CRS) kullanılmaya başlanması ve intraperitoneal kemoterapinin uygulanması bu algıyı değiştirmiştir⁽⁴⁾. PM'li hastalar artık potansiyel olarak tedavi edilebilir durumdadırlar. PM oligometastatik bir durum olabilir. CRS kavramı basittir; hastalığın tamamen temizlenmesi, daha iyi sürvi sonuçlarına denktir^(4, 5). Bununla birlikte, uygulama basit olmaktan başka bir nitelik taşımamaktadır. Prosedür için hasta seçerken, tümör biyolojisi, peritoneal yayılımın kapsamı ve hastanın fiziksel durumu gibi çeşitli faktörler devreye girer^(4, 6). Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC), peritoneal lezyonlarla mücadelede kullanılan silahlardan bir diğeridir. CRS ile birleştirildiğinde hastalığın temizlenmesinde sinerjistik etki gösterir, ancak klinik uygulamadan önce fayda ve morbidite arasındaki dengenin dikkate alınması gerekir⁽⁶⁻⁸⁾.

CRS ve HIPEC kullanımı birkaç durumda kapsamlı olarak araştırılmaktadır ve nadir görülen primer peritoneal maligniteler (PPM), malign peritoneal mezotelyoma (MPM) ve psödomiksoma peritonei'nin (PMP) küratif tedavisinde altın standarttır^(4, 6, 9). Kolorektal, epitelyal over ve gastrik karsinomlardan kaynaklanan PM içeren bazı klinik çalışmalarda da CRS ve HIPEC'in olumlu faydaları gösterilmiştir^(7, 10-13).

Bu derlemenin amacı, PM oluşumunu ve PPM, PMP, MPM dışındaki olağandışı primer karsinomlardan (**Tablo 1**) kaynaklanan periton hastalığında ve ve kolorektal, epitelyal over ve gastrik karsinomadan köken alan PM'de CRS ve HIPEC uygulamasını araştırmaktır.

Peritoneal Yayılımla İlgili Teoriler

Peritoneal metastatik kaskad, kanser hücrelerinin primer tümörden ayrılması ve peritoneal kavite mikroortamında hayatta kalmasıyla başlar⁽¹⁴⁾. Tümör hücrele-

rinin hayatta kalması, örneğin yolak regülasyonlarının aktivasyonu veya yüzey molekülleri modifikasyonları yoluyla, hücrelerin anoikis direnci geliştirip geliştirmediğine bağlıdır⁽¹⁵⁾. Ardından kanser hücreleri peritoneal mezotelyal tabakaya yapışır, submezotelyal boşluğa sokulur ve daha sonra peritoneal depozite dönüşür^(14, 15). İntraabdominal tümörlerde, kanser hücrelerinin peritoneal kaviteye girişinin, hücrelerin primer tümörden spontan olarak ayrılmasından veya iyatrojenik nedenleri içeren ikincil nedenlerle ayrılmalardan kaynaklanabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Kanser yayılır ve ardından peritoneal kavite içinde transkoe-lomik yayılma sürecini takip eder^(4, 15, 16). Ancak PM gelişen ekstraabdominal primer kanserlerde hematogen ve lenfatik yayılımı içeren alternatif yollar devreye girebilir^(4, 15, 16). Bu teori, ekstraabdominal kanser primerlerinden kaynaklanan PM gelişen hastaların çoğunun aynı zamanda eş zamanlı sistemik metastazlara sahip olduğu gerçeğiyle desteklenmektedir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Bazı tümör türlerinin tercihen peritona yayılımı heyecan verici bir araştırma konusudur ve keşifler hastalığın gelecekteki tedavisinde etkili olabilir^(8, 15, 19).

Tablo 1. Potansiyel olarak CRS ve HIPEC ile tedavi edilebilen olağandışı kanser primerleri⁽¹⁶⁾

Abdominal	Ekstraabdominal
İnce bağırsak adenokarsinomu	Meme kanseri
Nöroendokrin tümörler	Akciğer kanseri
Urakal müsinöz adenokarsinoma	Sarkoma
Prostat kanseri	Tiroid kanseri
Nefroblastoma	Melanoma
Hepatosellüler karsinoma	Germ hücreli testiküler tümör
Pankreas kanseri	
Endometrial adenokarsinoma	
Adrenokortikal adenokarsinoma	
Düşük malign potansiyele sahip over tümörleri	
Endoservikal müsinöz adenokarsinoma	
Mezenterik kist	

Abdomenden Kaynaklanan Olağandışı Primerler

(i) İnce Bağırsak Adenokarsinomu

İnce bağırsak kanseri gastrointestinal malignitelerin %5'ten daha azını oluşturmaktadır⁽²⁰⁻²²⁾. En yaygın subtipler, yaklaşık %40'ı oluşturan ince bağırsak adenokarsinomu (SBA) ve nöroendokrin tümörleridir (NET) ve ince bağırsak kanseri subtiplerinin geri kalanını gastrointestinal tümörler (GIST), lenfoma ve sarkoma oluşturur^(23, 24). SBA'nın neredeyse %40'ı metastatik hastalık olarak ortaya çıkar ve bu oran durumun teşhisindeki zorlukları yansıtır^(24, 25). Periton SBA için en yaygın senkron ve metakron metastaz bölgelerinden biridir^(20, 26). SBA'ya yönelik tedavi stratejileri kolorek-

tal kanser tedavisine dayanıyordu ancak kolorektal adenokarsinomla karşılaştırıldığında SBA prognozu daha kötüdür^(22, 24). Geç evre başvuru oranının yüksekliğiyle birleştiğinde, ortalama genel sürvi (OS) 12 - 20 ay arasında ve genel 5 yıllık sürvi oranı 15-34 ay arasında değişmektedir^(20, 24-28). Evre IV hastalık için 1 yıllık OS %20-60 arasında değişir ve 5 yıllık OS %5'ten azdır^(22, 25, 26, 29).

SBA kaynaklı peritoneal metastazların (PMSBA) tedavisinde CRS ve HIPEC kullanımını araştıran birçok vaka serisi bulunmaktadır. Tercih edilen rejimler esas olarak Mitomisin C ve Oksaloplatin bazlı rejimlerdi (**Tablo 2**). %2'nin altında olduğu bildirilen mortalite oranları ve %30'un altında olduğu kaydedilen yüksek dereceli morbidite oranları (Derece III ve IV Clavien-Dindo morbiditesi), diğer kökenlerden kaynaklanan peritoneal karsinomatozide CRS-HIPEC kullanımı için rapor edilen oranlarla karşılaştırılabilir.

Tablo 2. CRS ve intraperitoneal kemoterapi (HIPEC/EPIC) ile tedavi edilen PMSBA ile ilgili yayınlanmış çeşitli vaka serileri arasında karşılaştırma.

Çalışma	Hasta sayısı	Rejim	Medyan OS	Medyan DFS	1 Yıllık OS	3 Yıllık OS	5 Yıllık OS
Liu 2018 20	152	MMC ($\pm$ sisplatin/doksorubisin/irinotekan), Oksaliplatin ($\pm$ 5FU and LV/irinotekan)	32 ay	14 ay	%83.2	%46.4	%30.8
Saxena 2017 25	16 (6 hasta HIPEC + EPIC aldı)	MMC (90 dakika içinde %1.5 dekstroz içinde 12.5 mg/m ²) $\pm$ EPIC (5 gün boyunca 650 mg/m ² 5FU ile 50 mEq sodyum bikarbonat)	24.7 ay	11.3 ay	%93	%34	%17
Legue 2017 26	15	Hollanda protokolü (MMC veya Oksaliplatin)	20 ay	-	%86.7	%26.7	-
Van Oudheusden 2015 27	16	MMC (90 dakika içinde 35 mg/m ²)	30.8 ay	9.5 ay	-	-	-
Sun 2013 28	17	MMC (60 dakika içinde 30 mg ve sonraki 60 dakika içinde ilave 10 mg)	37 ay	18.4 ay	%94.1	%48.3	%6.9

CRS sitoredüktif cerrahi, **HIPEC** hipertermik intraperitoneal kemoterapi, **EPIC** erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi, **PMSBA** ince bağırsak adenokarsinoma kökenli peritoneal metastazlar, **OS** genel sürvi, **DFS** hastalıksız sürvi, **MMC** mitomisin C, **5FU** 5-florourasil, **LV** lökovorin

(ii) Hepatosellüler Karsinoma

Karaciğer kanseri dünya çapında ilk 5 kanser arasında yer alır ve karaciğer kanserinin %85'i hepatosellüler karsinomdur (HCC)^(30, 31). HCC'li hastaların yaklaşık %40'ında metastatik hastalık mevcuttur^(32, 33). HCC'den kaynaklanan peritoneal metastaz (PMHCC) prevalansının yaklaşık %18 olduğu tahmin edilmektedir^(30, 34). Perkütan tümör biyopsisi, perkütanöz ablasyon tedavisi ve spontan tümör rüptürünün peritoneal yayılma riskini artırdığı gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Evre IV HCC'nin tanısı çok yetersizdir, medyan sürvi 6-14 ay arasındadır ve sistemik tedaviyle bile 1 yıllık sürvi oranları %20-39 arasındadır⁽³³⁻³⁵⁾.

PMHCC tedavisinde CRS ve HIPEC kullanılan agresif tedavi stratejisinin değerlendirildiği retrospektif çalışmalarda, geleneksel palyatif tedavinin kötü prognozuna kıyasla sürvide gelişmeler olduğu göste-

rir nitelikteydi^(20, 22, 25, 27). PMSBA için CRS ve HIPEC kullanımı, tek başına sistemik palyatif kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre daha uzun süreli, daha iyi bir OS ile sonuçlandı^(22, 25). Daha iyi sürvi belirleyicileri arasında düşük tümör yükü (Peritoneal Kanser İndeksi (PCI) skoru <15), iyi diferansiye tümör, lenf nodu tutulumu olmayan hastalık, tam sitoredüksiyon (CC0-1), düşük anastomoz sayısı ve ince bağırsak rezeksiyonu miktarı ile CRS-HIPEC ile PMSBA tanısı arasında 6 ay veya daha kısa süre olması yer alır^(20, 22, 27). Bununla birlikte, CRS-HIPEC ile tedavi edilen PMSBA hastalarında OS'deki belirgin iyileşmeye rağmen tedavi başarısızlığı yaygındır. Medyan hastalıksız sürvi (DFS) 7 -14 ay arasında değişir ve 2 yıllık DFS %10'dan azdır^(22, 25). Bu veriler, PMSBA sürvi oranını iyileştirmek için hasta seçimi, HIPEC rejimleri ve adjuvan tedavi rejimlerini çevreleyen yolların daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

rilmiştir (**Tablo 3**). Ancak tedavide HIPEC ilavesinin rolü hala tartışmalıdır. Tam sitoredüksiyon tek başına hem OS hem de DFS'de anlamlı iyileşme sağlamıştır ve CRS'nin HIPEC ile birleştirilmesi daha olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan sürvi eğilimleri göstermiştir^(30-33, 35). Bu çalışmalardaki kohort sayısı az olduğundan elde edilen sonuç bu tedavi yöntemine daha fazla ilgi uyandırılmalıdır. Çalışmalarda kullanılan HIPEC ajanları farklılık göstermektedir; en çok kullanılan ajanlar sisplatin, mitomisin C ve doksorubisindir^(32, 35). Diğer hastalıklardan kaynaklanan PM tedavisinde hasta seçimi çok önemlidir. PMHCC hastalarında tümör yükü ve PCI skorunun yanı sıra dikkate alınması gereken başka önemli faktörler de vardır. İdeal cerrahi adayı fiziksel olarak formda olmalı (Child's-Pugh Skoru A), herhangi bir portal hipertansiyon kanıtı bulunmamalı ve yeterli Fonksiyonel Karaciğer Kalıntısı (FLR) sahip olmalıdır⁽³²⁾.

Tablo 3. CRS ve HIPEC ile tedavi edilen PMHCC ile ilgili yayınlanmış çeşitli vaka serileri (5'ten fazla vaka) arasında sürvi verilerinin karşılaştırılması

Çalışma	Hasta sayısı	Ortalama PCI	OS	PFS
Mehta 2018 35	21	14 (2-35)	Medyan 46.7 ay 3 yıllık %88.9 5 yıllık %49.4	Medyan 26.3 ay 3 yıllık %36.5 5 yıllık %36.5
Leigh 2020 32	9	12 (6-16)	Medyan 42 ay 1 yıllık %74 3 yıllık %59	Medyan 7 ay 1 yıllık %27 3 yıllık %0
Hung 2020 31	6	18.5 (8-25)	Medyan 16 ay 1 yıllık %66.7 4 yıllık %33.3	-
Tabrizian 2014 30	14 (7 hasta HIPEC aldı)	9.9 (± 8.3)	Medyan 35.6 ay CRS ve HIPEC: 42.1 ay	Medyan 5.1 ay 3 yıllık %0

CRS sitoredüktif cerrahi, **HIPEC** hipertermik intraperitoneal kemoterapi, **OS** genel sürvi, **PFS** progresyonsuz sürvi, **PM-HCC** hepatosellüler karsinoma kökenli peritoneal metastazlar, **PCI** peritoneal kanser indeksi

(iii) Urakal karsinoma

Urakus normalde medyan ligamente dönüşür, ancak yetişkinlerin üçte birinde varlığını sürdürebilir⁽³⁶⁾. Urakal kalıntı, apendisiyel müsinöz neoplazma benzer şekilde, çeşitli düzeyde agresifliğe sahip olan urakal karsinoma yol açabilir^(16, 37). Urakal müsinöz neoplazm mesane kanserlerinin yüzde birinden azını oluşturur, PMP'nin nadir nedenlerinden biridir ve tanı konularının yarısından azı 5 yıldan uzun süre hayatta kalır^(36, 38). Hastalığın daha iyi anlaşılması ve erken tanınması, CRS ve HIPEC ile kesin tedavinin preoperatif olarak planlanmasına olanak sağlar.

Ellili veya altmışlı yaşlarda ortaya çıkan bir erkek yatkınlığı vardır. Yayınlanan verilerden bir semptom ve bulgu triadı elde edilmiştir^(16, 39). Çoğu hasta mukusüriden şikayetçidir. Mesane kubbesini kapsayan ve umbilikus yakınındaki karın duvarına ince doğrusal bir yapı ile bağlanan orta hat kistik kitlesini gösteren radyolojik bulgular, urakal neoplazmları düşündürmektedir^(38, 40). Yüksek tümör markırları, özellikle karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) triadı tamamlar^(16, 36, 38). Diagnostik laparoskopi ve asit sıvısı sitolojisi, klinik olarak lokalize hastalık (cN0M0) tanısı alan yüzde 21'e kadar varan oranda hastada peritoneal yayılımı tespit edebilir⁽⁴¹⁾.

Bu durumu tedavi etmek için Mitomisin C ve Ok-saliplatin rejimlerini içeren HIPEC uygulanmıştır^(36, 38, 39). Sürvi verileri, 31 aya kadar hastalıksız sürvi, %66,7 oranında 2 yıllık hastalığa özgü sürvi (DSS) ve %55,6 düzeyinde 5 yıllık DSS ile gösterdi ve bu değerler, lokalize hastalığı olan hastaların değerleriyle karşılaştırılabilir niteliktedir^(36, 38, 42). Sistemik kemoterapi ile

tedavi edilen metastatik urakal karsinomlu hastaların durumu, peritoneal metastazı olan ve CRS ve HIPEC ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında oldukça kötü görünmektedir⁽⁴²⁾.

(iv) Nöroendokrin tümörler

Gastroenteropankreatik (GEP) nöroendokrin tümörlerin (NET) yaklaşık beşte biri peritoneal karsinomatosis ile ortaya çıkar ancak %40'a varan oranda NET ölümünü PM'ye bağlanır^(43, 44). PM gelişen NET hastalarının 5 yıllık genel sürvisi PM olmayan hastalara göre neredeyse %30 daha düşüktür⁽⁴⁵⁾. NET'ten kaynaklanan PM (PMNET), diğer malignitelerden kaynaklanan PM ile karşılaştırıldığında komşu yapıları daha erken invaze etme eğilimindedir ve sıklıkla karaciğer veya lenf nodu metastazı ile senkronize olarak ortaya çıkar^(44, 46). Bu faktörler, geç başvuru ve yüksek perioperatif morbidite oranıyla birleştiğinde, hassas hasta seçimi ihtiyacını vurgulamaktadır.

PMNET için CRS/HIPEC uygulamasına ilişkin yayınlanmış veriler, genel sürvide %17-25 artış göstermiştir⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. HIPEC ilavesi tek başına CRS ile karşılaştırıldığında, bazı çalışmalar hem OS hem de DFS'de iyileşmeler gösterirken, diğerleri yalnızca DFS'de anlamlı farklılık olduğunu öne sürmüşlerdir^(43-45, 47). Ancak bunlar heterojenliği yüksek, retrospektif çalışmalardır ve dikkatle yorumlanmaları gerekir. Bu çalışmalarda kullanılan sitotoksik ajanlar da çeşitlilik göstermekte, bunlar arasında tek ajan veya kombine olarak kullanılan platin bazlı ajanlar, mitomisin C, 5-florourasil ve doksorubisin bulunmaktadır^(44, 45).

PMNET ile ilgilenirken dikkate alınması gereken birçok konu vardır. Tümör yükünün derecesi hastalığın temizlenmesini etkilediğinden doğru evreleme çok önemlidir. Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneğinde (ENETS) ulaşılan konsensus, CRS/HIPEC ile tedavi edilecek hastaları seçerken, hastalığın periton, karaciğer ve lenf nodu yayılımını dikkate alan abdominal Gravite Peritoneal Karsinomatosis Skorunun (GPS) kullanılmasını önermiştir (**Tablo 4**)⁽⁴³⁾. İntraoperatif karsinoid kriz riski %56'ya kadar çıkabileceğinden, hastaların cilt kızarması, bronkospazm ve intestinal hipermobilité gibi karsinoid sendromun semptom ve bulguları açısından taranması gerekir^(48, 49). Özellikle karsinoid sendromlu hastalarda karsinoid kalp hastalığını (CHD) araştırmak için ekokardiyografi kullanılmıdır. Karsinoid sendromlu hastalarda CHD prevalansı %50'yi aşar ve perioperatif morbiditede önemli oranda artışa neden olur⁽⁴⁸⁾. Son olarak, bu vakalar yalnızca hastalığın karmaşık doğasıyla baş edebilecek cerrahi ve tıbbi uzmanlığa sahip, oldukça uzmanlaşmış merkezlerde tedavi edilmelidir.

Tablo 4. ENETS, PMNET ile NET tümörü için abdominal GPS derecelendirme sistemi önerisi⁽⁴³⁾

	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Lenf nodu metastazları	Lokal*	Bölgesel**	Uzak abdominal (retroperitoneal, hepatik pedikül)	Ekstraabdominal
Karaciğer metastazı	Makroskobik nodül yok	Bir lob; 5'ten az nodül	Her iki lob; 5-10 nodül	Her iki lob; 10'dan fazla nodül
PM	Makroskobik nodül yok	Gilly I-II; rezeke edilebilir	Gilly III-IV; rezeke edilebilir	Gilly I-IV; rezeke edilemez
GPS derece A: 0-3 puan, GPS derece B: 4-6 puan, GPS derece C: 7-9 puan. Malign kökenli olmayan asiti olan hastaları kapsam içine almaktan kaçınmak için, periton biyopsileri ve/veya pozitif periton sıvısı sitolojisi ile pozitif malign hücreler saptanan hastaların kanıtlanmış PM olduğu kabul edilir. *Lokal: primer tümör bölgesine ilk aktarma (komşu). ** Bölgesel: sekonder tümör drenaj bölgesine aktarma				

ENETS Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği, GPS Gravite Peritoneal karsinomatoz Skoru, NET Nöroendokrin Tümör, PMNET Nöroendokrin tümörden kaynaklanan Peritoneal Metastaz

Peritoneal Yayılım Gösteren Ekstraabdominal Kanserler

(i) Meme Kanseri

Meme kanseri dünya çapında en sık görülen malignitedir, dolayısıyla peritoneal metastazlarla birlikte en sık görülen ekstraabdominal malignite olması şaşırtıcı değildir^(50, 51). Meme kanserinden kaynaklanan peritoneal metastazlar (PMBC) normalde invaziv lobüler karsinom (ILC) ile ilişkilidir. İnvazif meme kanserinin yaklaşık %10'u ILC'den kaynaklanır, ancak periton, gastrointestinal sistem ve jinekolojik organları içeren meme metastazlarıyla önemli oranda ilişkilidir⁽⁵²⁾. Tipik olarak meme kanseri metastazı aşağıdaki sıklık sırasına göre gerçekleşir: kemikler, karaciğer, akciğerler ve beyin; PMBC meme kanseri metastazlarının %1'den azını oluşturur^(53, 54). Bununla birlikte, ILC popülasyonunda periton ikinci en yaygın yayılma bölgesidir ve prevalansı %60'a kadar ulaşmaktadır^(50, 52).

Diğer malignitelere benzer şekilde PMBC'nin varlığı kötü prognozla ilişkilidir. PMBC, yüksek tümör derecesi ve lokoreyonel hastalıkla bağlantılıdır^(50, 54). Bunun dışında PMBC'li hastaların yaklaşık %80'inde başka bölgelerde de eş zamanlı metastazlar vardı⁽⁵⁰⁾. PMBC'li hastaların ortalama OS'si, periton tutulumu olmayan metastatik meme kanseri hastalarından yaklaşık 4 kat daha kısadır^(50, 55). PMBC tedavisinde CRS ve HIPEC tedavi stratejileri giderek daha fazla araştırılmaktadır. Yayınlanan veriler esas olarak retrospektif kohort çalışmaları veya küçük vaka serilerinden oluşmaktadır. En iyi tıbbi tedaviyi alan PMBC hastalarında

elde edilen ortalama 5,8 aylık OS ile karşılaştırıldığında, CRS ve HIPEC sonrası rapor edilen OS 13 - 128 ay arasında değişmektedir^(50-53, 55-57). CRS/HIPEC tedavisi sonrası olumlu sonuçlar ortaya koyabilecek faktörler iyi performans durumu, meme kanseri tanısı ile PMBC arasında uzun süre olması (40 aydan fazla), pozitif hormon reseptör durumu (ER/PR/HER pozitif), tam sitoreduktif cerrahi (CC-0) ve diğer metastaz bölgelerinin (izole peritoneal metastazlar) yokluğudur⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. PMBC için önerilen spesifik bir HIPEC rejimi yoktur. Bazı çalışmalarda, diğer yaygın peritoneal metastazların tedavisinde elde edilen deneyimlere dayanarak platin veya taksan bazı ajanlar kullanılmıştır (*Tablo 5*).

Tablo 5. HIPEC rejimi ve özellikle CRS ve HIPEC ile tedavi edilen PMBC'deki vaka serilerinde bildirilen OS

Çalışma	Hasta sayısı	HIPEC ajanı	Sıcaklık/Süre	Bildirilen OS
Cardi 2013 53	5	Sisplatin 75mg/m ²	40 Selsius/60 dakika	13-128 ay#
Yu 2021 56	4	Dosetaksel 120mg ve Sisplatin 120mg	43 Selsius/60 dakika	15-49 ay#
Barakat 2023 57	2	Melfalan 50mg/m ²	41-43 Selsius/90 dakika	38-49 ay#

OS genel sürvi, PMBC meme kanseri kökenli peritoneal metastaz, CRS sitoreduktif cerrahi, HIPEC hipertermik intra-peritoneal kemoterapi # son takipte hastalar halen yaşıyordu

(ii) Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri dünya çapında en sık görülen ikinci kanserdir ve hastaların yaklaşık %40'ı metastatik hastalıkla başvurur^(58, 59). En yaygın metastaz bölgeleri kemik, karaciğer, beyin, plevra ve adrenal glandlardır. Akciğer kanserinin peritoneal yayılımının %2'den az olduğu bildirilmektedir, ancak gerçek insidans büyük ihtimalle daha yüksektir ve otopsi çalışmalarında %16'ya varan oranlar rapor edilmiştir⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾. Akciğer kanserinden (PMLC) kaynaklanan peritoneal metastazların çoğu adenokarsinom ve küçük hücreli karsinomdur^(55, 58, 61). İlginç bir şekilde, PMLC'li hastaların %13,5'inde tespit edilebilir başka bir metastatik bölge yoktur ve bu hasta grubunun %94'ü primer kanserle eş zamanlı olarak başvurmuştur ve %6'sı metakrondur⁽⁵⁸⁾. Metakron PMLC genellikle diğer eş zamanlı metastatik bölgelerle ilişkilidir.

PMLC'li hastaların medyan OS'si 0,5 - 5,2 ay arasında değişmektedir ve 1 yıllık OS oranı %15'in altındadır^(58, 61). Diğer hastalıklarda olduğu gibi peritoneal metastazlar kötü prognozla ilişkilidir. Bu ilişki, peritonun korunduğu metastatik hastalığı olan hastalara kıyasla PMLC ve sistemik metastazları olan hastalarda OS oranının anlamlı derecede düşük olmasıyla kanıtlanmıştır⁽⁶¹⁾. Bununla birlikte, soliter PMLC'li hastalar,

soliter metastatik bölgesi olan hastalarla (peritonu içermeyen) (ortalama OS 6 ay, 1 yıllık sürvi %28,2) benzer sürvi oranlarına sahiptir (medyan OS 5,6 ay, 1 yıllık sürvi oranı %22,1)^(58, 61). Bu spesifik grup, CRS ve HIPEC içeren daha agresif bir tedavi stratejisinden fayda görebilir. PMLC'de HIPEC kullanımına ilişkin veriler az sayıdadır. Bununla birlikte, HIPEK'e benzer endikasyonlar için giderek daha fazla hipertermik intratorasik kemoterapi (HITHOC) uygulanmaktadır. Sürviye ilişkin faydaya dair kesin kanıtlar hala eksiktir, ancak cesaret verici sonuçlar gösteren, yayınlanmış raporlar mevcuttur^(62, 63).

Özet

Bu derlemede tartışılan durumlar, benzersiz tartışma noktalarına göre düzenlenmiştir, ancak CRS ve HIPEC ile tedavi edilebilecek hastalıkların kesin bir listesi değildir. (**Tablo 1**)'de listendiği gibi, potansiyel olarak CRS ve HIPEC ile tedavi edilebilecek çok sayıda malignite mevcuttur. Bununla birlikte, kolorektal kanser ve over kanserinde CRS/HIPEC kullanımında elde

edilen verilerle karşılaştırıldığında mevcut veri miktarı hala azdır. Yine de prensip aynıdır. Tam sitoreduksiyon olumlu prognoz için anahtardır. Bu nedenle doğru hasta seçimi en büyük zorluk olmaya devam etmektedir. HIPEC'in karşıtları, HIPEC ilavesinin OS açısından faydalı olmadığını, yalnızca DFS avantajı sağladığını savunuyorlar. Rektum kanserlerinde neoadjuvan tedavi için durum böyle olsa da bu kavram küresel olarak uyarlandı. Bu radikal tedavi stratejisini yalnızca oligometastatik durumda, fonksiyonel durumu iyi olan ve tam sitoreduksiyona ulaşan hastalarda uygulamak en iyi sonucu verecektir ve CRS/HIPEC'in gerçek sürvi fayda potansiyelini yansıtacaktır. Farklı primerler için optimum HIPEK rejimini tanımlamak neredeyse imkansızdır. Kemoterapi ajanlarına, sıcaklığa ve maruz kalma süresine fenotip tümör yanıtını belirlemek amacıyla 3 boyutlu tümör organoidlerinin kullanılması gibi in vitro testlerin benimsenmesi ileriye yönelik bir yol olabilir. Bu özel alanda daha fazla araştırmaya ve uluslararası iş birliğine ihtiyaç vardır ve bu araştırmaların fark yaratma potansiyeli çok büyüktür.

KAYNAKLAR

- (1) Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13 (1):8-10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- (2) Huang F, Wu G, Yang K. Oligometastasis and oligo-recurrence: more than a mirage. *Radiat Oncol.* 2014; 9 (1). doi: 10.1186/S13014-014-0230-6.
- (3) Gutiontov SI, Pitroda SP, Weichselbaum RR. Oligometastasis: Past, Present, Future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 108 (3): 530-538. doi: 10.1016/J.IJROBP.2020.02.019.
- (4) Deraco M, Santoro N, Carraro O, et al. Peritoneal carcinomatosis: Feature of dissemination. A review. *Tumori.* 1999; 85 (1): 1-5. doi: 10.1177/030089169908500101.
- (5) Kitai T. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis: a systematic review including evidence from Japan. *Surg Today.* 2021; 51 (7): 1085-1098. doi: 10.1007/S00595-020-02180-7.
- (6) Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery. *JAMA Surg.* 2021; 156 (3). doi: 10.1001/JAMASURG.2020.6363.
- (7) Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (23): 2028-2040. doi: 10.1200/JCO.18.01688.
- (8) Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, et al. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7 (1). doi: 10.1038/S41572-021-00326-6.
- (9) Turaga KK, Deraco M, Alexander HR. Current management strategies for peritoneal mesothelioma. *International Journal of Hyperthermia.* 2017; 33 (5): 579-581. doi: 10.1080/02656736.2017.1320591.
- (10) Khan H, Johnston FM. Current role for cytoreduction and HIPEC for gastric cancer with peritoneal disease. *J Surg Oncol.* 2022; 125 (7): 1176-1182. doi: 10.1002/JSO.26894.
- (11) van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378 (3): 230-240. doi: 10.1056/NEJMOA1708618.
- (12) Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, Van Slooten G, Van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial:

- cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15 (9): 2426-2432. doi: 10.1245/S10434-008-9966-2.
- (13) Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (5): 681-685. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160.
- (14) Ng D, Ali A, Lee K, et al. Investigating the mechanisms of peritoneal metastasis in gastric adenocarcinoma using a novel ex vivo peritoneal explant model. *Scientific Reports* 2022 12: 1. 2022; 12 (1): 1-12. doi: 10.1038/s41598-022-13948-x.
- (15) Ren K, Xie X, Min T, et al. Development of the Peritoneal Metastasis: A Review of Backgrounds, Mechanisms, Treatments and Prospects. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol 12, Page 103. 2022; 12 (1): 103. doi : 10.3390/JCM12010103.
- (16) Sugarbaker P. Management of peritoneal metastases from rare abdominal or pelvic malignancies. In: Sugarbaker P, ed. *Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy*. Cine-Med, Inc.; 2017: 189-206.
- (17) Flanagan M, Solon J, Chang KH, et al. Peritoneal metastases from extra-abdominal cancer - A population-based study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018; 44 (11): 1811-1817. doi: 10.1016/J.EJSO.2018.07.049.
- (18) Rijken A, Galanos LJK, Burger JWA, Nienhuijs SW, van Erning FN, de Hingh IHJT. Peritoneal Metastases from Extraperitoneal Primary Tumors: Incidence, Treatment, and Survival from a Nationwide Database. *Indian J Surg Oncol*. Published online July 20, 2022; 1-7. doi: 10.1007/S13193-022-01592-W/TABLES/3.
- (19) Lin D, Shen L, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 6: 1. 2021; 6 (1): 1-24. doi: 10.1038/s41392-021-00817-8.
- (20) Liu Y, Yonemura Y, Levine EA, et al. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases From a Small Bowel Adenocarcinoma: Multi-Institutional Experience. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25 (5): 1184. doi:10.1245/S10434-018-6369-X.
- (21) Romptaux P, Gagnière J, Gornet JM, et al. Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: Results of the ARCAD-NADEGE cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45 (3): 331-335. doi: 10.1016/J.EJSO.2018.11.012.
- (22) Chen V, Jones M, Cohen L, et al. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in small bowel adenocarcinoma with peritoneal metastasis: a systematic review. *Pleura Peritoneum*. 2022; 7 (4): 159-167. doi: 10.1515/PP-2022-0121.
- (23) Barsouk A, Rawla P, Barsouk A, Thandra KC. Epidemiology of Cancers of the Small Intestine: Trends, Risk Factors, and Prevention. *Med Sci (Basel)*. 2019; 7 (3). doi: 10.3390/MEDSCI7030046.
- (24) Pedersen KS, Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinoma: Etiology, presentation, and molecular alterations. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019; 17 (9): 1135-1141. doi: 10.6004/JNCCN.2019.7344.
- (25) Saxena A, Valle SJ, Liauw W, Morris DL. Recurrence and survival outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2017; 37 (10): 5737-5742. doi: 10.21873/anticancer.12012.
- (26) Legué LM, Simkens GA, Creemers GJM, Lemmens VEPP, de Hingh IHJT. Synchronous peritoneal metastases of small bowel adenocarcinoma: Insights into an underexposed clinical phenomenon. *Eur J Cancer*. 2017; 87: 84-91. doi: 10.1016/J.EJCA.2017.10.012.
- (27) Van Oudheusden TR, Lemmens VE, Braam HJ, et al. Peritoneal metastases from small bowel cancer: Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in The Netherlands. *Surgery*. 2015; 157 (6): 1023-1027. doi: 10.1016/J.SURG.2015.01.021.
- (28) Sun Y, Shen P, Stewart IV JH, Russell GB, Levine EA. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis from Small Bowel Adenocarcinoma. *Am Surg*. 2013; 79 (6): 644. doi: 10.1177/000313481307900629.

- (29) Akce M, Jiang R, Zakka K, et al. *Clinical Outcomes of Small Bowel Adenocarcinoma*. *Clin Colorectal Cancer*. 2019; 18 (4): 257-268. doi: 10.1016/J.CLCC. 2019.08.002.
- (30) Tabrizian P, Franssen B, Jibara G, et al. *Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal hepatocellular carcinoma*. *J Surg Oncol*. 2014; 110 (7): 786-790. doi: 10.1002/jso. 23739.
- (31) Hung KC, Yang KL, Huang GC, Chen YF, Chang WT, Chuang CC. *Cytoreduction surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treating advanced peritoneal metastases of hepatocellular carcinoma*. *Pleura Peritoneum*. 2020; 5 (2): 20190030. doi: 10.1515/pp-2019-0030.
- (32) Leigh N, Solomon D, Pletcher E, et al. *Is cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy indicated in hepatobiliary malignancies?* *World J Surg Oncol*. 2020; 18 (1). doi: 10.1186/s12957-020-01898-5.
- (33) Berger Y, Spivack JH, Heskel M, Aycart SN, Labow DM, Sarpel U. *Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: Predictors of long-term survival*. *J Surg Oncol*. 2016; 114 (4): 469-474. doi: 10.1002/JSO. 24340.
- (34) Hashimoto M, Sasaki K, Moriyama J, Matsuda M, Watanabe G. *Resection of peritoneal metastases in patients with hepatocellular carcinoma*. doi: 10.1016/j.surg. 2012.03.031.
- (35) Mehta S, Schwarz L, Spiliotis J, et al. *Is there an oncological interest in the combination of CRS/HIPEC for peritoneal carcinomatosis of HCC? Results of a multicenter international study*. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018; 44 (11): 1786-1792. doi: 10.1016/j.ejso. 2018.05.021.
- (36) Yasui M, Jikuya R, Tatenuma T, et al. *Urachal Carcinoma with Peritoneal Dissemination Treated with Chemotherapy and Surgical Resection Leading to Prolonged Survival with No Recurrence*. *Case Rep Urol*. 2018; 2018: 1-5. doi: 10.1155/2018/9836154.
- (37) Aggarwal A, Agarwal S, Pandey S, Sankhwar S. *Urachal adenocarcinoma*. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018. doi: 10.1136/BCR-2018-226207.
- (38) Krane LS, Kader AK, Levine EA. *Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with peritoneal carcinomatosis secondary to urachal adenocarcinoma*. *Surg Oncol*. 2012; 105 (3): 258-260. doi: 10.1002/JSO.22081.
- (39) Sugarbaker PH, Verghese M, Yan TD, Brun E. *Management of mucinous urachal neoplasm presenting as pseudomyxoma peritonei*. *Tumori*. 2008; 94 (5): 732-736. doi: 10.1177/030089160809400515.
- (40) Das JP, Woo S, Ghafoor S, et al. *Value of MRI in evaluating urachal carcinoma: A single center retrospective study*. *Urol Oncol*. 2022; 40 (7): 345.e9-345.e17. doi: 10.1016/J.UROLONC. 2022.02.017.
- (41) Stokkel LE, Mehta AM, Behrendt MA, et al. *Diagnostic Laparoscopy and Abdominal Cytology Reliably Detect Peritoneal Metastases in Patients with Urachal Adenocarcinoma*. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27 (7): 2468-2475. doi: 10.1245/S10434-020-08206-1.
- (42) Mertens LS, Behrendt MA, Mehta AM, et al. *Long-term survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with peritoneal metastases of urachal cancer*. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45 (9): 1740-1744. doi: 10.1016/J.EJSO. 2019.03.034.
- (43) Kianmanesh R, Ruzsiewicz P, Rindi G, et al. *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Neuroendocrine Tumors*. *Neuroendocrinology*. 2010; 91 (4): 333-340. doi: 10.1159/000286700.
- (44) Elias D, David A, Sourrouille I, et al. *Neuroendocrine carcinomas: optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases)*. *Surgery*. 2014; 155 (1): 5-12. doi: 10.1016/J.SURG. 2013.05.030.
- (45) De Mestier L, Lardière-Deguelte S, Brix H, et al. *Updating the Surgical Management of Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Neuroendocrine Tumors*. *Neuroendocrinology*. 2015; 101: 105-111. doi: 10.1159/000371817.
- (46) Norlén O, Ståhlberg P, Öberg K, et al. *Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center*. *World J Surg*. 2012; 36 (6): 1419-1431. doi: 10.1007/S00268-011-1296-Z.
- (47) Hajjar R, Mercier F, Passot G, et al. *Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for small bowel neu-*

- roendocrine tumors with peritoneal metastasis. *Eur J Surg Oncol.* 2022; 48 (7): 1626-1630. doi: 10.1016/J.EJSO. 2022.03.019.
- (48) Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2017; 105 (3): 245. doi: 10.1159/000461583.
- (49) Xu A, Suz P, Reljic T, et al. Perioperative Carcinoid Crisis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (12). doi: 10.3390/CANCERS14122966.
- (50) Beniey M. Peritoneal Metastases from Breast Cancer: A Scoping Review. *Cureus.* 2019; 11 (8). doi: 10.7759/CUREUS. 5367.
- (51) Cardi M, Pocard M, Dico R Lo, et al. Selected Patients With Peritoneal Metastases From Breast Cancer May Benefit From Cytoreductive Surgery: The Results of a Multicenter Survey. *Front Oncol.* 2022; 12: 822550. doi: 10.3389/FONC. 2022.822550.
- (52) DiPiro PJ, Tirumani SH, Cruz GP, Ramaiya NH, Lester SC, Shinagare AB. Lobular breast cancer: patterns of intraabdominal metastatic spread on imaging and prognostic significance. *Abdominal Radiology.* 2019; 44 (1): 362-369. doi: 10.1007/S00261-018-1722-X.
- (53) Cardi M, Sammartino P, Framarino ML, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from breast cancer by maximal cytoreduction and HIPEC: A preliminary report on 5 cases. *Breast.* 2013; 22 (5): 845-849. doi: 10.1016/j.breast. 2013.02.020.
- (54) Bertozzi S, Londero AP, Cedolini C, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of peritoneal metastasis from breast cancer. *Springerplus.* 2015; 4 (1): 1-8. doi: 10.1186/S40064-015-1449-X/FIGURES/1.
- (55) Flanagan M, Solon J, Chang KH, et al. Peritoneal metastases from extra-abdominal cancer - A population-based study. *European Journal of Surgical Oncology.* 2018; 44 (11): 1811-1817. doi: 10.1016/j.ejs. 2018.07.049.
- (56) Yu JH, Feng Y, Li XB, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasis from breast cancer: a preliminary report of 4 cases. *Gland Surg.* 2021; 10 (4): 1315-1324. doi: 10.21037/GS-20-893.
- (57) Barakat P, Gushchin V, Zuniga LFF, King MC, Sardi A. Achieving Intraperitoneal Disease Control Using Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Two Cases of Metastatic Breast Cancer. *Cureus.* 2023; 15 (5). doi: 10.7759/CUREUS. 38767.
- (58) Siragusa L, Carlo S Di, Fassari A, et al. Therapeutic Strategies and Oncological Outcome of Peritoneal Metastases from Lung Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Current Oncology* 2023, Vol 30, Pages 2928-2941. 2023; 30 (3): 2928-2941. doi: 10.3390/CURRONCOL30030224.
- (59) Sereno M, Rodríguez-Esteban I, Gómez-Raposo C, et al. Lung cancer and peritoneal carcinomatosis *Oncol Lett.* 2013; 6 (3): 705-708. doi: 10.3892/OL. 2013.1468.
- (60) Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, Kurishima K, Ohtsuka M, Sekizawa K. Peritoneal carcinomatosis in lung cancer patients. *Oncol Rep.* 2001; 8 (6): 1305-1307. doi: 10.3892/OR. 8.6.1305.
- (61) Lurvink RJ, Rijken A, Bakkers C, et al. Synchronous peritoneal metastases from lung cancer: incidence, associated factors, treatment and survival: a Dutch population-based study. *Clin Exp Metastasis.* 2021; 38 (3): 295-303. doi: 10.1007/S10585-021-10085-Z/TABLES/3.
- (62) Migliore M, Nardini M. Does cytoreduction surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy prolong survival in patients with N0-N1 nonsmall cell lung cancer and malignant pleural effusion? *European Respiratory Review.* 2019; 28 (153). doi: 10.1183/16000617.0018-2019 63. Song K, Flores RM. A narrative review of hyperthermic intrathoracic chemotherapy for advanced lung cancer. *Ann Transl Med.* 2021; 9 (11): 958-958. doi: 10.21037/ATM-20-6514.



CYTOREDUCTIVE SURGERY AND HIPEC FOR PERITONEAL METASTASIS FROM UNUSUAL CANCER PRIMARIES

Dr. Hizami Amin-Tai⁽¹⁾, Dr. Semra Demirli Atıcı^(2,3), Dr. Aras Emre Canda, PhD^(2,5),
Dr. Cem Terzi⁽⁴⁾

(1) Surgical Department, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia

(2) KRC Private Centre for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies

(3) Acıbadem Kent Hospital, Dept. Surgery

(4) Retired Faculty Member

(5) KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi Konuk Hekim

Abstract:

Oligometastases is a state between localised disease and widely metastatic spread of cancer where curative treatment strategy can be applied. Advancements in radiological imaging, surgical techniques, and oncological medicine has stretched the boundaries of curable malignancies. Peritoneal metastases (PM) can be considered an oligometastatic state. There are numerous published studies covering cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for PM from colorectal and ovarian carcinoma. However, the treatment strategy can also be applied to PM from numerous unusual cancer primaries. The published evidence is not as robust, but there are signs pointing towards survival benefits of CRS/HIPEC in the management of these conditions. The aim of this review is discuss the application of CRS and HIPEC in peritoneal disease arising from unusual primary carcinomas other than primary peritoneal malignancies (PPM), malignant peritoneal mesothelioma (MPM), and pseudomyxoma peritonei, and PM arising from colorectal, epithelial ovarian, and gastric carcinoma.

Introduction

Oligometastases is a state between localised disease and widely metastatic spread of cancer where curative treatment strategy can be applied^(1,2). The improved understanding of this unique cancer stage prompted a paradigm shift in the approach to cancer management. Advancements in diagnostic imaging have enabled better detection and improved characterisation of limited metastatic lesions. Improvements in surgical techniques, medical technologies, chemotherapy, targeted therapy, and radiation treatment, along with more in depth knowledge in the disease process have led to the oligometastases concept and treatment strategy being stretched further than ever^(1,3).

Peritoneal metastases (PM) default treatment strategy used to be palliative. The introduction of cytoredu-

ctive surgery (CRS) and application of intraperitoneal chemotherapy have changed this perception⁽⁴⁾. Patients with PM are now potentially curable. PM could be an oligometastatic state. The concept of CRS is simple - complete clearance of disease equates to better survival outcomes^(4,5). However, the execution is anything but straightforward. Several factors come into play when selecting patients for the procedure such as tumour biology, extent of peritoneal spread, and patient's physical fitness^(4,6). Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is another weapon in the armamentarium for combating peritoneal lesions. It has synergistic effect when coupled with CRS in obtaining disease clearance, but the balance between benefit and morbidity needs to be considered prior to clinical application⁽⁶⁻⁸⁾.

CRS and HIPEC usage are more extensively explored in a few conditions and is the gold standard in the curative treatment of rare primary peritoneal malignancies (PPM), malignant peritoneal mesothelioma (MPM), and pseudomyxoma peritonei (PMP)^(4, 6, 9). Positive benefits of CRS and HIPEC were also demonstrated in some clinical studies involving PM from colorectal, epithelial ovarian, and gastric carcinomas^(7, 10-13).

The aim of this review is to explore the occurrence of PM and the application of CRS and HIPEC in peritoneal disease arising from unusual primary carcinomas (**Table 1**), namely other than PPM, PMP, MPM, and PM arising from colorectal, epithelial ovarian, and gastric carcinoma.

Table 1. Unusual cancer primaries that can potentially be managed with CRS and HIPEC⁽¹⁶⁾

Abdominal	Extra-abdominal
Small bowel adenocarcinoma	Breast cancer
Neuroendocrine tumours	Lung cancer
Urachal mucinous adenocarcinoma	Sarcoma
Prostate cancer	Thyroid cancer
Nephroblastoma	Melanoma
Hepatocellular carcinoma	Germ-cell testicular tumour
Pancreatic cancer	
Endometrial adenocarcinoma	
Adrenocortical adenocarcinoma	
Low malignant potential ovarian tumours	
Endocervical mucinous adenocarcinoma	
Mesenteric cyst	

Theories On Peritoneal Dissemination

The peritoneal metastatic cascade starts with the separation of cancer cells from primary tumour and surviving the peritoneal cavity microenvironment⁽¹⁴⁾. Survival of tumour cells depend on whether the cells have developed anoikis resistance, for example via activating pathways regulations or surface molecules modifications⁽¹⁵⁾. The cancer cells then attach to peritoneal mesothelial layer, burrowing into the sub-mesothelial space and subsequently growing into a peritoneal deposit^(14, 15). For intra-abdominal tumours, it is widely accepted that introduction of cancer cells into the peritoneal cavity could be due to spontaneous detachment of cells from the primary tumour, or secondary causes of tumour cells detachment which includes iatrogenic causes⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. The cancer spread then follow the trans-colomic process of dissemination within the peritoneal cavity^(4, 15, 16). However, for extra-abdominal primary cancers that develop PM, alternative pathways involving haematogenous and lymphatic spread may come into play^(4, 15, 16). This theory is supported by the fact that

most patients who developed PM from extra-abdominal cancer primaries also had synchronous systemic metastases⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. The preferential dissemination of some tumour types to the peritoneum is an exciting research topic and discoveries may have implications in future management of the disease^(8, 15, 19).

Unusual Primaries From The Abdomen

(i) Small Bowel Adenocarcinoma

Small bowel cancer makes up less than 5% of gastrointestinal malignancies⁽²⁰⁻²²⁾. The most common subtypes are small bowel adenocarcinoma (SBA) and neuroendocrine tumours (NET), which account for approximately 40% respectively, and Gastrointestinal tumours (GIST), lymphoma and sarcoma make up the rest of the small bowel cancer subtypes^(23, 24). Almost 40% of SBA present as metastatic disease, which reflects the challenges in diagnosis the condition^(24, 25). Peritoneum is one of the commonest synchronous and metachronous metastasis site for SBA^(20, 26). The treatment strategies for SBA were based on colorectal cancer management, but SBA prognosis is worse compared to colorectal adenocarcinoma^(22, 24). Coupled with the high rate of late-stage presentation, the median overall survival (OS) ranges from 12 to 20 months, and the overall 5-year survival rate ranges from 15-34 months^(20, 24-28). The 1-year OS for stage IV disease ranges between 20-60% and the 5-year OS is less than 5%^(22, 25, 26, 29).

Several case series had explored the use of CRS and HIPEC in managing SBA-derived peritoneal metastases (PMSBA). The regimes of choice were mainly Mitomycin C and Oxaloplatin based regimes (**Table 2**). Reported mortality rates of less than 2% and high-grade morbidity (Grade III and IV Clavien-Dindo morbidity) rates of less than 30% were comparable to reported rates for CRS-HIPEC for peritoneal carcinomatosis of other origins^(20, 22, 25, 27). CRS and HIPEC for PMSBA resulted in improved OS, longer than patients treated with systemic palliative chemotherapy alone^(22, 25). Better survival predictors include low tumour burden (Peritoneal Cancer Index (PCI) score <15), well-differentiated tumour, lymph node-sparing disease, complete cytoreduction (CC0-1), low number of anastomoses and amount of small bowel resection, and an interval of 6 months or less between CRS-HIPEC and diagnosis of PMSBA^(20, 22, 27). However, despite the apparent improvement in OS, treatment failure is common for PMSBA treated with CRS-HIPEC. Median disease-free survival (DFS) ranges between 7 to 14 months, and 2-year DFS is less than 10%^(22, 25). These data suggest avenues surrounding patient selection, HIPEC regimes, and adju-

Table 2. Comparison between various published case series on PMSBA treated with CRS and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC/EPIC).

Study	Number of patients	Regime	Median OS	Median DFS	1 Year OS	3 Years OS	5 Years OS
Liu 2018 20	152	MMC ($\pm$ cisplatin/ doxorubicin/ irinotecan), Oxaliplatin ($\pm$ 5FU and LV/ irinotecan)	32 months	14 months	83.2%	46.4%	30.8%
Saxena 2017 25	16 (6 received HIPEC + EPIC)	MMC (12.5 mg/m ² in 1.5% dextrose for 90 mins) $\pm$ EPIC (650 mg/m ² 5FU with 50 mEq sodium bicarbonate for 5 days)	24.7 months	11.3 months	93%	34%	17%
Legue 2017 26	15	Dutch protocol (MMC or Oxaliplatin)	20 months	-	86.7%	26.7%	-
Van Oudheusden 2015 27	16	MMC (35 mg/m ² for 90 mins)	30.8 months	9.5 months	-	-	-
Sun 2013 28	17	MMC (30mg for 60 mins, and additional 10mg for another 60 mins)	37 months	18.4 months	94.1%	48.3%	6.9%

CRS cytoreductive surgery, **HIPEC** hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, **EPIC** early post-operative intraperitoneal chemotherapy, **PMSBA** small bowel adenocarcinoma-derived peritoneal metastases, **OS** overall survival, **DFS** disease free survival, **MMC** mitomycin C, **5FU** 5-fluorouracil, **LV** leucovorin

vant treatment regimes should be further explored to improve patients with PMSBA survival rate.

(ii) Hepatocellular Carcinoma

Liver cancer is within the top 5 cancers worldwide and 85% of liver cancer is represented by hepatocellular carcinoma (HCC)^(30, 31). About 40% of patients with HCC present with metastatic disease^(32, 33). The prevalence of HCC-derived peritoneal metastases (PMHCC) is estimated to be about 18%^(30, 34). Percutaneous tumour biopsy, percutaneous ablation therapy, and spontaneous tumour rupture have been cited to increase the risk of peritoneal dissemination⁽³⁰⁾. Stage IV HCC has very poor diagnosis, with a median survival between 6-14 months, and 1-year survival rates of 20-39%, even with systemic treatment⁽³³⁻³⁵⁾.

Retrospective studies evaluating aggressive treatment strategy using CRS and HIPEC in the treatment of PMHCC had shown survival benefits compared to the poor prognosis of conventional palliative treatment. (**Table 3**). However, the role of adding HIPEC is still debatable. Complete cytoreduction alone produces significant improvement in both OS and DFS, and combining CRS with HIPEC showed more favourable but non-statistically significant survival trends^(30-33, 35). The cohort number in these studies were small, hence the result should ignite more interest in pursuing this line of treatment. HIPEC agents used varied between studies, with the most used are cisplatin, mitomycin C, and doxorubicin^(32, 35). As per managing PM from other diseases, patient selection is key. Apart from noting the tumour load and PCI score, there other key factors that should be considered in patients with PMHCC. An ideal surgical candidate should be physically fit (Child's-Pugh Score A), without any evidence of portal hypertension, and has adequate Functional Liver Remnant (FLR)⁽³²⁾.

Table 3. Comparison of survival data between various published case series (more than 5 cases) on PMHCC treated with CRS and HIPEC

Study	No. of patients	Average PCI	OS	PFS
Mehta 2018 35	21	14 (2-35)	Median 46.7 mon. 3 year 88.9% 5 year 49.4%	Median 26.3 mon. 3 year 36.5% 5 year 36.5%
Leigh 2020 32	9	12 (6-16)	Median 42 mon. 1 year 74% 3 year 59%	Median 7 mon. 1 year 27% 3 year 0%
Hung 2020 31	6	18.5 (8-25)	Median 16 mon. 1 year 66.7% 4 year 33.3%	-
Tabrizian 2014 30	14 (7 received HIPEC)	9.9 ($\pm$ 8.3)	Median 35.6 mon. CRS and HIPEC: 42.1 months	Median 5.1 mon. 3 year 0%

CRS cytoreductive surgery, **HIPEC** hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, **OS** overall survival, **PFS** progression free survival, **PMHCC** hepatocellular carcinoma-derived peritoneal metastases, **PCI** peritoneal cancer index

(iii) Urachal Carcinoma

The urachus normally devolve into the median ligament but may persist in one-third of adults⁽³⁶⁾. The urachal remnant could give rise to urachal carcinoma which could have a varied level of aggressiveness, similar to appendiceal mucinous neoplasm^(16, 37). Urachal mucinous neoplasm makes up less than one percent of bladder cancers and is one of the rare causes of PMP, with less than half diagnosed survive beyond 5-years^(36, 38). Better understanding and early recognition of the disease allows pre-operative planning for definitive treatment using CRS and HIPEC.

There is a male predisposition, presenting in their fifth or sixth decade. A triad of symptoms and signs were noted from published data^(16, 39). Most patients will complain of mucusuria. Radiological investigations showing a midline cystic mass involving the bladder

dome and is attached to the abdominal wall near the umbilicus by a thin linear structure are suggestive of urachal neoplasms^(38, 40). Elevated tumour markers especially carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) completes the triad^(16, 36, 38). Diagnostic laparoscopy and ascitic fluid cytology may detect peritoneal spread in up to 21 percent of patients who were clinically diagnosed to have localised disease (cNOM0)⁽⁴¹⁾.

HIPEC using Mitomycin C and Oxaliplatin regimens have been applied to treat this condition^(36, 38, 39). Survival data showed up to 31 months disease-free survival, with a 66.7% 2-year disease-specific survival (DSS), and 55.6% 5-year DSS, which were comparable to patients with localised disease^(36, 38, 42). Patients with metastatic urachal carcinoma treated with systemic chemotherapy seems to fair worse compared to those with peritoneal metastases and treated with CRS and HIPEC⁽⁴²⁾.

(iv) Neuroendocrine Tumours

Approximately one fifth of gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine tumours (NET) present with peritoneal carcinomatosis but up to 40% of NET death is attributed to PM^(43, 44). The 5-year overall survival of NET patient with PM is almost 30% lower than patients without PM⁽⁴⁵⁾. NET-derived PM (PMNET) tend to invade adjacent structures earlier compared to PM derived from other malignancies, and frequently occur in sync with liver or lymph node metastases^(44, 46). These factors, coupled with late presentation and high rate of peri-operative morbidity accentuate the need for precise patient selection.

The publish data on the application of CRS/HIPEC for PMNET showed 17-25% improvement of overall survival⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. When the addition of HIPEC is compared to just CRS alone, some studies showed improvements in both OS and DFS, while others suggest significant difference in DFS only^(43-45, 47). However, these are retrospective studies with high heterogeneity and need to be interpreted cautiously. The cytotoxic agents used in these studies also varied, which included platinum-based agents, mitomycin C, 5-fluorouracil, and doxorubicin, utilised as a single agent or combined^(44, 45).

There are several issues that must be considered when dealing with PMNET. Accurate staging is crucial, as the degree of tumour load affects disease clearance. The European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) consensus suggested the use of the abdominal Gravity Peritoneal Carcinomatosis Score (GPS) which

considers the peritoneal, liver, and lymph node spread of the disease when selecting patients for CRS/HIPEC (**Table 4**)⁽⁴³⁾. Patients must be screened for symptoms and signs of carcinoid syndrome such as skin flushing, bronchospasm, and intestinal hypermobility as the risk of intra-operative carcinoid crisis can be as high as 56%^(48, 49). Echocardiography to look for carcinoid heart disease (CHD) must be considered especially in patients with carcinoid syndrome. The prevalence of CHD exceeds 50% in patients with carcinoid syndrome and carries significant increase on peri-operative morbidity⁽⁴⁸⁾. Finally, these cases should be managed only in highly specialised centres with the surgical and medical expertise to handle the complex nature of the disease.

Table 4. ENETS proposed abdominal GPS grading system for NET tumour with PMNET⁽⁴³⁾

	0 point	1 point	2 points	3 points
Lymph node metastases	Local*	Regional**	Distant abdominal (retroperitoneal, hepatic pedicle)	Extra-abdominal
Liver metastases	No macroscopic nodule	One lobe; less than 5 nodules	Both lobes; 5-10 nodules	Both lobes; more than 10 nodules
PM	No macroscopic nodul	Gilly I-II; resectable	Gilly III-IV; resectable	Gilly I-IV; unresectable
GPS grade A: 0-3 points, GPS grade B: 4-6 points, GPS grade C: 7-9 points. To avoid including patients with non-malignant ascites, patients with positive malignant cells obtained by peritoneal biopsies and/or positive cytology of the peritoneal fluid are considered as having proven PM *Local: first (adjacent) to the primary tumour territory relay. ** Regional: secondary tumour drainage territory relay				

ENETS European Neuroendocrine Tumour Society, GPS Gravity Peritoneal carcinomatosis Score, NET Neuroendocrine Tumour, PMNET Neuroendocrine tumour-derived Peritoneal Metastases

Extra-Abdominal Cancers With Peritoneal Spread

(i) Breast Cancer

Breast cancer is the commonest malignancy worldwide; hence it is not surprising that it is the most frequent extra-abdominal malignancy with peritoneal metastases^(50, 51). Peritoneal metastases derived from breast cancer (PMBC) are normally associated with invasive lobular carcinoma (ILC). About 10% of invasive breast cancer are caused by ILC but is significantly associated with a major proportion of breast metastases involving the peritoneum, gastro-intestinal tract, and gynaecological organs⁽⁵²⁾. Typically, breast cancer metastasises in the following order of frequency: bones, liver, lungs, and brains, with PMBC comprising of less than 1% of breast cancer metastases^(53, 54). However, in

the ILC population, the peritoneum is the second most common site of spread and is prevalent in up to 60% of ILC patients^(50, 52).

Similar to other malignancies, the presence of PMBC is associated with poorer prognosis. PMBC is linked with high tumour grade and locoregional disease^(50, 54). Apart from that, about 80% of patients with PMBC also had concurrent metastases at other sites⁽⁵⁰⁾. Average OS of patients with PMBC is about 4 times shorter than metastatic breast cancer patients sans peritoneal involvement^(50, 55). CRS and HIPEC treatment strategies are increasingly explored for the treatment of PMBC. Published data mainly consist of retrospective cohort studies or small case series. Compared to the average OS of 5.8 months for patients with PMBC on best medical treatment, the reported OS after CRS and HIPEC ranges between 13 to 128 months^(50-53, 55-57). Factors that would suggest favourable outcomes after CRS/HIPEC are good performance status, long interval between breast cancer diagnosis and PMBC (more than 40 months), positive hormone receptor status (ER/PR/HER positive), complete cytoreductive surgery (CC-0), and absence of other metastatic sites (isolated peritoneal metastases)⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. There is no specific HIPEC regime recommended for PMBC. Some studies have used either platinum or taxane based agents, based on experience from managing other more common peritoneal metastases (*Table 5*).

Table 5. HIPEC regime and reported OS from case series specifically on PMBC treated with CRS and HIPEC

Study	No. of patients	HIPEC agent	Temperature/ Duration	Reported OS
Cardi 2013 53	5	Cisplatin 75mg/m ²	40 Celsius/ 60 minutes	13-128 mon.#
Yu 2021 56	4	Docetaxel 120mg and Cisplatin 120mg	43 Celsius/ 60 minutes	15-49 mon.#
Barakat 2023 57	2	Melphalan 50mg/m ²	41-43 Celsius/90 min.	38-49 mon.#

OS overall survival, PMBC breast cancer derived peritoneal metastases, CRS cytoreductive surgery, HIPEC hyperthermic intraperitoneal chemotherapy # patients still alive during last follow up

(ii) Lung Cancer

Lung cancer is the second most common cancer globally and about 40% of patients present with metastatic disease^(58, 59). The common metastatic sites are bone, liver, brain, pleura, and adrenal glands. Peritoneal spread of lung cancer is reported to be less than 2% but the true incidence is most likely higher, with reported rate of up to 16% in autopsy studies⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾. Most peritoneal metastases derived from lung cancer (PMLC) are adenocarcinoma and small cell carcinoma^(55, 58, 61). Interestingly, 13.5% of patients with PMLC do not have any other

detectable metastatic sites, and in this group of patients, 94% presented synchronously with the primary cancer, and 6% was metachronous⁽⁵⁸⁾. Metachronous PMLC are usually associated with other concurrent metastatic sites.

The median OS of patients with PMLC ranges from 0.5 to 5.2 months, with a 1 year OS rate of less than 15%^(58, 61). Similar to other diseases, peritoneal metastases are associated with worse prognosis. This is evident by the significant lower OS rate for patients with PMLC and systemic metastases compared to those with peritoneum sparing metastatic disease⁽⁶¹⁾. However, patients with solitary PMLC have similar survival rates (median OS 5.6 months, 1 year survival rate 22.1%) with patients with solitary metastatic site (not involving the peritoneum) (median OS 6 months, 1 year survival 28.2%)^(58, 61). This specific group may benefit from a more aggressive treatment strategy involving CRS and HIPEC. Data on HIPEC usage in PMLC is scarce. However, hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) is increasingly applied for indications similar to HIPEC. Definitive evidence of survival benefit is still lacking but there are published reports showing encouraging results^(62, 63).

Summary

The conditions discussed in this review were curated for their unique discussion points, but it is not a definitive list of diseases manageable with CRS and HIPEC. As listed in (*Table 1*), there is a myriad of malignancies that can potentially be managed with CRS and HIPEC. However, the amount of data available is still scarce compared to CRS/HIPEC for colorectal cancer and ovarian cancer. Nevertheless, the principle remains similar. Complete cytoreduction is key for favourable prognosis. Hence, accurate patient selection remains the biggest challenge. Opponents of HIPEC argue that the addition of HIPEC only gives DFS advantage, not OS benefits. However, this was the case for neoadjuvant treatment in rectal cancers, but it was adapted globally. Performing this radical treatment strategy only on patients who are in an oligometastatic state, with good functional status, and achieving complete cytoreduction will give the best outcome and reflects the true survival benefit potential of CRS/HIPEC. Identifying the optimum HIPEC regime for different primaries is near impossible. Adopting in vitro testing such as using 3D-tumour organoids for phenotype tumour response to chemotherapy agents, temperature, and exposure duration may be a way forward. More research and international collaborations are needed in this particular field but the potential to make a difference is immense.

REFERENCES

- (1) Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13 (1): 8-10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- (2) Huang F, Wu G, Yang K. Oligometastasis and oligo-recurrence: more than a mirage. *Radiat Oncol*. 2014; 9 (1). doi: 10.1186/S13014-014-0230-6.
- (3) Gutiontov SI, Pitroda SP, Weichselbaum RR. Oligometastasis: Past, Present, Future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 108 (3): 530-538. doi: 10.1016/J.IJROBP.2020.02.019.
- (4) Deraco M, Santoro N, Carraro O, et al. Peritoneal carcinomatosis: Feature of dissemination. A review. *Tumori*. 1999; 85 (1): 1-5. doi: 10.1177/030089169908500101.
- (5) Kitai T. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis: a systematic review including evidence from Japan. *Surg Today*. 2021; 51 (7): 1085-1098. doi: 10.1007/S00595-020-02180-7.
- (6) Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery. *JAMA Surg*. 2021; 156 (3). doi: 10.1001/JAMASURG.2020.6363.
- (7) Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (23): 2028-2040. doi: 10.1200/JCO.18.01688.
- (8) Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, et al. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7 (1). doi: 10.1038/S41572-021-00326-6.
- (9) Turaga KK, Deraco M, Alexander HR. Current management strategies for peritoneal mesothelioma. *International Journal of Hyperthermia*. 2017; 33(5): 579-581. doi: 10.1080/02656736.2017.1320591.
- (10) Khan H, Johnston FM. Current role for cytoreduction and HIPEC for gastric cancer with peritoneal disease. *J Surg Oncol*. 2022; 125 (7): 1176-1182. doi: 10.1002/JSO.26894.
- (11) van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378 (3): 230-240. doi: 10.1056/NEJMOA1708618.
- (12) Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, Van Slooten G, Van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15 (9): 2426-2432. doi: 10.1245/S10434-008-9966-2.
- (13) Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (5): 681-685. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160.
- (14) Ng D, Ali A, Lee K, et al. Investigating the mechanisms of peritoneal metastasis in gastric adenocarcinoma using a novel ex vivo peritoneal explant model. *Scientific Reports* 2022 12: 1. 2022; 12 (1): 1-12. doi: 10.1038/s41598-022-13948-x.
- (15) Ren K, Xie X, Min T, et al. Development of the Peritoneal Metastasis: A Review of Backgrounds, Mechanisms, Treatments and Prospects. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol 12, Page 103. 2022; 12 (1): 103. doi: 10.3390/JCM12010103.
- (16) Sugarbaker P. Management of peritoneal metastases from rare abdominal or pelvic malignancies. In: Sugarbaker P, ed. *Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy*. Cine-Med, Inc.; 2017: 189-206.
- (17) Flanagan M, Solon J, Chang KH, et al. Peritoneal metastases from extra-abdominal cancer - A population-based study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018; 44 (11): 1811-1817. doi: 10.1016/J.EJSO.2018.07.049.
- (18) Rijken A, Galanos LJK, Burger JWA, Nienhuijs SW, van Erning FN, de Hingh IHJT. Peritoneal Metastases from Extraperitoneal Primary Tumors: Incidence, Treatment, and Survival from a Nationwide Database. *Indian J Surg Oncol*. Published online July 20, 2022: 1-7. doi: 10.1007/S13193-022-01592-W/TABLES/3.

- (19) Lin D, Shen L, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 6: 1. 2021; 6 (1): 1-24. doi: 10.1038/s41392-021-00817-8.
- (20) Liu Y, Yonemura Y, Levine EA, et al. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases From a Small Bowel Adenocarcinoma: Multi-Institutional Experience. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25 (5): 1184. doi: 10.1245/S10434-018-6369-X.
- (21) Romptaux P, Gagnière J, Gornet JM, et al. Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: Results of the ARCAD-NADEGE cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45 (3): 331-335. doi: 10.1016/J.EJSO.2018.11.012.
- (22) Chen V, Jones M, Cohen L, et al. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in small bowel adenocarcinoma with peritoneal metastasis: a systematic review. *Pleura Peritoneum*. 2022; 7 (4): 159-167. doi: 10.1515/PP-2022-0121.
- (23) Barsouk A, Rawla P, Barsouk A, Thandra KC. Epidemiology of Cancers of the Small Intestine: Trends, Risk Factors, and Prevention. *Med Sci (Basel)*. 2019; 7 (3). doi: 10.3390/MEDSCI7030046.
- (24) Pedersen KS, Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinoma: Etiology, presentation, and molecular alterations. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019; 17 (9): 1135-1141. doi: 10.6004/JNCCN.2019.7344.
- (25) Saxena A, Valle SJ, Liauw W, Morris DL. Recurrence and survival outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2017; 37 (10): 5737-5742. doi: 10.21873/anticancer.12012.
- (26) Legué LM, Simkens GA, Creemers GJM, Lemmens VEPP, de Hingh IHJT. Synchronous peritoneal metastases of small bowel adenocarcinoma: Insights into an underexposed clinical phenomenon. *Eur J Cancer*. 2017; 87: 84-91. doi: 10.1016/J.EJCA.2017.10.012.
- (27) Van Oudheusden TR, Lemmens VE, Braam HJ, et al. Peritoneal metastases from small bowel cancer: Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in The Netherlands. *Surgery*. 2015; 157 (6): 1023-1027. doi: 10.1016/J.SURG.2015.01.021.
- (28) Sun Y, Shen P, Stewart IV JH, Russell GB, Levine EA. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis from Small Bowel Adenocarcinoma. *Am Surg*. 2013; 79 (6): 644. doi: 10.1177/000313481307900629.
- (29) Akce M, Jiang R, Zakka K, et al. Clinical Outcomes of Small Bowel Adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2019; 18 (4): 257-268. doi: 10.1016/J.CLCC.2019.08.002.
- (30) Tabrizian P, Franssen B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2014; 110 (7): 786-790. doi: 10.1002/jso.23739.
- (31) Hung KC, Yang KL, Huang GC, Chen YF, Chang WT, Chuang CC. Cytoreduction surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treating advanced peritoneal metastases of hepatocellular carcinoma. *Pleura Peritoneum*. 2020; 5 (2): 20190030. doi: 10.1515/pp-2019-0030.
- (32) Leigh N, Solomon D, Pletcher E, et al. Is cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy indicated in hepatobiliary malignancies? *World J Surg Oncol*. 2020; 18 (1). doi: 10.1186/s12957-020-01898-5.
- (33) Berger Y, Spivack JH, Heskel M, Aycart SN, Labow DM, Sarpel U. Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: Predictors of long-term survival. *J Surg Oncol*. 2016; 114 (4): 469-474. doi: 10.1002/JSO.24340.
- (34) Hashimoto M, Sasaki K, Moriyama J, Matsuda M, Watanabe G. Resection of peritoneal metastases in patients with hepatocellular carcinoma. doi: 10.1016/j.surg.2012.03.031.
- (35) Mehta S, Schwarz L, Spiliotis J, et al. Is there an oncological interest in the combination of CRS/HIPEC for peritoneal carcinomatosis of HCC? Results of a multicenter international study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018; 44 (11): 1786-1792. doi: 10.1016/j.ejso.2018.05.021.
- (36) Yasui M, Jikuya R, Tatenuma T, et al. Urachal Carcinoma with Peritoneal Dissemination Treated with Chemotherapy and Surgical Resection Leading to Prolonged Survival with No Recur-

- rence. *Case Rep Urol.* 2018; 2018: 1-5. doi: 10.1155/2018/9836154.
- (37) Aggarwal A, Agarwal S, Pandey S, Sankhwar S. Urachal adenocarcinoma. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018. doi: 10.1136/BCR-2018-226207.
- (38) Krane LS, Kader AK, Levine EA. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with peritoneal carcinomatosis secondary to urachal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2012; 105 (3): 258-260. doi: 10.1002/JSO.22081.
- (39) Sugarbaker PH, Verghese M, Yan TD, Brun E. Management of mucinous urachal neoplasm presenting as pseudomyxoma peritonei. *Tumori.* 2008; 94 (5): 732-736. doi: 10.1177/030089160809400515.
- (40) Das JP, Woo S, Ghafoor S, et al. Value of MRI in evaluating urachal carcinoma: A single center retrospective study. *Urol Oncol.* 2022; 40 (7): 345.e9-345.e17. doi: 10.1016/J.UROLONC.2022.02.017.
- (41) Stokkel LE, Mehta AM, Behrendt MA, et al. Diagnostic Laparoscopy and Abdominal Cytology Reliably Detect Peritoneal Metastases in Patients with Urachal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27 (7): 2468-2475. doi: 10.1245/S10434-020-08206-1.
- (42) Mertens LS, Behrendt MA, Mehta AM, et al. Long-term survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with peritoneal metastases of urachal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45 (9): 1740-1744. doi: 10.1016/J.EJSO.2019.03.034.
- (43) Kianmanesh R, Ruszniewski P, Rindi G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2010; 91 (4): 333-340. doi: 10.1159/000286700.
- (44) Elias D, David A, Sourrouille I, et al. Neuroendocrine carcinomas: optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). *Surgery.* 2014; 155 (1): 5-12. doi: 10.1016/J.SURG.2013.05.030.
- (45) De Mestier L, Lardièrre-Deguelte S, Brixi H, et al. Updating the Surgical Management of Peritoneal Carcinomatosis in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2015; 101: 105-111. doi: 10.1159/000371817.
- (46) Norlén O, Ståhlberg P, Öberg K, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg.* 2012; 36 (6): 1419-1431. doi: 10.1007/S00268-011-1296-Z.
- (47) Hajjar R, Mercier F, Passot G, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for small bowel neuroendocrine tumors with peritoneal metastasis. *Eur J Surg Oncol.* 2022; 48 (7): 1626-1630. doi: 10.1016/J.EJSO.2022.03.019.
- (48) Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2017; 105 (3): 245. doi: 10.1159/000461583.
- (49) Xu A, Suz P, Reljic T, et al. Perioperative Carcinoid Crisis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (12). doi: 10.3390/CANCERS14122966.
- (50) Beniey M. Peritoneal Metastases from Breast Cancer: A Scoping Review. *Cureus.* 2019; 11 (8). doi: 10.7759/CUREUS.5367.
- (51) Cardi M, Pocard M, Dico R Lo, et al. Selected Patients With Peritoneal Metastases From Breast Cancer May Benefit From Cytoreductive Surgery: The Results of a Multicenter Survey. *Front Oncol.* 2022; 12: 822550. doi: 10.3389/FONC.2022.822550.
- (52) DiPiro PJ, Tirumani SH, Cruz GP, Ramaiya NH, Lester SC, Shinagare AB. Lobular breast cancer: patterns of intraabdominal metastatic spread on imaging and prognostic significance. *Abdominal Radiology.* 2019; 44 (1): 362-369. doi: 10.1007/S00261-018-1722-X.
- (53) Cardi M, Sammartino P, Framarino ML, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from breast cancer by maximal cytoreduction and HIPEC: A preliminary report on 5 cases. *Breast.* 2013; 22 (5): 845-849. doi: 10.1016/j.breast.2013.02.020.
- (54) Bertozzi S, Londero AP, Cedolini C, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of peritoneal metastasis from breast cancer. *Springerplus.* 2015; 4 (1): 1-8. doi: 10.1186/S40064-015-1449-X/FIGURES/1.
- (55) Flanagan M, Solon J, Chang KH, et al. Peritoneal metastases from extra-abdominal cancer -

- A population-based study. European Journal of Surgical Oncology.* 2018; 44 (11): 1811-1817. doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.049.
- (56) Yu JH, Feng Y, Li XB, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasis from breast cancer: a preliminary report of 4 cases. *Gland Surg.* 2021; 10 (4): 1315-1324. doi: 10.21037/GS-20-893.
- (57) Barakat P, Gushchin V, Zuniga LFF, King MC, Sardi A. Achieving Intraperitoneal Disease Control Using Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Two Cases of Metastatic Breast Cancer. *Cureus.* 2023; 15 (5). doi: 10.7759/CUREUS.38767.
- (58) Siragusa L, Carlo S Di, Fassari A, et al. Therapeutic Strategies and Oncological Outcome of Peritoneal Metastases from Lung Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Current Oncology* 2023, Vol 30, Pages 2928-2941. 2023; 30 (3): 2928-2941. doi: 10.3390/CURRONCOL30030224.
- (59) Sereno M, Rodríguez-Esteban I, Gómez-Raposo C, et al. Lung cancer and peritoneal carcinomatosis. *Oncol Lett.* 2013; 6 (3): 705-708. doi: 10.3892/OL.2013.1468.
- (60) Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, Kurishima K, Ohtsuka M, Sekizawa K. Peritoneal carcinomatosis in lung cancer patients. *Oncol Rep.* 2001; 8 (6): 1305-1307. doi: 10.3892/OR.8.6.1305.
- (61) Lurvink RJ, Rijken A, Bakkers C, et al. Synchronous peritoneal metastases from lung cancer: incidence, associated factors, treatment and survival: a Dutch population-based study. *Clin Exp Metastasis.* 2021; 38 (3): 295-303. doi: 10.1007/S10585-021-10085-Z/TABLES/3.
- (62) Migliore M, Nardini M. Does cytoreduction surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy prolong survival in patients with N0-N1 nonsmall cell lung cancer and malignant pleural effusion? *European Respiratory Review.* 2019; 28 (153). doi: 10.1183/16000617.0018-2019.
- (63) Song K, Flores RM. A narrative review of hyperthermic intrathoracic chemotherapy for advanced lung cancer. *Ann Transl Med.* 2021; 9 (11): 958-958. doi: 10.21037/ATM-20-6514.



OVER KARSİNOMLARINDA PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

Dr. Tuğçe Sırma⁽¹⁾, Dr. Mustafa Coşan Terek⁽¹⁾

(1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı

Özet:

Epitelyal over kanserli hastaların çoğu, yineleme oranının yüksek ve 5 yıllık sağkalım oranının düşük olduğu ileri evrede tanı almaktadır (Evre III-IV). İlerlemiş hastalıklar için en etkili tedavi sitoredüktif cerrahiyi takiben karboplatin ve paklitaksel ile adjuvan intravenöz kemoterapiyi içerir. Bununla birlikte, peritoneal metastaz için intravenöz kemoterapötik ilaçlarla sistemik tedavi, tümör nodüllerine düşük ilaç penetrasyonu ve periton yüzeyinin zayıf beslenmesi nedeniyle daha az etkili olabilmektedir. Bu nedenle hipertermik intraperitoneal kemoterapi yeni bir seçenek tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Sitoredüktif cerrahi ile birlikte hipertermik intraperitoneal kemoterapi, periton yüzeyini etkileyen malignitelere, mikroskobik rezidüel tümörü etkili bir şekilde hedefleyerek yardımcı bir tedavi stratejisi olarak çalışılmaktadır.

Abstract:

Most patients with epithelial ovarian cancers are at advanced stages (stage III–IV), for which the recurrence rate is high and the 5-year survival rate is low. The most effective treatment for advanced disease involves a debulking surgery followed by adjuvant intravenous chemotherapy with carboplatin and paclitaxel. Nevertheless, systemic treatment with intravenous chemotherapeutic agents for peritoneal metastasis might be less effective due to the poor blood supply to the peritoneal surface with low drug penetration into tumor nodules. Based on this reason, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy emerges as a new therapeutic alternative. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with cytoreductive surgery holds promise as an adjunctive treatment strategy in malignancies affecting the peritoneal surface, effectively targeting remaining microscopic residual tumor.

Over kanseri en ölümcül jinekolojik malignitedir⁽¹⁾. Over kanseri, her yıl 239.000 kadını etkilemekte ve 152.000 ölüme neden olmaktadır⁽²⁾. Tüm kadınlar over kanseri riski altındadır. Genetik yatkınlığı olan kadınlar, meme, over veya kolon kanserinin kişisel veya aile öyküsü, infertilite ve ilerleyen yaş, nüfusa dayalı riskten daha yüksektir⁽³⁾. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 63'tür⁽⁴⁾ ve kansere özgü yakınmaların ve etkili taramanın olmaması, yüksek hastalık nüksü ve ölüm oranları ile over kanserine ileri evrede tanı konulması-

na neden olmaktadır⁽⁵⁾. Çoğu hastaya (%75) Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) Evre III ve IV'te tanı konur⁽⁶⁾. (Tablo 1) Peritoneal metastazlar; retroperitoneal lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın, mikroskobik peritoneal tutulum (IIIA2), pelvis dışında görünür peritoneal implantlar (IIIB) ve daha büyük peritoneal metastaz (IIIC) ile FIGO Evre III olarak evrenir⁽⁷⁾. FIGO IIIA2, IIB ve IIIC, over kanseri olgularının %60'ından fazlasını oluşturur⁽⁸⁾. Histolojik olarak en yaygın over kanseri türü, tüm ol-

guların >%90'ını oluşturan epitelyal over kanseridir⁽⁹⁾. En yaygın ve en ölümcül epitelyal over kanseri yüksek dereceli seröz karsinomdur⁽¹⁰⁾. Over kanseri olguların yaklaşık %90'ında over yüzeyinde veya distal Fallop tüp epiteliyumunda bulunan epitel hücrelerinden kaynaklanır ve histolojik alt tip yüksek dereceli seröz over

kanseri olgularının %70'ini oluşturur⁽¹¹⁾. İleri evre epitelyal over kanseri sitoredüktif cerrahisi jinekolojik onkoloji cerrahisi, genel cerrahi, üroloji ve anestezi yoğun bakım uzmanlarının birlikte çalışmasını içeren multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.

Tablo 1: Over, tuba uterina ve periton kanserinin FIGO Evrelemesi⁽¹²⁾

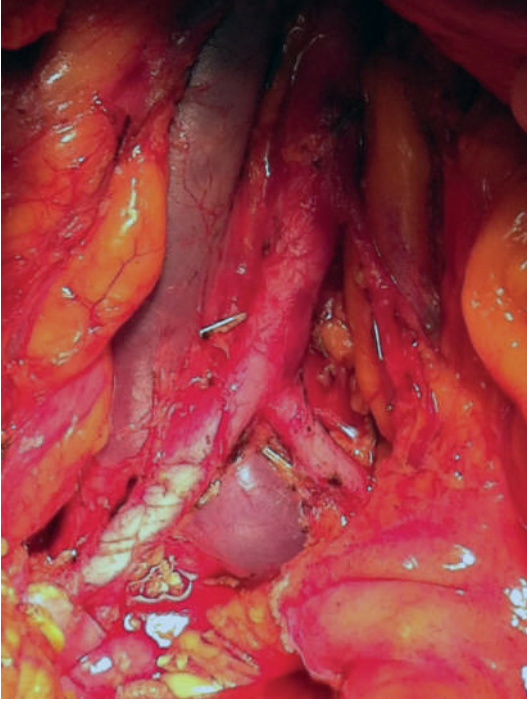
FIGO		TNM
Over kökenli	Primer tümör, over	Tov
Tuba kökenli	Primer tümör, tuba uterina (Fallop Tüpü)	Tft
Periton kökenli	Primer tümör, periton	Tp
	Değerlendirilemeyen primer tümör	Tx
Histolojik tipin belirlenmesi	Yüksek dereceli seröz karsinom, endometrioid, berrak hücreli, müsinöz, düşük dereceli seröz karsinom, diğerleri	ve sınıflandırlamayanlar
Evre I	Overlere veya bir veya her iki tuba uterina'ya sınırlı tümör	T1
IA	• Tümör tek overe (kapsül salim) veya tuba uterina'ya sınırlı • Over veya tuba uterina yüzeyinde tümör yok • Assitte veya peritoneal yıkamada malign hücre yok	T1a
IB	• Tümör her iki overe (kapsül intakt) veya tuba uterina'lara sınırlı • Over veya tuba uterina yüzeyinde tümör yok • Assitte veya peritoneal yıkamada malign hücre yok	T1b
IC	Tümör bir veya her iki overe veya tuba uterina'lara sınırlı ve aşağıdakilerden herhangi biri mevcut:	T1c
IC1	İntraoperatif cerrahi tümör dökülmesi	
IC2	Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over veya tuba uterina yüzeyinde tümör varlığı	
IC3	Assitte veya peritoneal yıkamada malign hücre varlığı	
Evre II	Tümör bir veya her iki overi veya tuba uterina'ları etkilemiş ve pelvik yayılım (pelvis girişinin altında) veya periton kanseri (Tp)	T1c
IIA	Uterus ve/veya tuba uterina ve/veya overlere yayılım ve/veya bu alanlarda implant mevcut	T2a
IIB	Diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım	T2b
Evre III	Tümör bir veya her iki overi veya tuba uterina'ları içerişir veya peritoneal kanser varlığı ile pelvis dışındaki peritona yayılımın sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış olması ve/veya retroperitoneal lenf düğümlerine metastaz	T3
IIIA1	Pelviste mikroskopik peritoneal etkilene olması veya olmaması durumunda retroperitoneal lenf düğümlerine metastaz	T1, T2, T3aN1
IIIA1 (i)	Metastazın en büyük çapı ≤10 mm	
IIIA1 (ii)	Metastazın en büyük çapı >10 mm	
IIIA2	Pozitif retroperitoneal lenf düğümü varlığı veya yokluğunda mikroskopik ekstrapelvik (pelvis girişinin üzerinde) peritoneal tutulum	T3a/T3aN1
IIIB	Retroperitoneal lenf düğümü metastazı varlığında veya yokluğunda, pelvik giriminin ötesinde en büyük boyutu ≤2 cm olan makroskopik peritoneal metastaz	T3b/T3bN1
IIIC	Retroperitoneal lenf düğümü metastazı varlığında veya yokluğunda, pelvik giriminin ötesinde en büyük boyutu >2 cm olan makroskopik peritoneal metastaz (not 1)	T3c/T3cN1
Evre IV	Peritoneal metastaz hariç tutulmak üzere uzak metastaz	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1
IVA	Pozitif sitoloji ile plevral efüzyon varlığı	
IVB	Karın dışındaki organlara metastaz varlığı (inguinal lenf düğümleri ve karın boşluğu dışındaki lenf düğümleri de dahil olmak üzere) (not 2)	
Not 1:	Karaciğer ve dalak parankim tutulumu olmadan, tümörün kapsüle yayılımı da dahil edilmektedir.	
Not 2:	Parankim metastazları evre IVB kabul edilmektedir.	

Erken Evre Over Kanser Cerrahisi

Erken evre over kanserinde standart cerrahi yaklaşım, evreleme cerrahisi ile her iki adneksin çıkarılmasına dayanır⁽¹⁰⁾. Muhtemel şüpheli implantları saptamak için abdomino-pelvik peritoneal boşluğun eksplorasyonu gerekir⁽¹⁰⁾. Cerrahi evreleme pelvis ve abdomenin değerlendirilmesini ve biyopsilerini, Fallop tüplerinin, overlerin, uterusun en blok rezeksiyonu, infrakolik omentektomi, infradiyafragmatik boşluktan pelvis tabanına kadar barsak serozasının ve peritoneal yüzeylerin değerlendirilmesini, perikolik boşluk yıkamalarını

ve diyafragmayı değerlendirmeyi içerir⁽³⁾. Standart yaklaşım açık cerrahidir. Bu seçimin gerekçesi, makroskopik eksplorasyonun doğruluğuna ve primer tümörün diseksiyonu/çıkarılması sırasında rüptür riskinin azaltılmasına dayanmaktadır⁽¹⁰⁾. Bu risk, minimal invaziv bir cerrahi yaklaşım kullanıldığında artabilmektedir⁽¹³⁾. Kullanılan yaklaşımdan bağımsız olarak, intakt bir tümörün rüptürü FIGO evrelemesini değiştirebilir ve prognozu etkileyebilir⁽¹⁴⁾. Sistematik pelvik ve para-aortik lenf düğümü diseksiyonu tartışmalıdır ve sadece evreyi yükseltecek ve yönetimini değiştirecekse önerilir⁽¹⁵⁾. Evre I over kanserinin bu nodal evreleme cerra-

hisi, sol renal vene kadar bilateral pelvik ve para-aortik lenfadenektomiye içerir (**Şekil 1**)⁽¹⁶⁾. Olguların %10-15'inde lenf düğümü tutulumu vardır⁽¹⁷⁾. Bazı hastalar başlangıçta uygun evreleme cerrahisi yapılmadan ameliyat olmuş olabilir⁽¹⁰⁾. Bu bağlamda, yeniden evreleme cerrahisi, kesin tedavi planlaması üzerinde doğrudan etkisi olan durumlarda endikedir⁽¹⁰⁾. Primer tümör, adjuvan kemoterapiyi gerektiren yüksek riskli özellikler (yüksek dereceli tümör, kapsül rüptürü, tubal veya peritoneal yayılım) taşıyorsa, lenf düğümlerinin evreleme amacıyla çıkarılmasına gerek yoktur. Adjuvan kemoterapi endikasyonunu değiştirmese de kalan tümör dokularını çıkarmak için peritona ait evreleme yapılması zorunludur⁽¹⁰⁾.



Şekil 1: Over kanseri cerrahisinde lenfadenektomi

Adjuvan kemoterapi, aşağıdaki histolojik derece ve tip dışında, erken evre over kanseri (Evre I-IIA) olan hastalara önerilmelidir:

- Evre IA düşük dereceli seröz karsinom
- Evre IA derece 1 ve 2 endometrioid karsinom
- Evre IA derece 1 ve 2 müsinöz karsinom (ekspansil invazyon)

Üreme İşlevi Koruyucu Cerrahi

Üreme işlevi koruyucu cerrahi, tek taraflı salpingo-ooforektomi ve tam cerrahi evrelemeye dayanır. Bu yönetim, düşük dereceli Evre IA hastalarda (seröz, en-

dometrioid veya müsinöz ekspansil alt tip) güvenli görünmektedir. Üreme işlevi koruyucu cerrahi, evre IC1 tümörler için kabul edilebilir, ilerideki nükslerin yarısı kalan overde ortaya çıkar ve bu nedenle sonraki cerrahi ile kurtarılabilir. Histolojik derece ve alt tipe bağlı olarak, belirgin erken evre over kanseri olan hastaların %30'u kapsamlı cerrahi evreleme sonrası patolojik sonuçlarına göre ileri evre olabilmektedir⁽¹⁰⁾.

Histoloji temelinde üreme işlevi koruyucu cerrahi seçenekleri için American Society of Clinical Oncology'nin önerileri (ASCO)⁽³⁾:

- Düşük dereceli IA/B (seröz, endometrioid, müsinöz ekspansil alt tip) ve IC1 için uygundur.
- Berrak hücreli karsinomda hiçbir evrede önerilmez.
- Yüksek dereceli seröz veya endometrioid tümörlerde hiçbir evrede önerilmez.
- Aile hastalık yinleme riski açısından değerlendirilmelidir.
- Çocuk isteği tamamlandıktan sonra tamamlayıcı cerrahi yapılmalıdır.

İleri Evre Over Kanser Cerrahisi

Tüm makroskopik hastalıkların tam rezeksiyonunun ileri evre epitelyal over kanserlerinde en önemli bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾ ve hastaların ameliyattan önce dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi yönetim planını belirlemek için gereklidir⁽²¹⁾. İleri evrede en etkili tedavi, tümör yükünü azaltmak için primer sitoredüktif cerrahisini takiben intravenöz 6 kür kombine karboplatin (AUC 5-6) ve paklitaksel (175 mg/m²) adjuvan kemoterapi tedavisini içerir. Hastaların %70-80'i birinci basamak karboplatin ve paklitaksele yanıt verse de, 5 yıllık sağkalım oranı %25'in altındadır⁽²²⁾.

Hastalar primer cerrahi için aşağıdaki hastalık yayılımı mevcutsa aday değildir (European Society of Gynaecologic Oncology-ESGO 2017 kılavuzlarına göre)⁽²³⁾:

- İnce bağırsak mezenterinin kökünün diffüz derin infiltrasyonu
- Rezeksiyonun kısa bağırsak sendromuna yol açacağı kadar büyük bölümleri içeren ince bağırsakın diffüz karsinomatozisi (kalan bağırsak <1,5 m)
- Diffüz tutulum/derin infiltrasyon:
 - Mide/duodenum
 - Pankreasın başı veya orta kısmı

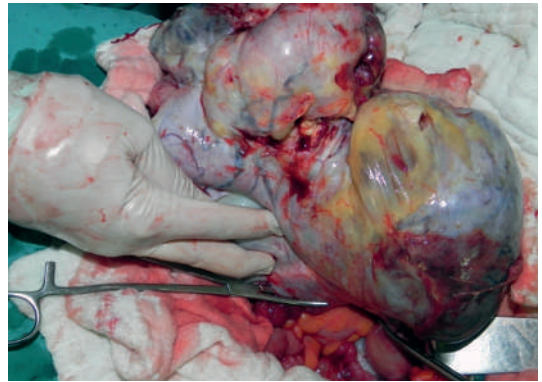
- Çölyak gövdesi, hepatik arterler, sol gastrik arter tutulumu
- Santral veya multisegmental parankimal karaciğer metastazları
- Çoklu parankimal akciğer metastazları (tercihen histolojik olarak kanıtlanmış)
- Rezeke edilemeyen lenf düğümleri
- Beyin metastazları

Alternatif olarak, ciddi tıbbi hastalığı veya rezeke edilemeyecek tümör yükü olan seçilmiş hasta popülasyonlarında üç siklus neoadjuvan kemoterapi uygulamasını takiben interval sitoredüktif cerrahi diğer bir tedavi seçeneğidir. Evre IIIC ve IV'te neoadjuvan kemoterapi ile ilgili American Society of Clinical Oncology'nin (ASCO) ve Society of Gynecologic Oncology'nin (SGO) kılavuzuna göre, yalnızca kemoterapiye yanıt veren veya stabil hastalığı olan hastalar üç ila dört kür platin bazlı kemoterapiyi takiben interval sitoredüktif cerrahiden fayda görür⁽²⁴⁾. Interval ameliyatın amacı, ideal olarak görünür bir hastalık (R0) olmadan ya da 1 cm'ye kadar optimal tümör sitoredüksiyonunu elde etmek şeklinde primer cerrahi ile aynıdır⁽³⁾. Kemoterapi sırasında progresyon gösteren hastalarda, sağkalım için ek bir fayda sağlanamadığından interval sitoredüktif cerrahi endike değildir⁽³⁾. Müsinöz, berrak hücreli ve düşük dereceli seröz over kanserlerinin kemoterapiye yanıtı daha azdır, bu histolojik tip tümörlerde cerrahinin önemli yeri bulunmaktadır.

Başlangıçtaki eksploratif cerrahide ileri evre over kanseri saptanan hastalara sitoredüktif cerrahi uygulanmalıdır. Bu cerrahi tipik olarak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi, total omentektomi ve peritoneal yüzey ve bağırsakta izlenen tüm metastatik lezyonların rezeksiyonunu kapsamaktadır. Pelvik tümör genellikle direkt olarak rektosigmoid kolon, terminal ileum ve çekumu içermektedir. Assit bazı durumlarda, primer tümör ve geniş omental kek çıkarıldıktan sonra daha iyi kontrol edilebilmektedir (*Şekil 2*). Omental kekin çıkarılması, çoğu hastanın bulantısını ve erken doyma hissini azaltmaktadır. Barsaktaki metastazların çıkarılması yeterli barsak fonksiyonunun yeniden kazanılmasını sağlayıp hastanın genel nutrisyonel durumunu geliştirerek hastanın kemoterapiyi tolere edebilmesini kolaylaştırmaktadır. Büyük kitlesi olan bir tümör zayıf kanlanan alanlara sahip olabilirler ve kemoterapötik ilaçlar, bu alanlara suboptimal konsantrasyonlarda ulaşmaktadır (*Şekil 3*). Büyük tümör kitlelerinin çıkarılması, tedaviye dirençli olan alanların yok edilmesini sağlamaktadır.



Şekil 2: Over karsinomu olgusunda omental kek görünümü

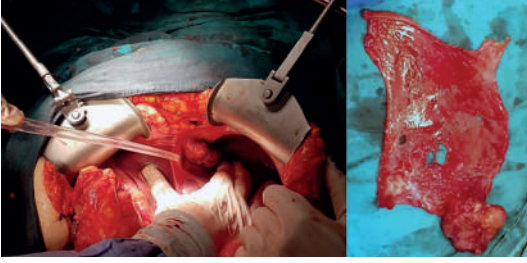


Şekil 3: İleri over karsinomu olgusunda overe ait büyük kitle

Primer sitoredüktif cerrahi üst abdomene erişimi sağlamayı kolaylaştıracak ksifopubik vertikal insizyonla gerçekleştirilir. Primer tümörün ve metastatik hastalığın yaygınlığını değerlendirmek amacıyla peritoneal kavite ve retroperitoneal alan inspekte ve palpe edilmelidir. Optimal sitoredüksiyonun başarılamayacağı düşünülüyorsa barsak rezeksiyonu ve ürolojik rezeksiyonlar, barsak obstrüksiyonu haricinde endike değildir. Komplet cerrahi yapılamayacak durumlarda primer tümör ve omental kekin çıkartılması bu durumda yeterli cerrahi işlemi oluşturmaktadır.

Pelvik tümörün çıkartılmasının temel prensibi, retroperitoneal yaklaşımın kullanılmasıdır. Retroperitonea psoas kası boyunca iliak damar ve üreterler reddedilerek lateralden girilmektedir. Paravezikal ve pararektal boşluklar oluşturulur. Hastalığın, rektosigmoid kolon ve mezenteri çevrelemesi durumunda kolonun bu kısmını çıkartmak gerekebilir. Rektosigmoid kolon ayrı tutulduğu takdirde en sık metastaz alanları terminal ileum, çekum ve transvers kolondur. Omental kek kraniale çekilerek transvers kolon üzerinden diseke edilebilir. Gastrokolik ligamentteki hastalık, sol tarafta dalağın hilumu ve kolonun splenik fleksurasına; sağ tarafta ise

karaciğer kapsülü ve kolonun hepatik fleksurasına kadar yayılım gösterebilir, genellikle karaciğer veya dalak parankimine invaze olmamaktadır. Olgularda, üst abdomenin optimal rezeksiyonu amacıyla diyafragma stripping ve diyafragma rezeksiyonu yapılabilir (*Şekil 4*).



Şekil 4: İleri evre over karsinomu olgusunda diaframayı tutan tümörün çıkarılması

Klinik olarak büyümüş lenf düğümleri çıkarılmalıdır. 2019'da Vergote ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı LION çalışmasında, FIGO evre IIB-IV olan 647 çalışmaya dahil etmiştir. Hastaların hepsine makroskopik tam rezeksiyon (R0) uygulanmıştır ve ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında normal lenf düğümleri olan hastaları lenf düğümü diseksiyonu yapılan ve lenf düğümü diseksiyonu yapılmayan olarak gruplara ayırmıştır. Lenfadenektomi yapılan hastalar arasında çıkarılan ortalama lenf düğümü sayısı 57'dir (35 pelvik ve 22 paraaortik lenf düğümü). Ortanca genel sağkalım lenfadenektomi yapılmayan grupta 69,2 ay ve lenfadenektomi yapılan grupta 65,5 ay ($p=0,65$) ve her iki grupta ortanca hastalıksız sağkalım 25,5 ay bulunmuştur ($p=0,29$). Ciddi postoperatif komplikasyonlar, lenfadenektomi grubunda daha sık meydana gelmiştir (tekrar laparotomi insidansı, %12,4'e karşılık %6,5 [$p=0,01$]; postoperatif 60 gün içinde ölüm oranı, %3,1'e karşı %0,9 [$p=0,049$]). Sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, lenfadenektomi yapılmamasına göre daha uzun genel ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulunmadı ve daha yüksek postoperatif komplikasyon insidansı ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Periton yüzeyi, özellikle over kanserinin tekrarlanması için birincil bölgedir. Kemoterapinin intraperitoneal olarak verilmesi, intravenöz uygulamaya kıyasla daha yüksek hücre içi konsantrasyonlara yol açar ve 2,5 mm'ye kadar bir penetrasyon derinliğine sahiptir⁽²⁵⁾. Operasyon bitiminde daha doku adezyonu oluşmadığından tümördeki ilaç konsantrasyonunu artırmak için intraperitoneal perfüzyon yapılır⁽²⁶⁾. Sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında, anti-kanser ilaçlarının periton yüzeyine ekilen lezyonlara doğrudan

verilmesi yoluyla intraperitoneal kemoterapi, hepatik ilk geçiş etkisini ortadan kaldırarak sadece daha yüksek peritümöral ilaç konsantrasyonları sağlamakla kalmaz, aynı zamanda ilaçların sistemik toksisitesini de azaltır⁽²⁷⁾. Kemoterapötik ilaçların uygulanması için optimal sıcaklıklar 42 ile 43°C arasındadır⁽²⁸⁾. Sıcaklık ve ilaç sitotoksitesi arasındaki sinerji 39°C'de başlar ve 43°C'de düşer⁽²⁸⁾. 44°C'nin üzerindeki sıcaklıklar normal hücrelerde apoptoza neden olabilir⁽²⁹⁾. Yüksek sıcaklık (41-43°C, 30-120 dakika), kemoterapinin penetrasyonunu artırır, hücre içi proteinlerin denatürasyonuna neden olur ve DNA hasar onarımını geçici olarak bozarak platin temelli kemoterapiye duyarlılığı artırır⁽³⁰⁾. Ayrıca ısı-şok proteini gp96, CD4+ T ve CD8+ T hücre proliferasyonunu aktive eden ve ardından antitümör bağışıklığı artıran termal etkilerle artmaya başlar⁽³¹⁾. Periton-plazma bariyeri, kemoterapötik ilaçların periton boşluğundan ve tümör dokularından lokal damarlara sızmasını engeller. Böylece, tümör apoptozunu kolaylaştırmak için tümör dokuları içinde daha yüksek bir kemoterapötik madde konsantrasyonu oluşur. Aynı zamanda sistemik toksisiteyi azaltmak için damarlar içinde daha düşük bir kemoterapötik madde konsantrasyonu muhafaza edilir. Böylelikle intraperitoneal kemoterapi ile yüksek bölgesel ve düşük sistemik konsantrasyon oluşturulur.

2021 kılavuzları intraperitoneal kemoterapiyi bir seçenek olarak, yalnızca optimal sitoredüktif cerrahi yapılabilen (<1 cm rezidüel hastalık), performansı iyi, berrak hücreli olmayan, genç yaştaki özellikle evre III seçilmiş epitelyal over kanseri için önermektedir⁽³²⁾. Armstrong ve arkadaşlarının⁽³³⁾ 2006 yılında yaptığı rasgele dağılımlı ileriye dönük Gynecologic Oncology Group (GOG) 172 çalışmasında, Evre III over ve peritoneal karsinomu olup ≤ 1 cm rezidüel tümörü olan hastalar dahil edilmiş olup intraperitoneal sisplatin ve paklitaksel ile intravenöz sisplatin ve paklitaksel alan gruplar karşılaştırılmıştır. Ortanca hastalıksız sağkalım, intraperitoneal kemoterapi kolunda 23.8 ayken; intravenöz kemoterapi kolunda 18.3 aydır ($p=0,05$). Ortanca genel sağkalım intraperitoneal kemoterapi kolunda 65.6 ayken; intravenöz kemoterapi kolunda 49.7 ay bulunmuştur ($p=0,03$). Bu umut verici sonuçlara karşın intraperitoneal tedavide derece 3-4 lökopeni, gastrointestinal/renal yan etkiler, enfeksiyon ve ağrı daha çok görülmüştür. Daha düşük yaşam kalitesi saptanmış ve tedaviyi terk oranları yüksek bulunmuştur.

Evre II-IV epitelyal over kanserli hastalar üzerinde bir faz III randomize kontrollü çalışmasında (GOG 252)⁽³⁴⁾ benzer dozlarda kemoterapinin intraperitoneal

ve intravenöz uygulamasını karşılaştırıldı ve intraperitoneal kemoterapi ile hastalıksız sağkalım üzerinde olumlu etki görülmedi. Ayrıca, intravenöz kemoterapi, intraperitoneal kemoterapiden daha iyi tolere edilmiştir.

2017 American Society of Clinical Oncology (ASCO) yıllık toplantısında Lim ve arkadaşları⁽³⁵⁾ Kore'deki Ulusal Kanser Merkezinde yürütülen hipertermik intraperitoneal kemoterapi ile ilgili bir faz III rasgele dağılımlı kontrollü çalışma bildirmişlerdir. Bu çalışmada, optimal sitoredüktif cerrahi (rezidüel hastalık <1,0 cm) yapılan FIGO evre III-IV olan 184 hasta, hipertermik intraperitoneal kemoterapi alan grup ve almayan kontrol grubu olarak karşılaştırıldı. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi kolundaki hastalar, 41,5°C sıcaklıkta kapalı teknikle 90 dakika boyunca 75 mg/m² sisplatin ile intraperitoneal perfüzyon aldı. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi alan grupta ve kontrol grubunda iki yıllık hastalıksız sağkalım sırasıyla %43,2 ve %43,5 ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım %20,9 ve %16,0 bulundu (p=0,569). Beş yıllık genel sağkalım hipertermik intraperitoneal kemoterapi alan grupta ve kontrol grubunda sırasıyla %51 ve %49 saptandı (p=0,574). Sağkalım sonuçları açısından iki grup arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım için hiçbir fark gözlenmedi. Neoadjuvan kemoterapi alan alt grup analizinde hipertermik intraperitoneal kemoterapi alan grup ve kontrol grubu için ortanca hastalıksız sağkalım sırasıyla 20 ve 19 ay olarak bulundu (p=0,137). Aynı grup için hipertermik intraperitoneal kemoterapi alan grup ve kontrol grubu için ortanca genel sağkalım sırasıyla 54 ve 51 ay olarak bulunmuştur (p=0,137).

2018'de van Driel ve arkadaşları⁽³⁸⁾ neoadjuvan kemoterapi alan FIGO Evre III epitelyal over kanseri hastalarında hipertermik intraperitoneal kemoterapiden sağkalım faydasını araştıran bir faz III rasgele dağılımlı kontrollü çalışmanın (OVHIPEC) sonuçlarını bildirmiştir. Bu çalışma, üç neoadjuvan kemoterapi döngüsünden sonra en azından stabil hastalık gösteren 245 hastaya komplet veya optimal sitoredüksiyon (rezidüel hastalık <1,0 cm) yapılmıştır. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi kolundaki hastalar interval sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi 40°C sıcaklıkta açık teknikle 90 dakika boyunca 100 mg/m² cisplatin ile perfüzyon ve kontrol kolundaki olgulara sadece interval sitoredüktif cerrahi yapılmıştır. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi grubu, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha iyi hastalıksız sağkalım (ortanca, 14,2'ye karşı 10,7 ay; p=0,003) ve genel sağkalım (ortanca, 45,7'ye karşı 33,9 ay; p=0,02) gösterdi. Hipertermik intraperitoneal kemoterapinin interval sitoredüktif

cerrahiye eklenmesi, toksisiteyi arttırmadan önemli ölçüde daha uzun bir hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile sonuçlanmıştır.

2022 yılında Lim ve arkadaşlarının⁽³⁷⁾ yaptığı rasgele dağılımlı kontrollü çalışmada, Evre III-IV olan ve optimal debulking cerrahisi yapılan 184 hasta değerlendirilmiştir. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (41,5°C, 75 mg/m² of sisplatin, 90 dakika) alan grup ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Ortanca hastalıksız sağkalım kontrol grubunda 18,8 ay ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi grubunda 19,8 ay (p=0,43) bulundu. Ortanca genel sağkalım kontrol grubunda 61,3 ay ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi grubunda 69,5 ay bulundu (p=0,52). Neoadjuvan kemoterapi sonrası interval sitoredüktif cerrahi yapılan grupta, ortanca hastalıksız sağkalım kontrol grubunda 15,4 ay ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi grubunda 17,4 ay saptanmıştır (p=0,04). Ortanca genel sağkalım kontrol grubunda 48,2 ay ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi grubunda 61,8 ay bulundu (p=0,04). Primer sitoredüktif cerrahi yapılan alt grup analizinde hipertermik intraperitoneal kemoterapinin primer sitoredüktif cerrahiye eklenmesinin, ileri evre epitelyal over kanseri olan hastalarda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı iyileştirmede gösterilmiştir. Sonuçlar bir alt grup analizinden olmasına rağmen, interval sitoredüktif cerrahiye hipertermik intraperitoneal kemoterapinin eklenmesi hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı gösterildi.

2022'de Campos ve arkadaşları⁽³⁸⁾ neoadjuvan kemoterapi alan Evre IIIB-C olan ve maksimal ve/veya optimal (rezidü tümör<2,5 mm) debulking cerrahisi yapılan 71 hastayı değerlendirmiştir. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi kolundaki hastalar, 42-43°C sıcaklıkta kapalı teknikle en az 60 dakika boyunca 75 mg/m² sisplatin ile intraperitoneal perfüzyon aldı. Hastalar sitoredüktif cerrahi (kontrol kolu) veya sitoredüktif cerrahiye takiben hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulamasına tabi tutulan grup olarak randomize edildi. Ortanca hastalıksız sağkalım kontrol grubunda (sitoredüktif cerrahi) 12 ay, çalışma grubunda (sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi) 18 ay bulundu (p=0,12). Ortanca genel sağkalım, kontrol grubunda 45 ay ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi grubunda 52 ay saptanmıştır (p=0,19). Bulgular hipertermik intraperitoneal kemoterapinin nüks gelişimine karşı bağımsız bir koruyucu faktör olduğunu gösterdi (p=0,038). Neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen ileri evre epitelyal olan hastalar için sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapinin

daha iyi hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

Paklitaksel ve sisplatin ile intraperitoneal kemoterapi uygulaması, renal toksisite, nöropati, yorgunluk, abdominal rahatsızlık ve enfeksiyon gibi artan yan etkilerle ilişkilidir ve bu da sıklıkla tedavinin erken kesilmesine ve standart intravenöz kemoterapiye geçişe yol açar⁽³⁾. Hastalara bu komplikasyonlar ve intraperitoneal kateter yerleştirilmesi ihtiyacı da dahil olmak üzere yan etkileri azaltmak için yönetim seçenekleri hakkında danışmanlık yapılmalıdır⁽³⁾. İntraperitoneal kemoterapi, toksisiteyi yönetmek için uzmanlığın ve destekleyici hizmetlerin mevcut olduğu seçilmiş hastalar için gelişmiş bir ortamda sunulabilir⁽³⁾.

Sonuç olarak, ileri evre epitelyal over kanserinin standart cerrahi tedavisi, tüm makroskopik hastalıklarla

rın tam rezeksiyonunu amaçlayan maksimal sitoredüktif cerrahidir. Seçilmiş hastalar için, neoadjuvan kemoterapiyi takiben interval sitoredüktif cerrahi, alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir⁽³⁰⁾. Epitelyal over kanseri ile ilgili olarak, hipertermik intraperitoneal kemoterapi ile ilgili literatür sınırlıdır. Hipertermik intraperitoneal kemoterapinin ayrıntılı yöntemleri, tedavileri ve kemoterapötik ilaçların (sisplatin veya paklitaksel) dozları ve hastalık ortamı (yeni tanı konulmuş veya tekrarlayan epitelyal over kanseri), devam eden klinik çalışmalarda da gözlemlenen önceki çalışmalardan farklılık göstermektedir⁽³⁹⁾. Bu nedenle hipertermik intraperitoneal kemoterapinin ne zaman, nasıl ve kime yapılması gerektiği önemli bir konu olmaya devam etmektedir⁽⁴⁰⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Filis P, Mauri D, Markozannes G, Tolia M, Filis N, Tsilidis K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*. 2022 Oct; 7 (5): 100586.
- (2) Ledermann, JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013, 24 (Suppl. 6), vi24-vi32.
- (3) Vanderpuye VD, Clemenceau JRV, Temin S, Aziz Z, Burke WM, Cevallos NL, et al. Assessment of Adult Women With Ovarian Masses and Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jun; 7: 1032-1066.
- (4) Fleming GF, Seidman J, Lengyel E. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 757-847.
- (5) Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 41: 3-14.
- (6) Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, Mowat FS, Goff B. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol. Oncol*. 2013, 130, 107-114.
- (7) Marrelli D, Ansaloni L, Federici O, Asero S, Carbone L, Marano L, et al. Cytoreductive Surgery (CRS) and HIPEC for Advanced Ovarian Cancer with Peritoneal Metastases: Italian PSM Oncoteam Evidence and Study Purposes. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 6; 14 (23): 6010.
- (8) Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin*. 2018, 68, 284-296.
- (9) Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69 (4): 280-304.
- (10) Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019 May 1; 30 (5): 672-705.
- (11) Kurman RJ. Origin and Molecular Pathogenesis of Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013, 24 (Suppl. 10), x16-x21.
- (12) Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and

- Peritoneum: 2021 Update Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155 (Suppl. 1), 61-85.
- (13) Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 58.e1-58.e8.
 - (14) Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevela P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-82.
 - (15) Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth M, et al: A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 380: 822-832, 2019.
 - (16) Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 536-40.
 - (17) Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 198-205.
 - (18) Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Ann Oncol* 2016; 27: 1994-2004.
 - (19) Schuueler JA, Trimbo JB, Hermans J, et al: The yield of surgical staging in presumed early stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 8: 95-102, 1998.
 - (20) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
 - (21) Vergote IB, Van Nieuwenhuysen E, Vanderschuerle A. How to select neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in patients with stage IIIC or IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3827-8.
 - (22) Ozols RF. (2005). Treatment goals in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15: 3-11.
 - (23) Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 1534-42.
 - (24) Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al: Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 34: 3460-3473, 2016.
 - (25) Koole SN, van Stein RM, Sikorska K, Barton DP, Perrin L, Brennan D, et al. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jun; 30 (6): 888-892.
 - (26) Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevidis E, Ioannidis JPA, et al. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98 (22): 1655-1663.
 - (27) Xia Y, Wang H, Zhang J, Wang Y. Prognostic value and adverse events of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary advanced and platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2023; 40 (1): 2165729.
 - (28) Lim P-Q, Han I-H, Seow K-M, Chen K-H. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): An Overview of the Molecular and Cellular Mechanisms of Actions and Effects on Epithelial Ovarian Cancers. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 3; 23 (17): 10078.
 - (29) Goodman, M.D.; McPartland, S.; Detelich, D.; Saif, M.W. Chemotherapy for Intraperitoneal Use: A Review of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Early Post-Operative Intraperitoneal Chemotherapy. *J. Gastrointest. Oncol*. 2016, 7, 45-57.
 - (30) van de Vaart PJM, van der Vange N, Zoetmulder FAN, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA

- adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. Eur J Cancer* 1998; 34: 148-54.
- (31) Kinner-Bibeau LB, Sedlacek AL, Messmer MN, Watkins SC, Binder RJ, et al. HSPs drive dichotomous T-cell immune responses via DNA methylation remodeling in antigen presenting cells. *Nat Commun.* 2017; 8: 15648.
- (32) Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19 (2): 191-226.
- (33) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Eng J Med.* 2006; 354: 34-43.
- (34) Walker J, Brady MF, DiSilvestro PA, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. A phase III trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy for ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma: an NRG oncology study. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 208.
- (35) Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, Nam B-H, Bristow R, Park S-Y. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (suppl 15): 5520.
- (36) van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, van Leeuwen JHS, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378 (3): 230-240.
- (37) Lim MC, Chang S-J, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022; 157 (5): 374-383.
- (38) Antonio CCP, Alida GG, Elena GG, Roci'o GS, Jero'nimo MG, Luis ARJ, et al. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2022 Apr; 29 (4): 2617-2625.
- (39) Kim SI, Kim J-W. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *ESMO Open.* 2021 Jun; 6 (3): 100149.
- (40) Kim SI, Cho J, Lee EJ, Park S, Park SJ, Seol A, et al. Selection of patients with ovarian cancer who may show survival benefit from hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (50): e18355. 52.



NÜKS OVER KARSİNOMLARINDA PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSTE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

Dr. Tuğçe Sırma⁽¹⁾, Dr. Mustafa Coşan Terek⁽¹⁾

(1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı

Özet:

Epitelyal over kanseri en ölümcül jinekolojik maligniteyi oluşturmaktadır. Sitoreduktif cerrahi ve kemoterapi tedavilerine karşın over kanseri olan kadınların çoğunda nüks ortaya çıkar. Nüks durumunda sistemik kemoterapi bakım standardını oluşturur. Over kanserinin nüksü durumunda sekonder sitoreduktif cerrahi makroskopik hastalığın tam olarak çıkarılmasının makul şekilde yapılabileceği seçilmiş olgularda yapılmalıdır.

Abstract:

Epithelial ovarian cancer represents the most fatal gynecological malignancy. Despite the cytoreductive surgery and chemotherapy regimens, most women with ovarian cancer will develop recurrent disease. Systemic chemotherapy is the standard of care in case of recurrence. Secondary cytoreductive surgery should be performed in selected patients with ovarian cancer recurrence in whom complete resection of macroscopic disease is feasible.

Over kanseri en ölümcül jinekolojik maligniteyi oluşturmaktadır. Over kanseri olgularının çoğunda tanı anında periton metastazlarını içeren ileri evre hastalık bulunmaktadır. Primer ileri evre over kanserinde standart tedavi primer ya da interval sitoreduktif cerrahi ile tüm gözle görülen hastalığın komplet rezeksiyonu ve sistemik kemoterapi uygulanmasıdır. Makroskopik kalıntı hastalığın kalmadığı primer komplet sitoreduktif cerrahi anlamlı sağkalım yararı sağlamaktadır. Düşük büyüme oranı ve kötü kanlanması olan büyük tümör kitlelerinin çıkarılması kemoterapötik ilaç etkinliğini arttırmaktadır. Komplet sitoreduktif cerrahi ile kemoterapi ilaçlarına dirençli hücre klonları ortadan kalkmakta ve konakçı immünolojik yanıtı güçlenmektedir. Komplet yapılan sitoreduktif cerrahi adjuvan kemoterapi direncinin önüne geçebilmektedir⁽¹⁾. Primer sitoreduktif cerrahinin kalitesindeki artış ve sistemik kemoterapi uygulanmasına karşın ileri evre over kanseri olgularının %80'inde nüks ortaya çıkmaktadır⁽²⁾. Erken evre

over kanserinde nüks oranı %15'tir⁽³⁾. Nüks over kanserinde sistemik kemoterapi bakım standardını oluşturur. Bağırsak obstrüksiyonu ya da perforasyonu gibi komplikasyon durumlarında palyatif cerrahi yapılabilir. Primer sitoreduktif cerrahinin yaygın kullanılmasına karşın nüks over kanserlerinde sekonder sitoreduktif cerrahi her hasta için uygulanmaz. Sekonder sitoreduktif cerrahi düşünülecek olan olgularda ilk koşul hastalığın platin duyarlı olmasıdır. Platin duyarlı hastalık tanımı nüks hastalığın platin içeren tedaviden en az 6 ay sonra ortaya çıkmış olmasıdır. Platin dirençli hastalık agresif biyolojik davranış göstermektedir ve etkili sistemik kemoterapi yokluğunda sekonder sitoreduktif cerrahi çok yararlı olamamaktadır. Sekonder sitoreduktif cerrahi geriye dönük çalışmalarında platin duyarlı nüks durumunda makroskopik kalıntı hastalık çok az (optimal cerrahi) ya da hiç olmadığı (komplet cerrahi) durumlarında yararlı olduğu gösterilmiştir. Optimal sitoreduktif cerrahi için kalıntı hastalık 0.25 cm ile 2.5

cm arasında çalışmalarda tanımlanmıştır. Komplet cerrahi oranı %52 ve optimal cerrahi oranı %70 olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾. Nüks sonrası sağkalım ile anlamlı ilişkili bağımsız değişkenin komplet cerrahi geçiren hastaların oranı olduğu bulunmuştur⁽⁴⁾. Komplet sitoredüktif cerrahi geçiren olgulardaki %10'luk artış ortalanca genel sağkalımda 3 aylık artış oluşturmaktadır⁽⁴⁾. Optimal sitoredüktif cerrahinin sağkalıma etkisi bu kadar belirgin olmamaktadır. Bu durumun nedenleri kalıntı hastalığın erken kemoterapi direnci oluşturmaya ya da tecrübeli cerrahi ekip tarafından bile tam çıkartılamayacak durum oluşturan agresif tümör biyolojisinin varlığı olabilir. Nüks over kanserlerinde sekonder sitoredüktif cerrahinin yeri ile ilgili yapılmış üç rasgele dağılımlı çalışma bulunmaktadır.

GOG 0213 Çalışması

Çok uluslu çok merkezli GOG 0213 çalışmasında nüks over kanserinde bevasizumab ilacının etkinliği ve cerrahi aday olan nüks platin duyarlı olgularda genel sağkalım değerlendirilmiştir⁽⁵⁾. Cerrah tarafından komplet sitoredüktif cerrahiye uygun olarak değerlendirilen olgular çalışmaya alındı. Hastaların ilk tedaviye tam klinik yanıtı olmaları ve nüks hastalığın son kemoterapiden 6 ay sonra saptanması gerekli bulunmuştur. Cerrahiye uygun olmayan, yaygın karsinomatozu olan, assit ve karın dışı hastalığı olan olgular çalışmadan dışlanmıştır. On yıllık dönemde rasgele dağılım ile 240 hastaya sekonder sitoredüktif cerrahi ve sonrasında sistemik kemoterapi, 245 olguya tek başına sistemik kemoterapi uygulandı. Sistemik tedavi paklitaksel-karboplatin ya da gemitabin-karboplatin'den oluşmaktadır. Kemoterapi çalışmasının bir bileşeni olarak olgular bevasizumab eklenmesi için de rasgele dağılıma alınmıştır. Cerrahiye seçilen 240 olgunun 225'ine cerrahi yapıldı. Bu olguların %67'sinde komplet sitoredüktif cerrahi başarılmıştır. Cerrahi sırasında %28 bağırsak rezeksiyonu ve %2 stoma açılması gerekli olmuştur. Otuz günlük mortalite oranı %0.4 bulunmuştur. Cerrahi sonrası yaşam kalitesinde düşüş olmakla birlikte bu durum 12 ayda düzelmektedir. Ortanca 48 ay izlem-den sonra iki grup arasında sağkalım farkı saptanmadı. Ortanca genel sağkalım sekonder sitoredüktif cerrahi grubunda 50.6 ay, sistemik kemoterapi grubunda 64.7 ay bulunmuştur. Hastaliksız sağkalım sekonder sitoredüktif cerrahi grubunda 18.9 ay, sistemik kemoterapi grubunda 16.2 ay bulunmuştur. Sekonder sitoredüktif cerrahi grubunda komplet cerrahinin, inkomplet cerrahi ile karşılaştırıldığında daha uzun genel ve hastaliksız

sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. Sistemik kemoterapi grubu ile karşılaştırıldığında komplet sekonder sitoredüktif cerrahi yapılan grupta daha iyi genel sağkalım ortaya çıkmasa da hastaliksız sağkalımda bir iyileşme olduğu (ortalanca 22.4 vs 16.2 ay) görülmektedir.

SOC-1 Çalışması

Çin'de yapılan çok merkezli SOC-1 çalışmasının da sekonder sitoredüktif cerrahinin potansiyel olarak komplet rezeke edilebilecek platin duyarlı over kanseri nüksünde yararlı olabileceği hipotezi araştırılmıştır⁽⁶⁾. Cerrahinin komplet olarak yapılabilirliği Tian skoru ve pozitron emisyon görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Tian skorunda 6 değişken kullanılmaktadır:

- FIGO evresi
- Primer cerrahi sonrası kalıntı hastalık
- Hastaliksız geçen süre (16 ay)
- 'Eastern Cooperative Oncology Group' performans skoru
- CA125 düzeyi (105 U/L)
- Nüks sırasında assit varlığı

Yedi yıllık süre içinde 357 olgu rasgele dağılım ile sekonder sitoredüktif cerrahi (182 hasta) ve sistemik kemoterapiye (175 hasta) dağıtıldı. Kemoterapi tedavisinde paklitaksel ya da dosetaksel karboplatin ile birlikte verildi. Sekonder sitoredüktif cerrahi yapılan olgularda %77 komplet cerrahi yapılmıştır. Ortanca 36 ay izlem-den sonra ortalanca hastaliksız sağkalım sekonder sitoredüktif cerrahi grubunda 17.4 ay, tek başına kemoterapi grubunda 11.9 ay bulundu. Komplet sitoredüktif cerrahi, tek başına kemoterapi ya da inkomplet sitoredüktif cerrahiye göre daha iyi hastaliksız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Genel sağkalımda sekonder sitoredüktif cerrahi ve tek başına kemoterapi grupları arasında fark bulunmamıştır (58.1 vs 53.9 ay). Yaşam kalite skorları gruplar arasında farklılık göstermemektedir.

DESKTOP III Çalışması

Çok uluslu, çok merkezli rasgele dağılımlı DESKTOP III çalışmasına platin duyarlı nüks saptanan over kanseri olguları dahil edilmiştir. Komplet sitoredüktif cerrahi yapılmasını tahmin eden AGO skoru pozitif olan olgular sekonder sitoredüktif cerrahi ve sonrasında platin temelli kemoterapi (206 olgu) ya da tek başına platin temelli kemoterapi (201 olgu) olarak rasgele dağıtılmışlardır⁽⁷⁾. AGO skoru pozitif olması:

- Platin duyarlı nüks
- 'Eastern Cooperative Oncology Group' performans skoru 0
- 500 mL'den az assit varlığı
- İlk tedavide komplet primer sitoredüktif cerrahi yapılmış olması

Komplet sekonder sitoredüktif cerrahi, cerrahiye alınan olguların %76'sında başarılıdır. Olguların %36'sında bağırsak rezeksiyonu, %8'inde stoma açılması, %5'inde parsiyel hepatektomi yapılmıştır. Ortanca 69.8 ay izlemiden sonra ortanca genel sağkalım sekonder sitoredüktif cerrahi grubunda 53.7 ay olarak anlamlı yüksek bulundu. Ortanca genel sağkalım tek başına kemoterapi grubunda 46.0 ay bulunmuştur. Ortanca hastalısız sağkalım süresi de sekonder sitoredüktif cerrahi grubunda tek başına kemoterapi grubuna göre daha iyi saptanmıştır (18.4 vs 14 ay). Alt grup analizinde yaş, ilk hastalık evresi, histolojik alt tip, platin tedavisi almadan geçen süre, idame tedavisi uygulanması değişkenlerinin sekonder sitoredüktif cerrahiden yarar gören olguları tahmin etmediği gösterilmiştir. Ayrıca, komplet sitoredüktif cerrahinin, inkomplet sitoredüktif cerrahi ile karşılaştırıldığında daha yüksek ortanca genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (61.9 vs 27.7 ay).

GOG 0213 çalışmasında bevasizumab kullanımı %84'tür ve bu etkili biyolojik ilacın kullanımı sekonder sitoredüktif cerrahi etkisini maskeleyebilir. Çalışma merkezleri arasında cerrahi tecrübe farkı da sonuçlar üzerine etkili olabilmektedir.

Hasta Seçimi

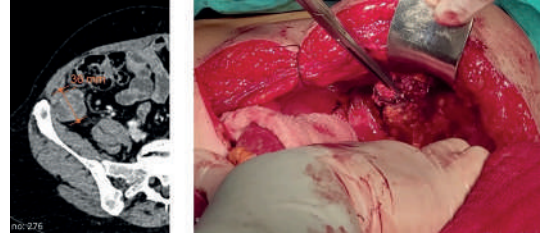
Sekonder sitoredüktif cerrahi için hasta seçimi gereksiz cerrahi morbiditenin önlenmesi için dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Cerrahiye yönlendirilecek olguların platin duyarlı hastalığı olmalıdır. Nüks over karsinomu son platin temelli kemoterapiden 6 ay sonra ortaya çıkmalıdır. Sekonder sitoredüktif cerrahi ilk hat platin temelli kemoterapi sırasında progresyonu olan (platin refrakter) ya da ilk hat kemoterapi tamamlandıktan sonra 6 aydan kısa sürede nüksü olan (platin dirençli) olgulara genellikle önerilmemektedir. Bu olguların tipik olarak prognozları kötüdür ve sitoredüktif cerrahi işlemlerinden yarar görmezler.

Yukarıda anlatılan üç çalışmanın ortak bulgusu nüks over karsinomu olgularının sadece komplet sitoredüktif cerrahiden yarar gördüğüdür. İnkomplet cerrahide görülen azalmış sağkalım cerrahinin tam yapılmasını engelleyen nüks hastalığının agresif biyolojik davranışına bağlıdır.

Hasta seçiminde pozitron emisyon görüntüleme bilgisayarlı tomografik ve manyetik rezonans incelemeye göre üstün bulunmuştur⁽⁸⁾.

Moleküler belirteçler hasta seçiminde yol gösterici olabilir. BRCA mutasyonu durumu ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Hepatik nükslerin çıkarılmasının sadece BRCA mutasyonu olan olgularda yarar sağladığı bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Sekonder sitoredüktif cerrahi peritonektomi gibi özel teknikleri gerektiren kompleks bir cerrahidir. Multidisipliner cerrahi takımı ve yoğun bakım desteği gereklidir. Kompleks cerrahi işlemler hastada artmış morbidite oluşturabilir ancak tecrübeli ekip tarafından yapılan cerrahi yaklaşım güvenli olmaktadır (**Şekil 1**).



Şekil 1: 57 yaşında nüks yüksek dereceli over karsinomu olgusu, pozitron emisyon görüntüleme pelviste tek odak saptandı.

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Intraperitoneal kemoterapinin sistemik intravenöz kemoterapiye göre bazı farmakolojik avantajları bulunmaktadır. Kemoterapötik ilaçların periton boşluğunda yavaş emilmesi ve karaciğerden ilk geçiş etkisi olmaması nedenleri ile yüksek intraperitoneal ilaç derişimi elde edilir ve sistemik ilaç toksisitesi aynı zamanda düşüklü olur. Cerrahi sırasında hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulanması ilacın tüm periton yüzeylerine optimal dağılımı ve mikroskobik kalıntı hastalığın bütümeye fırsat bulmadan erken tedavisini sağlar. Hipertermi hem ilacın etkinliğini artırır hem de direkt sitotoksik etkisi bulunmaktadır. Periton boşluğuna verilen ilacın penetrasyon derinliği sınırlı olduğu için makroskobik periton hastalığının komplet olarak çıkarılması gereklidir⁽¹⁰⁾.

Sekonder sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi ile ilgili yapılan tek merkezli rasgele dağılımlı çalışmada sekonder sitoredüksiyon ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi yapılan 60 olgu, sadece sekonder sitoredüktif cerrahi yapılan 60 olgu ile karşılaştırıldığında artmış genel sağkalım gözlenmiştir⁽¹¹⁾. Tüm olgular cerrahi sonrası sistemik kemoterapi almıştır. Çalışmanın verilerinin tekrar incelenmesinde

gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır⁽¹²⁾. Memorial Sloan Kettering grubunun yaptığı faz 2 çalışma sonuçları bildirilmiştir⁽¹³⁾. Nüks over kanseri olan 98 olgu sekonder sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi ve sadece sekonder sitoredüktif cerrahi

olarak rasgele dağılımla iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup tedaviler sonrası sistemik kemoterapi almışlardır. Hipertermik intraperitoneal kemoterapinin sekonder sitoredüktif cerrahiye eklenmesi sonucu hastalısız ve genel sağkalımda artış saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

- (1) De Bree E, Michelakis D. The current role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer *Front Oncol* 2022; 1-12.
- (2) Luvero D, Plotti F, Aloisia A, Montera R, Teranova C, de Cicco Nardone C, et al. Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 140: 28-38.
- (3) Gallotta V, Jeong SY, Conte C, Trozzi R, Cappuccio S, Moroni R, et al. Minimally invasive surgical staging for early stage ovarian cancer: A long-term follow up. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47 (7): 1698-704.
- (4) Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265-74.
- (5) Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (20): 1929-39.
- (6) Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22 (4): 439-49.
- (7) Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2021; 385 (23): 2123-31.
- (8) Sanli Y, Turkmen C, Bakir B, Iyibozkurt C, Özel S, Has D, et al. Diagnostic value of PET/CT is similar to that of conventional MRI and even better for detecting small peritoneal implants in patients with recurrent ovarian cancer. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 509-15.
- (9) Gallotta V, Conte C, D'Indinosante M, Capolungo E, Minucci A, De Rose AM, et al. Prognostic factors value of germline and somatic brca in patients undergoing surgery for recurrent ovarian cancer with liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45 (11): 2096-102.
- (10) de Bree E, Tsiftsis DD. Principles of perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Recent Results Cancer Res* 2007; 169: 39-51.
- (11) Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efsthathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (5): 1570-5.
- (12) Sanz Rubiales Á, Del Valle ML. Survival analysis in a randomized trial of HIPEC in ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (Suppl 3): 631.
- (13) Zivanovic O, Chi DS, Zhou Q, Iasonos A, Konner JA, Makker V, et al. Secondary cytoreduction and carboplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An MSK team ovary phase II study. *J Clin Oncol* 2021; 39 (23): 2594-604.



KOLOREKTAL DIŞI TÜMÖRLERİN PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSİNDE SİSTEMİK KEMOTERAPİ

Dr. Gürbüz Görümlü⁽¹⁾

(1) Acıbadem Kent Hastanesi, Medikal Onkoloji

Özet:

Peritoneal kanserin primer ve sekonder olmak üzere iki türü mevcuttur. Periton yüzey epitel kanseri ve peritoneal mezotelyoma primer peritoneal tümörlerin en yaygın türleridir. Sekonder peritoneal kanser için birçok neden sayılabilmekle beraber gastrointestinal sistem tümörleri ve jinekolojik maligniteler en sık iki sebeptir.

Peritoneal karsinomatozis birçok kanser hastasını etkileyen zorlu bir durumdur ve geleneksel tedavilerin bu hastalığın tedavisinde etkinliği sınırlıdır. Bununla birlikte, immüno-terapi ve hedefe yönelik tedavi alanındaki son gelişmeler, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi konusunda ümit vericidir.

Abstract:

There are two types of peritoneal cancer: primary and secondary. Peritoneal surface epithelial cancer and peritoneal mesothelioma are the most common types of primary peritoneal tumors. Although there are many reasons for secondary peritoneal cancer, gastrointestinal system tumors and gynecological malignancies are the two most common reasons.

Peritoneal carcinomatosis is a challenging condition that affects many cancer patients, and conventional therapies have limited efficacy in treating it. However, recent advances in the field of immunotherapy and targeted therapy have shown promise in improving treatment outcomes.

İnsan vücudundaki en aktif dokulardan biri, periton boşluğunun yüzey dokusu olarak bilinen peritondur. Periton, çeşitli transport sistemlerine, önemli mikro sirkülasyona ve önemli miktarda kan akışına sahiptir. İntraabdominal hastalıkların vücuda yayılmasını engelleyen önemli bir bariyerdir. Peritonitis karsinomatoza(PK) gelişimine yol açan çok adımlı bir süreç söz konusu olup, malign hücrelerin tümörlerden ayrılmasıyla başlar. Ayrılan hücreler daha sonra kendilerini peritoneal mezotel hücrelerine bağlayarak bu hücrelerin büzülmesine ve bazal membranı açığa çıkarmasına neden olur. Kanserli hücreler daha sonra çoğalır ve anjiyogenez sürecini tetikleyen bir küme oluşturur. Ve uzak metastaz gelişimi kolaylaşır.

1979’da Sugarbaker, kanser hücreleri üzerindeki reseptörler ile konakçı hücreler üzerindeki ligandlar

arasındaki moleküler bağlantı ve uyumluluğun organa özgü metastazdan sorumlu olduğunu açıkladı⁽¹⁾. Peritoneal malignitelerin bir başka örneği Stephen Paget’in “tohum ve toprak hipotezi” aracılığıyla anlaşılabilir. Malign tümör, rastgele dağılan ancak yalnızca tümörü kabul eden lokalizasyonlarda (toprakta) yaşayabilen ve çoğalabilen hücreler (tohumlar) salar. Bu, gastrointestinal sistem, overler ve mideden gelen kanser hücrelerinin neden peritonda toplanma eğiliminde olduğunu netleştirmeye yardımcı olur⁽²⁾.

Peritoneal karsinomatozis mikroçevresi, malign asit ve solid tümör dokusundan oluşur. Dolaşım sistemi ile O₂ ve besin alışverişi yapan asidin etkisiyle malign hücreler, ürettikleri moleküller (sitokinler, kemokinler, vb.) ve eksprese ettikleri reseptörler (MHC, PD-1) aracılığıyla birbirleriyle aktif olarak iletişim kurarlar.

Bir tümör bölgesinin büyümesi veya küçülmesi, tümör mikroçevresindeki karmaşık bir hücre ve molekül ağı tarafından kontrol edilir.

Peritoneal kanserin primer ve sekonder PK olmak üzere iki türü mevcuttur. Periton yüzey epitel kanseri ve peritoneal mezotelyoma primer peritoneal tümörlerin en yaygın türleridir. Sekonder PK için birçok neden sayılabilmekle beraber gastrointestinal sistem tümörleri ve jinekolojik maligniteler en sık iki sebeptir.

Primer Periton Kanserleri

Periton yüzey epitel karsinomu ya da Primer peritoneal karsinom, gözlemlerle desteklenen bir kavram olan over karsinomu ile ortak bir biyolojiyi paylaşmaktadır. Over kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlarda primer peritoneal karsinom gelişebilir. Örneğin, bu kanserler meme kanseri duyarlılık geni 1 ve 2 (BRCA1 - BRCA2) mutasyonları olan kadınlarda ve bazen profilaktik ooforektomi geçirmiş yumurtalık kanseri açısından yüksek risk taşıyan ailelerden gelenlerde daha sık görülür. Primer peritoneal karsinomların klinik olarak, genellikle peritoneal yüzeylerle sınırlı tümör tutulumu ve yüksek serum kanser antijeni (CA) 125 konsantrasyonları ile kendini göstermekte olup ileri evre over kanseri ile benzerlik göstermektedir.

Primer yeri bilinmeyen peritoneal karsinomatozisi olan hastalar, ileri evre epitelyal over kanserinin tedavisinde etkili olan kemoterapi rejimlerine genellikle iyi yanıt verir.

Genel olarak, tedaviye mümkün olan en kısa sürede, genellikle ameliyattan iki ila dört hafta sonra başlamayı tercih ediyoruz.

Primer peritoneal karsinom için birinci basamak kemoterapiye ihtiyaç duyan kadınların tedavisinde standart yaklaşım, over kanserine benzer şekilde taksan ve bir platin ajanının kombine kullanımıdır. Optimal sitoredüksiyon sağlanmış (<1 cm rezidüel hastalık) hastalar için iki seçenek vardır: tek başına intravenöz (IV) kemoterapi veya IV ve intraperitoneal (IP) kemoterapinin (IV/IP tedavisi) kombinasyonu. Suboptimal sitoredüksiyon sağlanmış hastalığı olan hastalar (≥1 santimetre rezidüel hastalık), daha büyük tümörlere sınırlı penetrasyon nedeniyle IP tedavi için aday değildir. Bu nedenle bu hastalar yalnızca IV tedavi almalıdır.

Bu hasta grubu için standart kemoterapi rejimi paklitaksel ve carboplatin kombinasyonudur. Paklitaksel 175mg/m² ve Carboplatin 6AUC 21 gün ara ile 6 siklus olarak kullanımı standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiştir. Bazı çalışmalarda sisplatin ve dosetaksel de kullanılmakla beraber Sisplatin yerine karboplatini ter-

cih ediyoruz, çünkü çok sayıda çalışma, karboplatinin sisplatin eşdeğer yanıt oranları ve genel sağkalım sonuçları sağladığını, ancak daha az toksisite ile ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir⁽³⁾.

Nükseden hastalığın yönetimi, sıklıkla, platin bazı tedavinin tamamlanması ile nüksün saptanması arasında geçen ve platinsiz dönem (PFI) olarak bilinen süreye göre sınıflandırılır. Bunun nedeni, PFI'nin progresyonsuz sağkalım (PFS), genel sağkalım (OS) ve sonraki tedaviye yanıt (hem platin hem de platin olmayan ajanlar ve ayrıca sitoredüksiyon) ile ilişkili olmasıdır:

PFI'si altı ay veya daha uzun olan hastaların kemoterapiye duyarlı hastalığı olduğu kabul edilir (genellikle "platine duyarlı" olarak da adlandırılır). PFI'si altı aydan kısa olan hastaların kemoterapiye dirençli hastalığa sahip olduğu kabul edilir (genellikle "platine dirençli" olarak da adlandırılır). Bu gruptan, platin bazı tedavi sırasında ilerleme gösteren hastalara genellikle "platin refrakter" hastalık denir.

Platin bazı bir tedavi ile ilk tedaviyi aldıktan sonra altı ay veya daha uzun süre nüks eden hastaların, bir platin ajanı (örn., karboplatin, sisplatin) içeren bir kemoterapi rejimi ile yeniden tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksektir. Genel olarak, kombinasyon kemoterapisi, tek ajanlı kemoterapiye tercih edilir çünkü çoğu durumda üstün objektif yanıt ve progresyonsuz sağkalım (PFS) ile ilişkilidir⁽⁴⁾. Platin duyarlı nüks hastalık için gemsitabin-carboplatin ve paklitaksel-carboplatin kombinasyonlarına bevasizumab ilavesinin progresyonsuz sağkalım avantajı gösterdiği ve objektif yanıt oranlarını artırdığı OCEANS ve GOG 213 çalışmalarında gösterilmiştir^(5,6). Bu hastalarda sistemik kemoterapi ile hastalık kontrolünün sağlanmasını takiben idame bevasizumab kullanımı önerilen yaklaşımdır. Bu hasta grubu için diğer efektif bir kombinasyon da lipozomal doksorubisin ve carboplatin kombinasyonudur. CALYPSO çalışmasında karboplatin artı lipozomal doksorubisin, karboplatin ve paklitakselden daha az derecede nöropati ve alopesi ile iyi bir alternatif olduğunu göstererek rüştünü ispat etmiştir⁽⁷⁾.

Platin dirençli hastalık için tek ajan tedaviler tercih edilmekte olup bu noktada lipozomal doksorubisin, topotekan, gemsitabin, oral etoposid yaygın olarak kullanılan kemoterapötiklerdir.

BRCA mutasyonu taşıyan bireyler için idame tedavide PARP inhibitörlerinin kullanımı standart yaklaşım haline gelmiştir.

Son olarak bu hastaların takibinde önemli bir belirteç olan CA 125 markerının izlemi önem taşımakla

birlikte izole marker nüksü gözlenen hastalarda görüntüleme kanıtı olmadıkça izleme devam edilmesi önerilmektedir.

Peritoneal Mezotelyoma

MPM için optimal tedavi konusunda fikir birliği yoktur. Bu antitenin nadir olması nedeniyle, tedaviyle ilgili mevcut klinik bilgilerin çoğu, retrospektif tek merkezli serilerden elde edilmiştir. MPM’de sistemik tedaviye ilişkin verilerin çoğu, prospektif bir klinik denemeye göre daha heterojen hasta poplasyonlarına ve daha az titiz yanıt değerlendirmesine ve toksisite raporlamasına sahip olan ilaç őirketi Genişletilmiş EriŐim Programlarından elde edilmektedir. Sistemik antikanser ajanların aktivitesine ilişkin tespitler sıklıkla plevral mezotelyoma hastalarından elde edilen daha kapsamlı verilerden elde edilmektedir.

Diffüz MPM’li, ekstraperitoneal hastalık yayılımı olmayan, performans durumu iyi olan ve ameliyat öncesi görüntülemeye dayalı olarak tam cerrahi sitoreduksiyon elde edileceği tahmin edilebilen seçilmiş hastalar için sitoreduktif cerrahi (CRS) ve HİPEK standartt yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Hastalar peritoneal yüzey malignitelerinin tedavisinde uzmanlığa sahip merkezlerde tedavi edildiğinde sonuçlar optimal olmaktadır.

Geçtiğimiz 30 yılda, sitoreduktif cerrahi ve HİPEK ile tedavi edilen hastaların sonuçlarını değerlendiren çok sayıda tek merkezli ve iki çok merkezli çalışma bulunmaktadır. Ortalama genel sağkalım 30 ila 92 ay arasında değişmektedir ve bu geniş aralık büyük olasılıkla hasta seçim kriterleri açısından merkezler arasındaki farklılıkları yansıtmaktadır.

CRS/HİPEK’in faydaları, MPM’li toplam 1047 hastayı kapsayan 20 yayının sistematik bir derlemesinde doęrulanmıŐtır⁽⁸⁾.

29 klinik merkezde CRS ve HİPEK ile tedavi edilen MPM hastalarına ilişkin retrospektif verileri birleştiren en büyük çok merkezli alıŐma, 405 MPM hastasını içermektedir; HİPEK sırasında sisplatin, mitomisin C ve doksorubisin dahil olmak üzere çeşitli intraperitoneal kemoterapötik ajanlar kullanıldı. Medyan genel sağkalım 53 aydı ve bir,  ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla yüzde 81, 60 ve 47’ydi⁽⁹⁾. Multivariate analizde sağkalımın artmasıyla ilişkili prognostik faktörler epiteloid histolojik alt tip, lenf nodu metastazı olmaması, tam veya tama yakın rezeksiyon (sitoreduksiyon skorumun tamlığı (CC) 0 veya 1) ve HİPEK kullanımı idi⁽¹⁰⁾.

İkinci büyük çok merkezli alıŐma Kuzey Amerika’dan 211 hastayı içermekte idi. Bu hastalarda sisplatin veya mitomisin-c ile HİPEK uygulanmış idi. Genel

sağkalım 38 ay, 5- ve 10 yıllık sağkalım oranlarının yüzde 41 ve 26 olarak saptandı⁽¹¹⁾. Sağkalım artışıyla ilişkili prognostik faktörler, 60 yaşın altında olmak, tam veya tama yakın gros rezeksiyon (CC-0 veya 1) düşük veya yüksek histolojik derece ve mitomisin C’ye karşı sisplatin kullanımı idi. Retrospektif olmasına rağmen veriler, bu hastalığı olan hastalarda sisplatin kullanan HİPEK’in daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koydu; ilginç bir Şekilde, fayda en çok CC-0 veya 1 olanlarda belirgindi ve suboptimal cerrahi sitoreduksiyonu olan hastalarda (CC >2) her iki ajanla da HİPEK’in faydası yok idi. Bu gözlem, mitomisin yerine sisplatin ile sağkalım oranlarının arttığını gösteren önceki bir seriyi doęrulamıŐ oldu⁽¹²⁾.

Sistemik kemoterapi ile ilgili veriler büyük oranda plevral mezotelyoma kaynaklı çalışmalara dayanmakta olup temel ilaçlardan pemetrexet için peritoneal mezotelyomada prospektif faz II veya III klinik çalışmaları yapılmamıŐtır. Pemetrexet-Cisplatin kombinasyonu EMPHACIS çalışmasında tek başına sisplatin ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar göstermiş ve 2004 yılından bu yana plevral mezotelyoma tedavisinin temel taşı olmuştur. Yapılan alıŐmalar bu kombinasyonun peritoneal mezotelyomadaki etkinliğinin, malign plevral mezotelyomada görülenle karşılaştırılabilir olduğunu ve rejimin genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir. Yaşlı hastalarda sisplatin yerine karboplatin-pemetrexet kombinasyona sıklıkla tercih edilmektedir.

Sadece malign plevral mezotelyoma hastalarında yapılmış faz III MAPS çalışmasında, pemetrexet-sisplatin rejimine bevasizumab eklenmesi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı uzatmıŐtır⁽¹³⁾.

Plevral mezotelyomada kısmi etinlikleri gösterilmiş olan gemsitabin, vinorelbin gibi ajanların peritoneal mezotelyomada etkinliğine dair kanıtlar oldukça sınırlıdır.

Plevral mezotelyomada rüştünü ispat etmiş olan immunoterapi yaklaşımlarının Peritoneal mezotelyomada rolü geliŐmekle birlikte, bilimsel veriler immunoterapinin MPM için birinci basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmak için yetersizdir. İmmünoterapi yaklaşımları (pembrolizumab / ipilimumab + nivolumab) ikinci basamak tedavi ve ötesi için makul bir seçenek olabilir.

Mide Kanseri / Peritonitis Karsinomatoza

İlerlemiş zofagogastrik kanserli hastalarda kemoterapinin hedefleri, semptomları (malign disfaji dahil) hafifletmek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve yaşam süresini uzatmaktadır.

KAYNAKLAR

- (1) Sugarbaker, E. V. *Cancer Metastasis: A Product of Tumor-Host Interactions*. Curr. Probl. Cancer 1979, 3, 1-59.
- (2) Mikuła-Pietrasik, J. ; Uruski, P. ; Tykarski, A.; Książek, K. The Peritoneal “Soil” for a Cancerous “Seed”: A Comprehensive Review of the Pathogenesis of Intraperitoneal Cancer Metastases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018, 75, 509-525.
- (3) Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanaziou A, *Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials*. Advanced Ovarian Cancer Trialists’ Group. *Br J Cancer*. 1998; 78 (11): 1479.
- (4) Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M . *Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma*. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (4): 1494.
- (5) Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV . *Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*. 2015 Oct; 139 (1): 10-6. Epub 2015 Aug 10.
- (6) Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, et al. *Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (6): 779. Epub 2017 Apr 21.
- (7) Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. *Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse*. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (20): 3323. Epub 2010 May 24.
- (8) Helm JH, Miura JT, Glenn JA et al . *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22 (5): 1686.
- (9) Yan TD, Deraco M, Baratti D, Sugarbaker PH et al. *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience*. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (36): 6237.
- (10) Jacquet P, Sugarbaker PH . *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis*. *Cancer Treat Res*. 1996; 82: 359-74.
- (11) Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF et al. *Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma*. *Surgery*. 2013 Jun; 153 (6): 779-86. Epub 2013 Mar 13.
- (12) Blackham AU, Shen P, Stewart JH et al. *Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: mitomycin versus cisplatin*. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct; 17 (10): 2720-7. Epub 2010 Apr 27.
- (13) Zalcman G, Mazieres J, Margery J et al. *Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*. 2016; 387 (10026): 1405.
- (14) Janjigian YY, Shitara K, Moehler M et al. *First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*. 2021; 398 (10294): 27. Epub 2021 Jun 5.
- (15) Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. *Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer*. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3929.
- (16) Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. *N Engl J Med*. 2011; 364 (19): 1817.
- (17) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP et al. *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine*. *N Engl J Med*. 2013; 369 (18): 1691. Epub 2013 Oct 16.
- (18) Tateo V, Marchese PV, Mollica V et al. *Agnostic Approvals in Oncology: Getting the Right Drug to the Right Patient with the Right Genomics*. 2023 Apr; 16 (4): 614.



SARKOMATOZİS TEDAVİSİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK'İN YERİ

Dr. Cem Kaan Parsak⁽¹⁾, Dr. Serdar Gümüş⁽²⁾

(1) Çukurova Üniversitesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı

(2) Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği

Özet:

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi ile sitoredüktif cerrahi, çeşitli peritoneal yüzey malignitelerinin tedavisinde önemli bir rol oynar. Ancak peritoneal sarkomatozisteki etkinliği henüz bilinmemektedir. Seçilmiş hasta gruplarında peritoneal sarkomatozis sonuçlarını iyileştirebileceğini düşünülmektedir.

Abstract:

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery have an important role in the treatment of various peritoneal surface cancer. However, its effectiveness in peritoneal sarcomatosis is unclear. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy may improve oncologic outcomes only in selected patients.

Sarkom

Sarkomlar oldukça heterojen mezenkimal kanser türleridir. Kas, yağ ve kemik gibi bağ dokulardan gelişebilecekleri gibi sinir, damar veya lenfatik sistemlerden de gelişebilirler. Orijinlerinin heterojenliğinin yanı sıra tümör içi hücre heterojenitesi de söz konusudur⁽¹⁾. Sarkomların 50'de fazla farklı histolojik alt tipi tanımlanmıştır.

Sarkomlar nadir kanserlerdir ve tüm erişkin malignitelerinin sadece %1.3'ünü oluştururlar⁽²⁾. En sık yerleşim yerleri ekstremitelerdir. Yaklaşık %36'sı ise abdominal organlardan veya retroperitondan kaynaklanır⁽³⁾. Sarkomlar; tümörün boyutu, yeri, derecesi, histolojik alt tipi, evresi, hasta yaşı ve hastanın komorbiditelerine bağlı olarak farklı klinikler ile karşımıza çıkabilir.

Halen birçok sarkom için ana tedavisini cerrahi rezeksiyon olarak görülmektedir. Bunun yanında radyoterapi ve kemoterapinin sensitif olduğu bazı sarkom türleri de mevcuttur. Tümör heterojenitesi ve düşük görülme insidansı sarkomlar için standart tedavi protokollerinin geliştirilmesindeki en büyük kısıtlayıcılıktır.

Peritoneal Sarkomatozis

Onkolojik tedavideki tüm gelişmelere rağmen sarkomlarda cerrahi sonrası lokal nüks ve sistemik yayı-

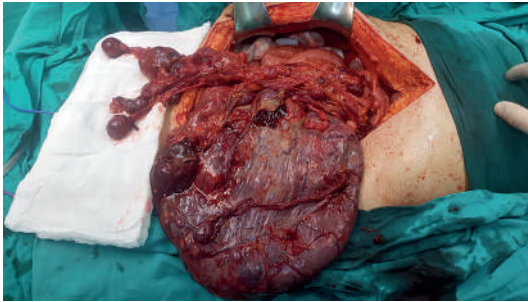
lım ihtimali yüksektir. Sistemik yayılımının sıklıkla hematojen yol ile olduğu bilinmektedir. Yumuşak doku sarkomları yaygın olarak akciğerlere metastaz yapmakta dır. Karın boşluğunda ortaya çıkan sarkomlar ise daha yaygın olarak karaciğer ve peritona metastaz yapar⁽⁴⁾. Lenf nodlarına metastazlar çok nadirdir ve kötü prognozu işaret eder. Batın içi ya da retroperitoneal sarkomların batın içinde peritoneal yüzeylere yaptığı metastazlara peritoneal sarkomatozis (PS) denilmektedir (**Resim1-3**).

Sugarbaker'a⁽⁵⁾ göre peritoneal sarkomatozis gelişimi 3 yol ile olabilir. (**Şekil 1**)

- 1) Sarkomun preoperatif olarak visseral veya paryetal peritoneal yüzeylerin tam kat invazyonu veya tümörün perforasyonu ile serbest peritoneal boşluğa tümör ekiminin olması,
- 2) Malign hücreler cerrahi travma ile yayılması veya hücreler karın boşluğu içinde içine serbest bir şekilde pul pul dökülmesi,
- 3) Tümör piyesinden periton boşluğuna dökülen kan içinde tümör hücreleri olması ile sarkomatozis gelişebilir.



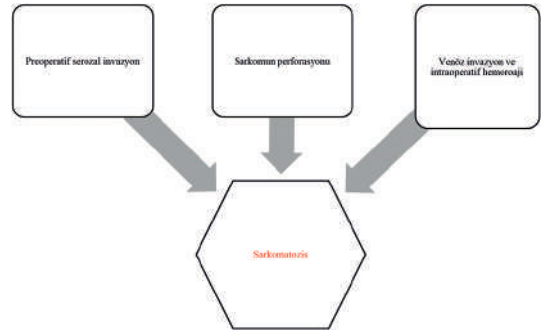
Resim 1. Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen GİST hastasında PS



Resim 2. İntestinal obstrüksiyon gelişen nöks sarkomatozis



Resim 3. Nöks İntraperitoneal perforate leiomyosarkom



Şekil 1. Sarkomatozis gelişimi

Sugarbaker'a göre postoperatif iyileşme sürecinin ilk aşaması, fibröz materyallerin muazzam bir şekilde dışarı akmasıdır⁽⁵⁾. Bu süreç içinde batin içinde bulunan serbest tümör hücreleri fibröz materyallere tutulur. Sistemik kemoterapi, perioperatif dönemde kullanılsa bile, görece olarak avasküler bu matriksi geçemeyecektir. Sonraki birkaç gün boyunca, fibrinöz materyal, enflamatuar hücrelerin, endotelial hücrelerin ve fibroblastların büyümesiyle organize edilir⁽⁵⁾. Enflamatuar hücreler, yalnızca iyileşme sürecini modüle etmekle kalmayan, aynı zamanda ilerlemeyi de uyaran büyüme faktörlerini getirir. Serbest sarkom hücreleri bu fibrotik alanlara yerleşir ve sonraki birkaç ay veya yıl içinde klinik olarak tekrarlayan bir hastalık haline gelir. Nüksün klinik olarak belirgin hale gelmesi için gereken süre, tümörün karın içindeki döküntü hacmine, sarkomun virülansına, rezeksiyon bölgesinde ve travmatize peritoneal yüzeylerde yoğunlaşan büyüme faktörlerinin aktivitesine bağlıdır. Teorik olarak, kan pıhtısı birikimi ile aşırı kanama ve enfeksiyondan kaynaklanan lokal inflamasyon, malignitenin lokal büyümesini artırma eğilimi yaratır⁽⁵⁾.

Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

İntraabdominal sarkomların %60'ından fazlası ilk tedaviden sonra tekrarlar ve bunların şanssız bir çoğunluğu PS'ye ilerler⁽⁶⁻⁸⁾. Tekrarlayan abdominal veya pelvik sarkomlu (retroperitoneal veya visseral) hastalarda, özellikle primer tümör, spontan ya da operasyon esnasında açılırsa peritoneal sarkomatozis görülme ihtimali artmaktadır^(7,9).

Radyasyon tedavisinin abdominal ve pelvik sarkomun cerrahi tedavisine ek olarak kullanılabileceğini uzun zamandır bilinmektedir⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Ancak bu etkilerin peritoneal sarkomatozis gibi bir durumda tüm karın yüzeylerinde elde edilmesi olası değildir ve uygulanabilirliği yoktur. Etkili sistemik kemoterapötik ajanların yokluğu ve sarkomların hematojen yolla yayılma eğili-

minde olması, henüz ekstraabdominal metastazı olmayan ve sadece peritoneal alanda sınırlı olan sarkomatozis vakalarında lokorejyonel tedavisinin zorlanması gerektiği fikrini oluşturmaktadır. Tartışmalar klasik debulking cerrahisi- SRC- SRC+HİPEK yaklaşımları üzerindedir. Diğer periton yüzey kanserlerinde SRC+HİPEK ile elde edilen onkolojik gelişmeler, peritoneal sarkomatozisli hastaların tedavisi için debulking cerrahisi yerine SRC+HİPEK uygulamalarının üzerine yoğunlaşmamasının esas nedeni olmaktadır. Nihayetinde Sugarbaker başta olmak üzere, periton yüzey kanserleri ile uğraşan cerrahlar tarafından sarkomatoziste SRC+HİPEK uygulamaları 30 yıla yakındır uygulanmaktadır⁽⁵⁾. Ancak sarkomatozisin gastrointestinal kanserlere bağlı karsinomatozise göre daha düşük insidansla olması ve tümör çeşitliliğinin fazla olması nedeni ile tıp literatürü bu konuda birçok ucu açık soruyu barındırmaktadır⁽³⁾.

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK'in rolünü değerlendirmek için iki sorunun ele alınması gerekir: Konvansiyonel tedavilerle tedavi edilen PS'nin prognozu nedir? Kombine tedavinin sonuçları geleneksel tedavilerden daha iyi midir? Geleneksel olarak PS hastalar uzun süredir konvansiyonel debulking cerrahisi ve ardından sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilmektedir⁽³⁾. Bu klasik yaklaşımlar ile, 14-18 aylık bir genel sağ kalım elde edilebilmektedir⁽¹²⁾. Karakousis, 72 hastada tam rezeksiyon için 29 ay ve eksik rezeksiyon için ise 9 aylık medyan sağ kalım olduğunu bildirdi⁽¹³⁾. Bilimoria, sadece cerrahi ile tedavi edilen 39 hastada medyan sağ kalımın 13 ay olduğunu bildirmişti⁽⁶⁾.

Peritoneal sarkomatoziste SRC ile ilgili yapılan tek bir randomize çalışmada ise, Bonvalot ve arkadaşları tek başına SRC ile hastaların medyan sağ kalımının 29 ay olduğunu bildirdiler⁽¹⁴⁾. Aynı çalışmanın diğer kolunda ise, SRC sonrası erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi (EPİK) uygulanan hastalar vardı ancak yaşam süresi SRC yapılanlar ile aynı idi⁽¹⁴⁾. Bununla birlikte, tedaviye ısı dahil edilmediğinden ve sitotoksik ilaçlar karın boşluğunda üniform olarak dağılımı sağlanamadığından elde edilen veriler sadece EPİK sonuçlarını yansıtmaktadır. Bu sonuçlara göre de hipertermi olmadan intraperitoneal kemoterapi (EPİK) PS'de sağ kalım avantajı yaratmamaktadır. Sugarbaker'a göre ise Grade I sarkomların peritoneal yayılımlarından HİPEK tedavisine daha iyi yanıt alınması olasıdır⁽¹²⁾.

Baratti ve arkadaşları SRC ve HİPEK ile PS'de 26,2 ay sağ kalım elde ettiklerini bildirdiler⁽¹⁵⁾. Ancak bu çalışmanın ana kısıtlayıcılığı GİSTleride içeriyor olmasıdır. Benzer şekilde Rossi ve arkadaşları da 60 hastalık bir serilerinde SRC+HİPEK ile 36'lık bir median sağ-

kalım sağladıklarını belirtmişlerdi⁽¹⁶⁾. Ancak bu çalışmada GİSTleri içermekte idi.

Gastrointestinal stromal tümörlerin (GİST) tedavisinde kullanılmaya başlanan tirozin kinaz inhibitörleri GİSTlerin tedavisinde ciddi ilerlemeler kat edilmesine neden oldu. 2000 yılından önce, metastatik GİST'ler için medyan sağkalım yaklaşık 20 aydı. Şu anda, imatinib; ilerlemiş/metastatik hastalık için dünya çapında bir tedavi standardı haline geldiğinden, medyan progresyonsuz sağkalım 2 yıla ve genel sağkalım 5 yıla kadar önemli ölçüde iyileşmiştir. Oysa GİST dışı sarkomlarda hala yaşam süresi kötüdür⁽¹⁸⁾. Yukarıda belirttiğimiz çalışmalarda oluşan SRC+HİPEK'in yaratmış olduğu 26 ve 36 aylık sağ kalım süreleri klasik konvansiyonel tedavide elde edilen sağ kalım süresinin üzerinde gibi görünmektedir. Ancak bu durum çalışmalarda GİSTlerin de olması ve tirozin kinaz kullanımını yarattığı sağkalım artışı non-GİST sarkomlarınkini perdelemesinden ibaret olabilir.

Literatürdeki en dikkat çekici verilerden biri ve arkadaşlarının serisindedir. 20 hastaya 12 yıl içinde 29 defa SRC+HİPEK uygulamışlardır⁽¹⁹⁾. Medyan sağkalım 55 ± 13 (34-58) ay ve 5 yıllık sağkalım %43 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada GİST hastaları mevcut değildir. Toplam 16 çalışmada ve 320 hastanın dahil edildiği meta-analizin sonuçlarına göre ise PS tedavisinde SRC+HİPEK sonrası medyan hastaliksız sağkalım 12 aydı ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım %21,8 idi. Genel medyan sağkalım 29,3 aydı 5 yıllık sağkalım %35,3 olarak tespit edilmiş⁽²⁰⁾. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar klasik konvansiyonel tedavide elde edilen median sağ kalım sürelerinin üzerindedir. SRC+HİPEK serilerinde elde edilen daha uzun yaşam süreleri SRC+HİPEK in PS tedavisinde giderek daha fazla kullanılmasının önünü açacaktır.

Sarkomatoziste Kullanılan HİPEK Ajanları

Her ne kadar SRC'nin PS'deki yeri tartışmalı olsa da; cerrahinin ana amacı, diğer peritoneal kanserlerde olduğu gibi tam veya tama yakın ile sitoredüksiyon elde etmek için makroskopik olarak görülebilen tümörün tamamının çıkarmaktır. Bu nedenle standart peritonektomi prosedürleri kullanılmaktadır⁽²¹⁾. Geri kalan olası mikroskobik hastalık için SRC işlemi sonrası bazı yazarlar HİPEK kullandıklarını bildirir de bazı yazarlar HİPEK sonrasında da EPİK ile devam edildiğini bildirmişlerdir^(5, 12, 14, 16).

Literatürde bildirilen vaka sunumları ve retrospektif çalışmalarda PS tedavisinde SRC+HİPEK için kullanılan ajanları arasında, tek başına ve çeşitli kombinasyon-

larda Sisplatin, Doksorubisin, Melphalan, Mitomisin-C ve Mitoxantron yer almaktadır (**Tablo 1**).

Tablo 1. SRC ve intraperitoneal kemoterapi uygulanmış PS olgularında kullanılan ilaçlar ve elde edilen yaşam süreleri

	n		Mortalite (%)	Morbidite (%)	Overall Survival (ay)
Rossi ve ark. ⁽¹⁶⁾	60	Sis/Doks	0	33	36
Kusamura ve ark. ⁽²²⁾	10	Sis/MMC veya Cis/Doks	0	0	15 (DFS)
Lim ve ark. ⁽²³⁾	19	Sis	0	16	16.9
Lim ve ark.	9	Sis/Mitoxantrone	11	44	5.5
Baratti ve ark. ⁽¹⁵⁾	37	Sis/Doks ya da MMC	2.7	21.6	26.2
Salti ve ark. ⁽²⁴⁾	13	Sis/Doks	0	38.5	12
Karamveri ve ark. ⁽¹⁹⁾	20	Sis/Doks	0	20.7	55 (Median)

Sis: Sisplatin, Doks: Doksorubisin, MMC: Mitomisin,

Genel olarak tüm çalışmalarda 60-120 dakika boyunca 40 ila 43 santigrat arasında sıcaklıkta HİPEK uygulandığı bildirilmiştir. Standart bir kemoterapötik ajan dozundan, HİPEK süresinden veya perfüzyon sıcaklığından söz etmek güçtür. 70 yaşından büyük, performans durumu düşük, daha önce agresif kemoterapi görmüş ve/veya ameliyat sırasında geniş sitoredüksiyon geçirmiş hastalar için kemoterapi doz ve süre düşürülmesi genel kanaat yönündedir^(5, 15, 16, 19-24).

Doksorubisin

Tüm histolojik tiplerdeki sarkomlara karşı tek bir ajan olarak yüksek yanıt oranları veren çok etkili bir ilaç olmasından dolayı Sugarbaker sarkom tedavisinde Doksorubisinin intraperitoneal olarak kullanılabilceğini belirtmiştir. Doksorubisin için önerilen doz 15 mg/m², süre ise 90 dakikadır⁽²⁵⁾.

Sisplatin

Sisplatin, peritoneal karsinomatozis ve sarkomatozlu hastalarda kullanılan bir diğer ajandır. Sisplatin 50 mg/m² dozunda 2 saat süreyle intraperitoneal sıcaklık 41°C ile 43°C arasında kullanılmasını önerilmektedir⁽²⁶⁾. Ancak Sugarbaker PS'de HİPEK sonrasında da Doksorubisin ile 0.1 mg/kg/gün (1-5 gün) EPİK devam edilmesini önermiştir⁽⁵⁾. Ayrıca farmakokinetik çalışmalar, Sisplatinin periton sıvısında 48 dakikalık bir yarılanma ömrü ile karın ve pelvisi basit difüzyonla terk ettiğini göstermiştir. İlacın %86'sının 2 saat içinde plazmaya emildiği gösterilmiştir. Bu özellikleri nedeni ile hem peritoneal karsinomatozis de hem de sarkomatozis de en sık kullanılan ajan olmaktadır⁽²⁶⁾.

Melphalan

Melphalan bir prospektif çalışmada kullanılmış ve birkaç peritoneal sarkomatozis vakasında hatırı sayılır et-

kinlik göstermiştir. Literatürdeki veriler Melphalanın 60 dakika 60 mg/m² dozunda kullanıldığı yönündedir^(27, 28).

Mitomisin-C

Mitomisin-C, Sisplatin, Mitoxantron ve Doksorubisin ile HİPEK sırasında birçok farklı dozda kullanılmıştır. Hangisi dozun daha etkili olduğunu ve en etkili ilaç kombinasyonu ne olduğu belirtilmek oldukça güçtür. Bazı cerrahlar, HİPEK başlangıcında tüm dozun eklen- diği ve vücut yüzey alanına dayanılarak hesaplanan bir rejim kullanırlar. Bazı cerrahlar konsantrasyona dayalı bir rejim kullanır veya dozu, biri işlemin başında ve di- ğeri işlemin ortasında olmak üzere iki fraksiyon halinde uygular. Üçlü dozlama rejimi ile intraperitoneal kemo- terapi süresi boyunca ilacın daha stabil periton seviye- leri ile sonuçlanabilir.

Halihazırda uygulanan HİPEK'te Mitomisin-C doz- lama rejimleri aşağıda verilmiştir⁽²⁹⁾.

1. Sugarbaker rejimi: 15 mg/m² dozu kullanılmak- tadır.
2. Dutch yüksek doz Mitomisin-C rejimi (Üçlü do- z rejimi): Başlangıçta 17,5 mg/m², ardından 30. dakikada 8,8 mg/m² ve 60. dakikada 8,8 mg/m² eklenmesini önermektedir.
3. Amerikan peritoneal yüzey malignensi düşük doz Mitomisin C rejimi (Konsantrasyona dayalı rejim): Başlangıçta 30 mg uygulanır. Daha sonra 60. dakikada 10 mg daha eklenir.

Mitoxantron

Mitoxantronun Sisplatine kombine kullanıldığı ça- lışmalar mevcuttur. MD Anderson kanser merkezinin bir çalışmasında sarkomatozis için bir kolda Sisplatin (90mg/m²) ile SRC+HİPEK yapılmış iken diğer kolda ise Sisplatin (90mg/m²) + Mitoxantron (20mg/m²) ile SRC+HİPEK yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre ne Mitoxantron ne de Sisplatinin geleneksel tıbbi teda- vi ile elde edilebilen 13 aylık tarihsel sağ kalım süresi üzerine ciddi bir sağ kalım avantajı yaratmadığı (15 ay) ortaya konmuştur⁽²³⁾.

Sonuç

Diğer peritoneal kanserlerde önemli bir sağkalım yararı sağlayan SRC+HİPEK ve/veya EPİK yaklaşımları peritoneal sarkomatozisli kısıtlı hasta sayısına sahip ve genellikle retrospektif vaka bildirimleri ile literatüre sunulmuştur. Bu araştırmaların çoğunda, yorumlamayı güçleştiren çeşitli sarkomların sonuçları bir araya top- lanarak rapor edilmiştir. Bazı yazarlar PS'nin sadece retroperitoneal ve visseral kaynağını, diğerleri ise sa- dece orijin bölgesini veya histolojik tanıyı bildirmiştir.

Uygulanan kemoterapötik ajanlar standart değildir, doz zaman ve sıcaklıklar standardize değildir. Bu yüzden peritoneal sarkomatozisin tedavisinde SRC+HİPEK kullanımının olumlu sonuçlarını söyleyebilmek oldukça güçleşmektedir. SRC+HİPEK belirli peritoneal kanserlerin tedavisinde bir miktar başarı elde etmiş olsa da sarkomatozisteki faydası belirsizliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

- (1) Hatina J, Kripnerova M, Houfkova K, Pesta M, Kuncova J, Sana J, Slaby O, Rodríguez R. *Sarcoma Stem Cell Heterogeneity*. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1123: 95-118.
- (2) Amadeo B, Penel N, Coindre JM, Ray-Coquard I, Ligier K, Delafosse P, Bouvier AM, Plouvier S, Gallet J, Lacourt A, Coureau G, Monnereau A, Mathoulin-Pélissier S, Desandes E. *Incidence and time trends of sarcoma (2000-2013): results from the French network of cancer registries (FRANCIM)*. *BMC Cancer*. 2020; 20 (1): 190.
- (3) Randle RW, Swett KR, Shen P, Stewart JH, Levine EA, Votanopoulos KI. *Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal sarcomatosis*. *Am Surg*. 2013; 79 (6): 620-4.
- (4) Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. *Soft tissue sarcoma*. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of Oncology*. ninth ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1533e77.
- (5) Sugarbaker PH. In: Sugarbaker P, editor. *Early postoperative intraperitoneal Adriamycin as an adjuvant treatment for visceral and retroperitoneal sarcoma*. *Peritoneal carcinomatosis: drugs and diseases*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1996. pp. 7-14.
- (6) Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, Feig BW, Pisters PWT, Patel S, Pollock RE, Benjamin RS, Papadopoulos NE, Plager C, Murphy A, Griffin JR, Burgess MA, Hunt KK. *Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis*. *Cancer*. 2002; 94: 2441-2446.
- (7) Ferrario T, Karakousis CP. *Retroperitoneal sarcomas: grade and survival*. *Arch Surg*. 2003; 138: 248-251.
- (8) Baumgartner JM, Ahrendt SA, Pingpank J, et al. *Aggressive locoregional management of recurrent peritoneal sarcomatosis*. *J Surg Oncol*. 2013; 107: 329-334.
- (9) Karakousis CP, et al. *Surgery for disseminated abdominal sarcoma*. *Am J Surg* 1992; 163 (6): 560e4.
- (10) Kinsella TJ, Sindelar WF, Lack E, et al. *Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft tissue sarcomas*. *J Clin Oncol* 1988; 6: 18-25.
- (11) Fernandez-Trigo V, Sugarbaker PH. *Sarcomas involving the abdominal and pelvic cavity*. *Tumori* 1993; 79: 77-91.
- (12) Sugarbaker PH. In: Sugarbaker P, editor. *Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy*. *Peritoneal carcinomatosis: drugs and diseases*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1996. pp. 149-168.
- (13) Karakousis CP, Blumenson LE, Cavanese G, et al. *Surgery for disseminated abdominal sarcoma*. *Am J Surg*. 1992; 163: 560-564.
- (14) Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Pechoux C, et al. *Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis*. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31: 917-923.
- (15) Baratti D, Pennacchioli E, Kusamura S, et al.: *Peritoneal sarcomatosis: Is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy?* *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3220-3228.
- (16) Rossi CR, Deraco M, De Simone M, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, Cavaliere F, Kusamura S, Gronchi A, Lise M. *Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients*. *Cancer*. 2004; 100 (9): 1943-1950.

- (17) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000; 231: 51-58.
- (18) Demetri GD; von Mehern M, Blanke CD, et al. (2002) Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347: 472-480.
- (19) Karamveri C, Pallas N, Kyziridis D, Hristakis C, Kyriakopoulos V, Kalakonas A, Vaikos D, Tentes AK. Cytoreductive Surgery in Combination with HIPEC in the Treatment of Peritoneal Sarcomatosis. *Indian J Surg Oncol.* 2019; 10 (1): 40-45.
- (20) Wong LCK, Li Z, Fan Q, Tan JW, Tan QX, Wong JSM, Ong CJ, Chia CS. Cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal sarcomatosis-A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2022; 48 (3): 640-648.
- (21) Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995; 221: 29-42.
- (22) Kusamura S, Raspagliesi F, Baratti D, et al.: Uterine sarcoma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion: A feasibility study. *J Chemother* 2004; 16 Suppl 5: 19-22.
- (23) Lim SJ, Cormier JN, Feig BW, et al.: Toxicity and outcomes associated with surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2309-2318.
- (24) Salti GI, Ailabouni L, Undevia S: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1410-1415.
- (25) Sugarbaker PH, Sweatman TW, Graves T, Cunniff W, Israel M. Early postoperative intraperitoneal Adriamycin: Pharmacologic studies and a preliminary clinical report. *Reg Cancer Treat* 1991; 4: 127- 17.
- (26) Stephens AD, Belliveau JF, Sugarbaker PH. Intraoperative hyperthermic lavage with cisplatin for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 81: 15-30.
- (27) Sardi A, Jimenez W, Nieroda C, Sittig M, Shankar S, Gushichin V. Melphalan: a promising agent in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 908-914.
- (28) Bijelic L, Sugarbaker PH, Stuart OA. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with melphalan: a summary of clinical and pharmacological data in 34 patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012: 827534.
- (29) Van der Speeten K, Lemoine L. In Aditi Bhatt Eds. *Management of Peritoneal Metastases- Cytoreductive Surgery, HIPEC and Beyond.* Singapore 2018: Springer Nature Singapore Pte Ltd. pp:79-94.



NORMOTERMİK ERKEN İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ: HALA YERİ VAR MI?

Dr. Tayfun Yoldaş⁽¹⁾

(1) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet:

Normotermik intraperitoneal kemoterapi, kemoterapotik ajanın ısıtılmadan karın içerisine verilmesidir. Normotermik yöntem geçmişte ve günümüzde erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi (EPIC) olarak kullanılmaktadır. EPIC’de postoperatif 1. Gün karın içerisine normotermik kemoterapi içeren solüsyon verilmekte ve uzun süre kalması sağlanmaktadır. Böylece intraperitoneal alanda uzun süre ilaca maruziyet olmakta ve etkin bir yöntem olarak bilinmektedir. EPIC yöntemi zaman ile popüleritesini kaybetmiştir. Bunu literatürdeki komplikasyon oranları ve sağ kalım oranları ile ilgili çelişkilere bağlamak mümkündür. Ancak bu konuda kanıt düzeyi yüksek çalışmalarında olmadığı gerçeğini de göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Abstract:

Normothermic intraperitoneal chemotherapy is the administration of the chemotherapeutic agent into the abdomen without heating. The normothermic method has been used as early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) in the past and today. In EPIC, on the postoperative 1st day, a solution containing normothermic chemotherapy is administered into the abdomen and it is ensured to stay for a long time. Thus, there is long-term exposure to the drug in the intraperitoneal area and is known as an effective method. The EPIC method has lost its popularity over time. It is possible to attribute this to the contradictions related to complication rates and survival rates in the literature. However, it is necessary to take into account the fact that there are no studies with a high level of evidence on this subject.

Basit skuamöz epitelden oluşan periton, visseral ve parietal alanları örter, yaklaşık 1-2 m²’lik bir yüzey alanına sahiptir. Ayrıca retroperitoneal organları da örter. İntraperitoneal aralıktaki sıvı organların arasındaki boşlukta kayganlığı sağlar. Ana peritoneal boşluk içinde bulunan birbiri ile bağlantılı kaviteler arasında da sıvı geçişleri söz konusudur. Bu sıvı hareketinin gerçekleştiği koroner, gastrohepatik, hepatoduodenal, falsiform, gastrokolik, duodenokolik, gastrosplenik, splenorenal ve frenikokolik bağlar, ayrıca transvers mezokolon ve ince bağırsak mezenterisi sıvıların geçiş alanlarıdır. Bu da intraperitoneal alandaki tümör yayılımını kolaylaştırır. Bunların dışında sol ve sağ parakolik alan ile iletişim kuran, sol veya sağ subfrenik alanlar, suprame-

zenterik veya inframesenterik boşluk, subhepatik alan, pelvis ve foramen Winslow aracılığıyla yerçekiminin ve diyafram hareketlerinin etkisi ile tümör hücreleri peritonea yayılarak implantasyona yol açarlar⁽¹⁾.

Visseral peritonun kan dolaşımı splanknik damarlardan karşılanırken, parietal peritonun dolaşımı iliak, lumbal ve interkostal damarlar ile sağlanır. Arter ve venler paralel seyretmektedir ve zengin bir lenfatik ağa sahiptir. Böylece lenfojen ve hematojen yolla kanser yayılımı oluşmaktadır⁽²⁾.

Peritoneal kanseri iki kategoride inceleyebiliriz; diğer organlardan yayılan tümörler ve peritonun kendisinden kaynaklanan tümörler. Herhangi bir kanser ileri

evrede peritona yayılabilir; ancak peritona yayılan en yaygın kanserler periton ile örtülü organlardan kaynaklanır. Bunlardan en sık görülenleri mide, kolorektal, apendiks ve yumurtalık kanserleridir. Peritondan köken alan kanserler arasında peritoneal mezotelyoma, primer peritoneal karsinom ve desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörler başlıcalarıdır⁽¹⁾.

Periton boşluğundan kaynaklanan tümörler için yayılma, T4 tümörlerin serozal tabakayı aşması sonucu saçılan kanser hücreleri aracılığıyla gerçekleşir. Malign hücrelerin ayrıca perfore kolon kanseri gibi malign perforasyonlardan sonra karın boşluğuna implante olduğu düşünülmektedir. Bilinen başka bir yayılma mekanizması da, tümörlerin pozitif sınırlarla eksize edilmesi, piyesin çıkarılması sırasında giriş port yerlerine implantasyonu veya spesimenin manüplasyonu sırasında yırtılarak periton boşluğunun tümör ile kontaminasyonunu içerir. Peroperatif ve postoperatif dönemde peritoneal yüzey, sitokinler ve büyüme faktörleri ile doludur ve tümör hücrelerinin implante olup büyümesi için ideal bir ortamdır^(3,4).

Peritoneal karsinomatoz ilk kez 1908 yılında müsinöz asiti ve diffüz peritoneal tutulumu olan 32 yaşındaki bir erkek hastada Miller ve Wynn tarafından tanımlanmıştır⁽⁵⁾. MD Anderson'dan Robert Fernandez ve John Daly, 1980 de çeşitli rezeksiyonlar ve kemoterapi protokollerini kullanarak tedavi ettikleri olgu serisi yayınladılar⁽⁶⁾. Perioperatif dönemde intraperitoneal kemoterapi uygulamaları 1980-90'lı yıllarda oldukça popülerdi. Erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi (EPIC) ve ısıtılmış intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) teknikleri özellikle kolorektal ve apendiks neoplazilerinde sıklıkla uygulandı ve geliştirildi. Peritoneal karsinomatozlu hastalarda günümüzde de kullanılan sitoredüktif cerrahi ve ısıtılmış kemoterapi yaklaşımının farmakolojik temellerini 1985'de Dedrick atmıştır⁽⁷⁾. Sonrasında Sugarbaker, sitoredüktif cerrahi, ısıtılmış kemoterapi ve EPIC konusunda yaklaşımın esaslarını oluşturan tanımlamalar yapmıştır. Bu tanımlamalar halen günümüzde geçerliliğini korumaktadır. Özellikle peritonektomi tekniği ve uzun dönem sağ kalımlar konusunda makaleler yayınlanmış ve yayınlanmaktadır⁽⁸⁾.

HIPEC'te olduğu gibi EPIC'te de optimal bir sitoredüksiyon sonrasında intraperitoneal kemoterapi uygulamasına geçilmesi gerekmektedir. EPIC uygulamasındaki ana mantık yüksek doz kemoterapötik maddeyi uzun süre karın içerisinde tutmaktır. Hemen ameliyat sonrasında adezyonlar ve fibrin eksuda oluşmadan işlemin gerçekleştirilmesi tümörosidal etkinliğin daha fazla olmasını sağlayacaktır. Ameliyat sonunda EPIC

yapılacaksa bir Tenckhoff kateter yerleştirilmeli ve karın kemoterapi içeren solüsyonu sızdırmayacak şekilde kapatılmalıdır. Intraperitoneal uygulama tercih edildiğinde, EPIC için uygun olan birkaç kemoterapötik ajan bulunmaktadır. Yüksek oranda hepatik kemoterapötik ajan ekstraksiyonuna sahip ilaçlar ve ısı ile etkinliği değişmeyen ilaçlar EPIC için uygundur. HIPEC'te ısı ile etkinliği ve doku penetrasyonu artan kemoterapötik ilaçlar kullanılmaktayken, EPIC normotermik bir uygulamadır. 5-Fluorourasil (5-FU) ve doksorubisin bu özelliklere sahiptir. Ayrıca taksanlar, özellikle paklitaksel, EPIC için uygundur. Paklitakselin ısı ile önemli ölçüde etkinliği artmaz, uzun vadede kullanılması gereken hücre döngüsüne özgü bir ilaç olarak etki eder ve ilk 5 gün içinde bölünmüş dozlar halinde verilirse uygulama sonrası bulantı ve kusma açısından çok daha iyi tolere edilir. Ameliyat sonrası bu ilacın peritoneal boşlukta uzun süreli retansiyonu söz konusudur⁽⁹⁾.

Genelde EPIC uygulaması appendix ve kolorektal kanser için en yaygın şekilde kullanılmıştır. Bu patolojiler için kullanılan en yaygın protokol hipertonik bir solüsyon içinde 650 mg/m² 5-FU'dur. Hipertonik solüsyon sistemik dolaşıma geçişi yavaşlatmak ve daha fazla intraperitoneal maruziyeti sağlamak içindir⁽¹⁰⁾.

Postoperatif dönemde karın içi serohemorajik sıvı ve debrisleri temizlemek için kemoterapi verilmeden önce 1000 ml kadar %1,5'luk periton diyaliz solüsyonu ile yıkanır. Böylece drenlerin tıkanmasının önüne geçilebilir. Tenckhoff kateter vasıtasıyla karın içine periton diyaliz solüsyonu verilir. Bu sırada diğer 3 dren klempe edilir. Solüsyonun karın içerisine verilmesi tamamlandıktan sonra drenler açılır ve serbest drenaja alınır. Bu işleme ameliyat sonrası yoğun bakımda hemen başlanır ve önce saat başı, sonra 4 saatte bir tekrarlanır. Böylece karın içerisinde kemoterapötik ajanın uygun ve homojen bir biçimde dağılabilmesi için ortam sağlanmış olur. Postoperatif 1. gün artık lavaj sonlandırılır ve EPIC işlemine başlanır. Bunun için uygun kemoterapötik ajan yüzey alanı 2 m²'den küçük hastalarda 1 lt içerisinde, 2 m²'den büyük hastalarda 1,5 litre solüsyon içerisinde hazırlanır. Solüsyon Tenckhoff kateterinden verilir ve 23 saat boyunca drenler klempe kalarak solüsyonun karın içerisinde kalması sağlanır. Daha sonra 1 saat drenler serbest drenaja bırakılır. Bu işlem 5 gün boyunca tekrarlanır. Böylece EPIC işlemi tamamlanmış olur. Bazı merkezlerde aylar sonra da Tenckhoff kateterden kemoterapi verildiği bilinmektedir ancak bu süre içerisinde oluşan adezyonlar nedeniyle etkinliği sınırlı kalmaktadır ve çok sık tercih edilmez⁽¹¹⁾. EPIC uygulaması özellikle HIPEC popülerle olduktan sonra çok

kullanım alanı bulamamıştır. 1980-90'lı yıllarda gastro-intestinal kanser cerrahisi sonrası kanserin rezeksiyon sahasında ve peritonda yayılımını azaltmak adına EPI-C'i adjuvan tedavi olarak değerlendiren ve bu anlamda yayınlanmış makaleler mevcuttur^(12,13). Tabii günümüzde neoadjuvan sistemik kemoterapi ve radyoterapi protokolleri düşünüldüğünde bu tür önerilerin güncelliğini kaybettiği söylenebilir. Ancak o dönem için düşünüldüğünde EPIC ve HIPEC'in geliştirilmesinde ciddi katkı sağlayan ve araştırmacılara ilham veren çalışmalardır. İntraperitoneal kemoterapiyi seçilmiş hastalarda koruyucu maksatla da kullanılmıştır. Peritoneal karsinomatoz gelişimi için risk altındaki hastaları belirleyip bu amaçla kullanan merkezler de olmuştur^(14,15).

Bazen önceden bilmediğimiz ve ameliyat sırasında peritoneal karsinomatoz olduğunu saptadığımız bir hasta grubu da vardır. Bu hastalarda HIPEC endikasyonu olsa bile gerekli onamların alınamamış olması ve yeterince hastaya bilgi verilememiş olmasından dolayı HIPEC yapılamamaktadır. Bu hastalara da uygun şekilde sitoredüksiyon cerrahisi yapıldıktan sonra EPIC etkin bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁶⁾.

Hipertermi tek başına kanser hücreleri için sitotoksik etkiye sahiptir. Isı aynı zamanda interstisyel basıncı düşürür ve kemoterapinin daha iyi difüzyonunu sağlar. Böylece kemoterapinin penetrasyon derinliği artar ve duyarlı olan kanser hücrelerini öldürür. Penetrasyon derinliği ortalama 2 mm iken bu oksalapilatin ile 5 mm'ye kadar mümkün olabilir. Bu avantaj ısıtılmış kemoterapi kullanım yöntemi olan HIPEC'in zamanla daha çok tercih edilmesine neden olmuştur. Ancak EPIC de bu avantajdan yoksunuz. Ayrıca EPIC'in olası dezavantajları, postop yapışıklıklar, personel - ekipman sıkıntıları, atıkların yok edilmesi, uzun süre yatış gerektirmesidir. Karın içindeki sıvının daha az eşit dağılımı ve hastaların 5 gün boyunca kemoterapinin karın içi varlığına bağlı olarak fiziksel rahatsızlık (mide bulantısı, hareket kabiliyetinde bozulma) yaşaması da olumsuz yanlarından biri olabilir. EPIC uygulamasının özellikle morbidite ve komplikasyonlar açısından dezavantajlı olup olmadığı ve sağ kalım avantajı sağlayıp sağlamadığı konusunda soru işaretleri günümüze kadar süre gelmiştir⁽¹⁷⁾.

Sağ kalım avantajının olup olmadığı konusu önemli olmakla birlikte bu alanda randomize kontrollü çalışma yapmak oldukça güçtür. Veriler genelde retrospektif serilerden elde edilmektedir. Avusturalya'dan Huang ve arkadaşları 1996-2006 yılları arasında peritoneal karsinomatoz nedeniyle opere ettikleri hastaların verilerini yayınlamışlardır^(18,19). Low grade apendiks müsinöz neoplazili ve peritoneal karsinomatozisli hastaları iki

gruba ayırdılar, bir gruba sadece HIPEC uygularken diğer gruba HIPEC ve EPIC kombinasyonu uyguladılar. Bu retrospektif bir seriydi. HIPEC 12.5 mg/m² mitomisin ile 42°C ve 90 dk uygulandı. EPIC uygulanırken özellikle dren kenarlarından ve insizyondan solüsyonun sızmasına dikkat edilmesi gerektiği vurgulandı. Ayrıca hastanın karın içi sıvıyı tolere edebilmesi için organ disfonksiyonu olmamalı ve yeterli idrar çıkışı olmalıdır. EPIC postoperatif 6 gün boyunca 650mg/m² 5-FU ve 50 mEq sodyum bikarbonat şeklinde uygulandı. EPIC yapıldığı sırada hastalar ya yoğun bakımda ya da "high dependency unit" olarak adlandırılan ünitelerde takip edildi. Buna göre HIPEC'e ilave EPIC yapılan hasta grubunda mortalite ya da morbidite de bir fark saptanmadı. Toplam sağkalım açısından ise HIPEC+EPIC grubu, yalnızca HIPEC grubuna göre anlamlı derecede daha iyiydi (%93'e karşın %64,5). Bu çalışmadaki sonuçların aksine Sparks ve arkadaşları apendiks müsinöz neoplaziye bağlı peritoneal karsinomatozisli hastalarda HIPEC'e EPIC eklemenin morbiditeyi artırdığını ve sağkalım avantajı sağlamadığını ifade etmişlerdir⁽²⁰⁾.

Güney Kore'den Park ve arkadaşlarının tek merkezli çalışmasında sitoredüksiyon sonrasında EPIC yapılan ve yapılmayan kolorektal kanserli hastalar karşılaştırılmıştır. Yazarlara göre EPIC yatak başında kolaylıkla yapılabilir ve uzun etkili ilaçlarla (örn. 5-FU) birlikte uygulanabilmektedir. Bununla birlikte, bağırsak ve bağırsak anastomozunun kemoterapötik ajanlara daha uzun süre maruz kalması, yara iyileşme sürecini engelleme potansiyeli taşır. Bu hipotezden yola çıkarak bağırsak anastomozları ile ilgili komplikasyonlar araştırılmıştır. Çalışmada bağırsak cerrahisine bağlı komplikasyon oranlarında EPIC sonrası artış görülmemiştir. Sağ kalıma katkısı olup olmadığına bakıldığında ise, radikal rezeksiyona ilave olarak EPIC yapmanın sağ kalıma katkı sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve gruplar arası homojenitenin olmaması sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır⁽²¹⁾.

Göreceli olarak güncel sayılabilecek bir çalışma da İsveç'ten yayınlanmıştır. Birçok merkez özellikle komplikasyonlardan çekindikleri için rutin pratiklerinde HIPEC+EPIC protokollerini yalnızca HIPEC ile değiştirmişlerdir. O merkezlerden birinde toplam 206 apendiks kökenli peritoneal karsinomatozlu hastalar ele alınmıştır. Geçmişte yaptıkları HIPEC+EPIC olguları ile daha güncel yaklaşım olarak tercih ettikleri sadece HIPEC olgularını karşılaştırmışlardır. Buna göre iki grup arasında grade 3'ün üzerindeki komplikasyon oranları %22'e (sadece HIPEC) karşın %29 (HIPEC-

C+EPIC) benzerdir. Beş yıllık toplam sağkalım açısından da fark saptanmamıştır (sırasıyla %87,5'a karşın %88,9). Bir peritoneal karsinomatoz tedavi merkezi özelliklerine sahip kliniklerde şüphesiz ki sağkalım ve komplikasyon oranları daha olumlu olacaktır. Yazarlara göre zaman içerisinde daha yüksek skorlu peritoneal karsinomatozlu hastalar alınmış olunmasına rağmen sağkalım oranları ve komplikasyon oranlarında olumsuz bir değişim gözlenmemiştir⁽²²⁾.

Malign peritoneal mezotelyoma ile ilgili Sugarbaker ve ark. yakın zamanda üç farklı kemoterapi rejimini karşılaştıran deneyimlerini yayınladılar (HIPEC / HIPEC + EPIC / HIPEC+EPIC+uzun süreli normotermik intraperitoneal kemoterapi (NIPEC))⁽²³⁾. HIPEC'e karşı EPIC eklendiğinde anlamlı bir sağkalım faydası gözlenmedi, ancak ilginç bir şekilde uzun süreli normotermik paklitaksel (NIPEC) uygulaması 5 yıllık overall sağkalımı %44'ten %75'e önemli ölçüde artırdı.

Lokal nüks ve malign bağırsak tıkanıklığı gibi komplikasyonlar peritoneal karsinomatozlu hastalar için hala önemli bir sorun olduğundan, EPIC ve diğer postoperatif intraperitoneal rejimlerin kullanımına ilişkin daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve bu durum postoperatif komplikasyonların artması korkusuyla en-

gellenmemelidir. Sonuçta ortaya çıkan etki hastalar için daha iyi hayatta kalma ve yaşam kalitesidir⁽²⁴⁾.

ICARuS, ABD'de, apendiks ve kolorektal kaynaklı izole peritoneal metastazı olan hastalar için optimal CRS+ HIPEC sonrasında EPIC'in etkinliğini değerlendiren, aktif olarak katılımcı toplayan çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmadır (NCT01815359). Bu çalışma geçmişteki kanıt düzeyi düşük çalışmalara kıyasla EPIC'in etkinliği konusunda çok bilgilendirici olacak gibi görünmektedir, ancak hayatta kalma sonuçları uzun yıllar sonrasında ortaya konulabilecektir.

Klinik endikasyonlar, cerrahi prosedürler ve intraperitoneal kemoterapi teknikleriyle ilgili merkezler arasındaki farklılıklar halen mevcuttur. Ayrıca sitoreduksiyon ve HIPEC ya da EPIC prosedürleri oldukça komplike yöntemlerdir. Bu konuda ancak yıllarca tecrübe kazanmış merkezlerin sonuçları güvenilir verileri sağlayacaktır. EPIC, HIPEC karşısında her geçen gün güncelliğini yitirse de teknik ya da mali yetersizlikler yüzünden HIPEC yapamadığımız uygun hastalarda halen kullanım alanı bulmaktadır. Ayrıca HIPEC ile combine EPIC'in yine dikkatli seçilmiş hastalarda yararlı olacağı literatür bilgileri eşliğinde gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- (1) Pletcher E, Gleeson E, Labow D. Peritoneal Cancers and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Surg Clin North Am.* 2020 Jun; 100 (3): 589-613.
- (2) diZerega, G.S., Rodgers, K.E. Peritoneum, In: *The Peritoneum*, New York, NY, Springer. (1992). pp 1-25.
- (3) Terzi C, Arslan NC, Canda AE. Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: where are we now? *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 21; 20 (39): 14371-80.
- (4) Ceelen WP, Morris S, Paraskeva P, Pattyn P. Surgical trauma, minimal residual disease and locoregional cancer recurrence. *Cancer Treat Res.* 2007; 134: 51-69.
- (5) Miller JA, Wynn WH. Malignant tumor arising from endothelium of peritoneum, and producing mucoid ascitic fluid. *J Pathol Bacteriol* 1908; 12: 267-78.
- (6) Fernandez RN, Daly JM. Pseudomyxoma peritonei. *Arch Surg* 1980; 115 (4): 409-14.
- (7) Dedrick RL. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1985; 12: 1-6.
- (8) Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29-42.
- (9) Sugarbaker, P.H. Prevention and Management of Peritoneal Metastases from Gastrointestinal Cancer: A Short History of a Paradigm for Peritoneal Surface Malignancies. In: Di Giorgio, A., Pinto, E. (eds) *Treatment of Peritoneal Surface Malignancies. Updates in Surgery.* Springer, Milano. 2015. pp 93-105.
- (10) Pestieau SR, Schnake KJ, Stuart OA, Sugarbaker PH. Impact of carrier solutions on pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47: 269-76.
- (11) Füzün M, Sökmen S, Terzi C, Canda AE. Cytoreductive approach to peritoneal carcinomatosis originated from colorectal cancer: Turkish experience. *Acta Chir Iugosl* 2006; 53: 17-21.
- (12) Cunliffe WJ, Sugarbaker PH. Gastrointestinal malignancy: rationale for adjuvant therapy us-

- ing early postoperative intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg*. 1989 Oct; 76 (10): 1082-90.
- (13) Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg*. 1998 Sep; 228 (3): 347-54.
 - (14) Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: a comparison of concomitant versus delayed management. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 1341-8.
 - (15) Noura S, Ohue M, Shingai T, Kano S, Ohigashi H, Yano M, et al. Effects of intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C on the prevention of peritoneal recurrence in colorectal cancer patients with positive peritoneal lavage cytology findings. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 396-404.
 - (16) Sugarbaker PH. Peritoneal Metastases from Gastrointestinal Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018 Jun 8; 20 (8): 62.
 - (17) Hall B, Padussis J, Foster JM. Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Colorectal Peritoneal Metastasis. *Surg Clin North Am*. 2017 Jun; 97 (3): 671-682.
 - (18) Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Traiki TB, Morris DL. Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms with Pseudomyxoma Peritonei: Is it Beneficial? *Ann Surg Oncol*. 2017 Jan; 24 (1): 176-183.
 - (19) Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Soudy H, Alzahrani AM, Morris DL. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy is associated with survival benefit for appendiceal adenocarcinoma with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Dec; 43 (12): 2292-2298.
 - (20) Sparks DS, Morris B, Xu W, Fulton J, Atkinson V, Meade B, Lutton N. Cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis secondary to mucinous adenocarcinoma of the appendix. *Int Surg*. 2015 Jan; 100 (1): 21-8.
 - (21) Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Yang CS, Kim JG, Kang BW. Efficacy of Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy After Complete Surgical Resection of Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer: A Case-Control Study from a Single Center. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jul; 23 (7): 2266-73.
 - (22) Soucisse ML, Fisher O, Liauw W, Ghanipour L, Cashin P. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with or without early post-operative intraperitoneal chemotherapy for appendix neoplasms with peritoneal metastases: A propensity score analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jan; 47 (1): 157-163.
 - (23) Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1228-35.
 - (24) Soucisse ML, Liauw W, Hicks G, Morris DL. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for lower gastrointestinal neoplasms with peritoneal metastasis: a systematic review and critical analysis. *Pleura Peritoneum*. 2019 Oct 4; 4 (3): 20190007.



BASINÇLI İNTRAPERİTONEAL AEOROSOL KEMOTERAPİ (PIPAC)

Dr. Semra Demirli Atıcı⁽¹⁾, Dr. Aras Emre Canda, PhD^(2,4), Dr. Cem Terzi⁽³⁾

(1) Acıbadem Kent Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

(2) KRC Private Center for Colorectal Surgery and Peritoneal Surface Malignancies

(3) Emekli Öğretim Üyesi, KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi

(4) KRC Klinik, Acıbadem Kent Hastanesi Konuk Hekim

Özet:

Primer ve sekonder peritoneal yüzey malignitelerinin tedavisi, az sayıda tedavi seçeneği ve hastalardaki ilerleyen kötü prognoz, düşük yaşam kalitesi nedeniyle zordur. Basınçlı intraperitoneal aerosol kemoterapi (PIPAC), primer periton malignitesi ve peritoneal metastazı olan hastalar için karın boşluğunda kemoterapötik ilaçların tekrarlayan şekilde uygulanmasına izin veren, yan etkileri sistemik kemoterapiye göre daha az olan yeni bir minimal invaziv tedavidir.

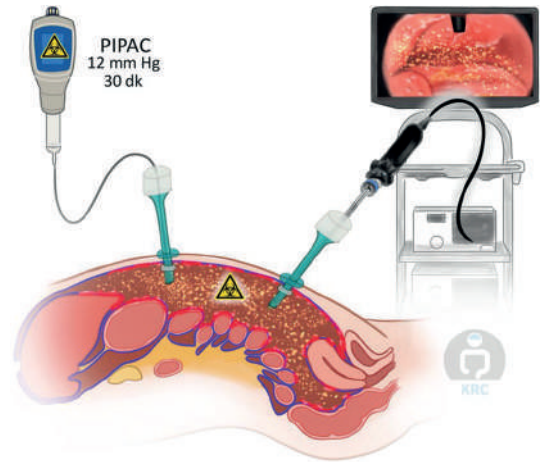
Abstract:

Treatment of primary and secondary peritoneal surface malignancies is difficult due to the few treatment options and the progressively poor prognosis and poor quality of life in patients. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is a new minimally invasive treatment for patients with primary peritoneal malignancy and peritoneal metastases that allows repeated administration of chemotherapeutic drugs in the abdominal cavity, with fewer side effects than systemic chemotherapy.

“Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy” (PIPAC) “basınçlı intraperitoneal aerosol kemoterapi”; antineoplastik tedavi ile minimal invaziv cerrahiye kombine eden bir yöntemdir⁽¹⁾. Bir intraperitoneal ilaç verme yöntemi olan PIPAC; primer veya sekonder peritoneal kökenli kanser, peritoneal metastazları ve/veya peritoneal karsinomatozisi olan hastalarda uygulanabilmektedir^(2,3). PIPAC uygulamasının hastalardaki toleransı ve etkinliği hakkındaki olumlu geri bildirimler, kullanım yaygınlığını giderek arttırmıştır.

PIPAC nasıl uygulanır?

Hastalar intratrakeal entübasyon sonrası genel anestezi altında supine pozisyonunda steril olarak boyanır ve örtülürler. Ardından karın içine, mümkünse median süperior veya median inferior hat üzerinden yapılan mini insizyonlar ile trokarlar yardımıyla girilir. 12mmHg basınç altında batin CO2 ile şişirilerek yerleştirilen kamera ile genel batin eksplorasyonu sağlanır (**Resim 1**).



Resim 1. PIPAC uygulaması

Median insizyon üzerinden girilmesindeki ana prensip, seeding riski nedeniyle yapılacak asıl cerrahide bu

insizyon hattının eksize edilmesini sağlayabilmektir. Geçirilmiş cerrahiye sekonder adezyonların dikkatlice ayrıştırılmasını takiben peritoneal örnekleme yapılmaktadır. Bunun yanında batında asit sıvısı varsa, bu örnekleme sırasında asit boşaltılır ve peritoneal kanser indeksi (PCI) skoru değerlendirilir.

Geçirilmiş cerrahilere sekonder batın içi adezyonların giderilmesi ile verilen intraperitoneal basınçlı kemoterapinin etkinliği artırılmaktadır. PIPAC uygulanan hastalarda, sıklıkla hastalığın progresyonunun patolojik takibi için makroskopik görünüm ve PCI skorlaması yanında peritoneal biyopsi alınarak, patolojik olarak peritoneal regresyon skoru yanıtı ile alınan sistemik kemoterapötik ilaçların mevcut hastalık üzerine etkisi değerlendirilir.

CapnoPen® adlı enjektöre bağlanan bir cihaz batına yerleştirilmiş trokar aracılığı ile batına yerleştirilir (**Resim 1**). Otuz dakika boyunca, bu konnektörler aracılığı ile sağlanan sistem; hastanın vücut yüzey alanına göre, uygun dozda hazırlanan kemoterapi ilaçlarını, aerosollere basınçlandırarak, batın içine püskürtülerek yayılımını sağlar. En sık kullanılan kemoterapötik ilaçlar sisplatin, okzaloplatin, mitomisin C, doksorubisindir. Bu basınçlı aerosol ile intraperitoneal dağıtım, daha yüksek ilaç konsantrasyonu, daha derin penetrasyon ve etkili bir ilaç dağılımı ile sonuçlanmasını sağlamaktadır. İntraperitoneal ilaç uygulaması bittikten sonra, aerosoller kapalı bir aspirasyon sistemi ile çekilerek, mevcut aerosolların operasyon salonundaki çalışan ekip ile teması ortadan kaldırılmış veya minimize edilmiştir. Uygulama sahasına yerleştirilmiş olan kamera portu ve operasyon sırasında biyopsi alınması amacıyla yerleştirilmiş diğer trokar portu çıkartılır.

PIPAC Kimlere Uygulanabilir?

Günümüzde mide kanseri, kolorektal kanser, apendiks malignitesi, primer periton mezotelyomasi, ovarian kanser, hepatobiliyer sistem kökenli (pankreas ve safra yolları) kanserler gibi farklı kanser tiplerinde, yeni bir ilaç dağıtım tekniği olarak benimsenmesine yol açmıştır^(4, 5, 6, 7).

Primer/sekonder peritoneal malignitesi veya peritoneal karsinomatoziste tedavi modaliteleri arasında sistemik kemoterapi, seçilmiş hastalar için hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) ile birlikte veya tek başına sitoreduktif cerrahi (SRC) veya intraperitoneal kemoterapi (IPK) yer almaktadır^(4, 7). PIPAC tedavisi, sitoreduktif cerrahi ve/veya HIPEK için uygun ve endikasyonu olmayan, önemli miktarda tümör yükü olan, yoğun asiti olan ve sistemik kemoterapi intoleran-

sını tolere edemeyen hastalar için oldukça umut verici olarak görülen, palyatif bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir^(8, 9). PIPAC, peritoneal metastazlarda azalmış bir yanıt gösteren sistemik kemoterapiye kıyasla, daha az toksisite ile birlikte daha yüksek peritoneal doku konsantrasyonuna ulaşarak, etkinlik sergileyebilme avantajına sahiptir^(5, 10). Alyami ve ark.⁽¹¹⁾ yapmış oldukları çalışmada tanı anında rezeke edilemeyen periton metastazı olan median peritoneal kanser indeksi (PCI) 'si 16⁽¹⁻³⁹⁾ olan, dikkatle seçilmiş hastalarda ardışık tekrarlanan üç PIPAC⁽¹⁻⁸⁾ seansından sonra tam sitoreduksiyon ve HIPEK yapılabildiğini bildirmiştir.

Peritoneal metastazların varlığı, hastalığın hızlı progrese olabilmesi, PIPAC için aday olan birçok hastanın tanı anında, küratif cerrahi olan sitoreduksiyon+HIPEK cerrahisine uygun aday olmaması, ikinci veya üçüncü basamak sistemik kemoterapiye karşı ilaç direnci, kemoterapötik ilaçların periton-plazma bariyeri boyunca zayıf dağılımı, PIPAC'ı çok umut verici bir seçenek haline getirmektedir^(10, 12, 13). Hem sistematik kemoterapiye hem de HIPEK'e göre PIPAC'ın yan etkilerinin daha az olduğu bilinmektedir⁽⁵⁾. Sistemik kemoterapide görülebilen renal toksisite, nöropati, kardiyak toksisite, diyare, bulantı, kusma, alopesi gibi yan etkiler, PIPAC ile sağlanan intraperitoneal ilaç dağılımına sekonder yan etkiler arasında bildirilmemiştir^(6, 14, 15, 16). Bunun yanında, HIPEK sırasında uygulanan tedaviye sekonder gelişebilen nötropeni, spontan intestinal perforasyon, anastomoz kaçağı, batın içi apse, akut böbrek yetmezliği, akut hemoraji, kanama diyatezi, postoperatif uzun yatış ve uzun yoğun bakım süreci gibi komplikasyonların PIPAC sırasında çok daha az görüldüğü, bu nedenle de aralıklı olarak güvenli tekrarlanabilen bir yöntem olduğu bildirilmiştir^(15, 16).

PIPAC'ın mide, kolorektal, apandisit ve yumurtalık kanserlerine sekonder gelişmiş peritoneal karsinomatozis ve periton metastazları ile ilgili yapılmış olan çalışmalar, PIPAC kullanımının güvenliğini, daha iyi tolere edilebilirliğini ve asit palyasyonu üzerindeki kontrolünün önemini desteklemiştir^(17, 18). Bunun yanında PIPAC'ın dezavantajları da mevcuttur. Özellikle daha önce opere olmuş hastalarda cerrahiye sekonder olmuş adezyonlar nedeniyle, intraperitoneal ilaçların bazı anatomik bölgelere ulaşamaması, aerosol diffüzyonuna engel olması en büyük dezavantajlarından biridir^(19, 20). Peritoneal metastazların tedavisinde tek başına uygulanan PIPAC işlemi tümör yanıtı için gerekli yeterlilikte olmayıp, sistemik kemoterapi eklenerek hastalığın klinik yanıtının değerlendirilmesi hastalık seyrini iyileştirilebilir^(21, 22).

Girshally ve ark.⁽²³⁾ yaptıkları çalışmada; periton metastazı ve ince bağırsak tutulumu olan, gastrik kanserli hastalar gibi identifiye edilmiş seçili hasta grubunda neoadjuvan PIPAC yönteminin uygulanabileceğini öne sürmüşlerdir⁽²³⁾. Çalışmada ardışık uygulanan neoadjuvan PIPAC ile radyolojik olarak gerilemenin yanında, histolojik olarak da gerileme olduğunu, bu hastalarda sitoreduksiyon ile birlikte HIPEK uygulanabildiğini bildirmişlerdir⁽²³⁾.

Güncel bilgiler ve öneriler, her 4-6 haftada bir planlanan en az üç PIPAC prosedürünün efektif ve peritoneal metastaz tedavisinde etkinliğinin olduğunu desteklemektedir^(1, 3, 17, 24). Uygulanan PIPAC prosedürlerinde klips ile işaretlenmiş aynı bölgeden tekrarlanan biyopsi alınmasını önerenler yanında, farklı bölgelerden de alınabileceği bildirilmiş olup, bu konuda yayınlanmış kılavuzlarda alınmış bir ortak karar bulunmamaktadır⁽²⁴⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Ezanno AC, Malgras B, Pocard M. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, reasons for interrupting treatment: a systematic review of the literature. *Pleura Peritoneum*. 2023 Apr 19; 8 (2): 45-53. doi: 10.1515/pp-2023-0004.
- (2) Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*. 2019.
- (3) Horvath P, Beckert S, Struller F, Königsrainer A, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastases of pancreas and biliary tract cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2018; 35: 635-40. doi: 10.1007/s10585-018-9925-7.
- (4) Guel-Klein S, Alberto Vilchez ME, Ceelen W, Rau B, Brandl A. Is PIPAC a Treatment Option in Upper and Lower Gastrointestinal Cancer with Peritoneal Metastasis? *Visc Med*. 2022 Apr; 38 (2): 90-98. doi: 10.1159/000523901.
- (5) Grass F, Vuagniaux A, Teixeira-Farinha H, Lehmann K, Demartines N, Hübner M. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*. 2017; 104: 669-78. doi: 10.1002/bjs.10521.
- (6) Mohammad A, Hor M, Baradeiya AM, Qasim H, Nasr M. Is Pressurized Intraperitoneal Aerosolized Chemotherapy (PIPAC) Effective in Ovarian Cancer With Peritoneal Metastasis? *Cureus*. 2022 Aug 9; 14 (8): e27837. doi: 10.7759/cureus.27837.
- (7) Roensholdt S, Detlefsen S, Mortensen MB, Gravensen M. Response Evaluation in Patients with Peritoneal Metastasis Treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *J Clin Med*. 2023 Feb 6; 12 (4): 1289. doi: 10.3390/jcm12041289.
- (8) Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (12): 1709-19.
- (9) Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemotherapy and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg*. 2004; 91 (6): 747-54.
- (10) Markman M. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results. *Lancet Oncol*. 2003; 4 (5): 277-83.
- (11) Alyami M, Mercier F, Siebert M, Bonnot PE, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, Glehen O, Bakrin N, Kepenekian V. Unresectable peritoneal

PIPAC uygulanan ve uygulanması planlanan birçok hasta mevcut hastalığının progresyonu nedeni ile tanımlanmış üç seans PIPAC seansını tamamlamakta güçlük çekmekte veya tamamlayamamaktadır. Bununla birlikte, PIPAC işleminin; biliyer veya ince barsak obstrüksiyonu olan hastalarda ve karın dışı metastazı olan hastalarda kontrendikasyonu olduğu bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Sonuç olarak; daha az yan etkileri nedeniyle peritoneal metastazlarının tedavisinde kullanım sıklığı artan PIPAC işlemi prognozu kötü bu hastalıkta umut vericidir. PIPAC uygulaması ile ilgili klinik sonuçlarla yapılmış yayınların sayısı yapılan Faz 1 ve Faz 2 çalışmalar ile daha da artmaya başlamıştır fakat; karşılaştırmalı Faz 2 ve 3 çalışmalarının uzun dönem etkilerinin ortaya konulması ve sonuçlanması için daha zamana ihtiyaç vardır.

- metastasis treated by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) leading to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jan; 47 (1): 128-133. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.028.
- (12) Sgarbura O, Villeneuve L, Alyami M, Bakrin N, Torrent JJ, Eveno C, et al. Current practice of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): still standardized or on the verge of diversification? *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47: 149-56. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.020.
 - (13) Case A, Prosser S, Peters CJ, Adams R, Gwynne S; PIPAC UK Collaborative. Pressurised intraperitoneal aerosolised chemotherapy (PIPAC) for gastric cancer with peritoneal metastases: A systematic review by the PIPAC UK collaborative. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Dec; 180: 103846. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103846.
 - (14) Anwar A, Kasi A. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022. Peritoneal cancer.
 - (15) Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct; 41 (10): 1379-85. doi: 10.1016/j.ejso.2015.06.001.
 - (16) Li Z, Wong LCK, Sultana R, Lim HJ, Tan JW, Tan QX, Wong JSM, Chia CS, Ong CJ. A systematic review on quality of life (QoL) of patients with peritoneal metastasis (PM) who underwent pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum*. 2022 Apr 21; 7 (2): 39-49. doi: 10.1515/pp-2021-0154.
 - (17) Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, Niebisch S, Moulla Y, Lyros O, Lordick F, Schierle K, Wittekind C, Thieme R. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in patients with peritoneal metastasized colorectal, appendiceal and small bowel cancer. *Tumori*. 2020 Feb; 106 (1): 70-78. doi: 10.1177/0300891619868013.
 - (18) Tempfer C, Giger-Pabst U, Hilal Z, Dogan A, Rezniczek GA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Aug; 298 (2): 243-257.
 - (19) Raoof M, Whelan RL, Sullivan KM, Ruel C, Frankel PH, Cole SE, et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin Pressurized Intraperitoneal Aerosolized Chemotherapy (PIPAC) in Colorectal and Appendiceal Cancer with Peritoneal Metastases: Results of a Multicenter Phase I Trial in the USA. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jul 27. doi: 10.1245/s10434-023-13941-2.
 - (20) Lang N, Diciola A, Labidi-Galy I, Ris F, Di Marco M, Mach N, et al. Nab-PIPAC: a phase IB study protocol of intraperitoneal cisplatin and nab-paclitaxel administered by pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the treatment of advanced malignancies confined to the peritoneal cavity. *BMJ Open*. 2023 Jan 5; 13 (1): e067691. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067691.
 - (21) Ploug M, Graversen M, Pfeiffer P, Mortensen MB. Bidirectional treatment of peritoneal metastasis with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) and systemic chemotherapy: a systematic review. *BMC Cancer*. 2020 Feb 10; 20 (1): 105. doi: 10.1186/s12885-020-6572-6.
 - (22) Solass W., Kerb R., Mürdter T., Giger-Pabst U., Strumberg D., Tempfer C., Zieren J., Schwab M., Reymond M.A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: First evidence for efficacy. *Ann. Surg. Oncol*. 2014; 21: 553-559. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1.
 - (23) Girshally R, Demtröder C, Albayrak N, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neo-adjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2016 Sep 27; 14 (1): 253. doi: 10.1186/s12957-016-1008-0.
 - (24) Hübner M, Alyami M, Villeneuve L, Cortés-Guiral D, Nowacki M, So J, Sgarbura O; ISSPP PIPAC study group. Consensus guidelines for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: Technical aspects and treatment protocols. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Apr; 48 (4): 789-794. doi: 10.1016/j.ejso.2021.10.028.



NEOADJUVAN İNTRAPERİTONEAL SİSTEMİK KEMOTERAPİ (NİPS)

Dr. Sezer Sağlam⁽¹⁾

(1) Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü

Özet:

Neoadjuvan intraperitoneal sistemik kemoterapi (NİPS) son 30 yıldır gelişmekte olan bir tedavi metodudur. Öncelikli amaç peritoneal yayılımı olan mide ve kolon kanserinde hastayı tam komplet rezeksiyona hazırlamaktır. Uygulama dozları halen değişiklik göstermekte ve standart doz şemaları oluşmasına rağmen 3 çeşit kemoterapötik ilacın kullanıldığı regimler daha iyi sonuç vermektedir.

PCI (peritoneal karsinomatöz indexi)'i 12'in altında olan hastalar için daha iyi sonuçların alındığı bir tedavi seçeneğidir. Üç çeşit kemoterapötik ajanlarla sonuçlar biraz daha iyidir. Neoadjuvan olarak ortalama 3 siklus en uygunudur. Daha fazlası morbiditeyi arttırmaktadır. Tecrübeli merkezlerde ve tecrübeli hekimlerle olması morbiditeyi ve mortaliteyi düşürmektedir. Özellikle hedefe yönelik tedavilerin peritoneal yayılımı olan hastalarda kullanılması NİPS'in başarısını arttırması beklenmektedir.

Abstract:

Neoadjuvant intraperitoneal systemic chemotherapy (NIPS) is a treatment method that has been developing for the last 30 years. The primary aim of it is to prepare the patient for complete resection in gastric and colon cancer with peritoneal metastasis. The drug doses of NIPS still vary and although there is no standard dose schemes does, regimens which has three types of chemotherapeutic drugs give us better results.

NIPS is a treatment option with better results for patients with PCI (peritoneal carcinomatous index) below 12. The results are slightly better with three types of chemotherapeutic agents. An average of 3 cycles is the most appropriate as neoadjuvant. More chemotherapy cycles increases the morbidity.

Especially the use of targeted therapies in patients with peritoneal metastasis is expected to increase the success of NIPS.

Giriş

Neoadjuvan intraperitoneal kemoterapi ve beraberinde intravenöz sistemik tedavi (NİPS) gastrointestinal kanserlerden başlıca mide ve daha az sıklıkla kolon kanserinin periton metastazı olgularında cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırmak ve sağkalımı arttırmak için uygulanmaktadır. Halen gelişmekte olan bir tedavi metodudur. Bu konuda literatürde yayın sayısı oldukça azdır. Uygulama alanı en çok sindirim sistemi onkolo-

jinde mide kanserindedir. Metastatik mide kanserinde median sağkalım 12 ile 15 ay civarında iken metastatik kolon kanserin 24 ile 32 ay civarındadır. Bu sağkalım farklığı bile neoadjuvan kullanımdaki başarıyı etkilemektedir. Mide kanserlerinde kemoterapinin katkısı büyük bir hızla artmadığı için NİPS uygulaması en çok mide kanserinde uygulama olarak yer bulmuştur. Kolon kanserinin periton metastazı, sistemik tedaviye iyi yanıt verdiği için NİPS uygulamaları daha az tercih edilmektedir.

Metastatik mide kanserinde, triple (üçlü) intravenöz kemoterapötik ajanlarla sağkalım daha iyi sonuç vermektedir^(1,2,3). Bu bilimsel bilgiye rağmen, triple rejimlerle oluşan toksisite ile mücadele kolay olmadığı için Batı dünyası halen 2 ilaçlı (platin ve fluorouracil) rejimleri ilk sırada kullanmaktadır. Bu açıdan NİPS, üçlü kemoterapi rejimini kullanma olanağı verebilmektedir.

Periton metastazlı mide kanserlerinde (PMMK), intraperitoneal olarak ilaç kullanımı son 30 yılda hızla gelişmiş ve sağkalıma katkı vermiş, morbiditeyi düşürmüştür. PMMK'de üçlü kemoterapötik ajanları (1 veya 2'si tane intraperitoneal, diğer 1 veya 2'si intravenöz) verme imkanı daha kolay ve mümkündür.

PCI (peritoneal karsinomatöz indeksi) değeri, mide kanseri periton metastazı (PMMK) hastalarda kestirim (cut-off) değeri 12'nin altında olması sağkalıma katkı veren bağımsız bir prognostik skor olduğu gösterilmiştir^(4,5).

Mide kanserinde diagnostik laparoskopi yapılan hastaların %30'unda periton metastazı (PM) başlangıçta saptanmıştır. Bu %30'un %70'in de ise PCI skorları 12 değerinin altındadır⁽⁶⁾.

Şu anda yüksek PCI skorlu hastalara ise neoadjuvant tedaviyi yapmak en uygun seçim olarak görünmektedir⁽⁷⁾. İntraperitoneal kemoterapi, seçili hastalarda cerrahi konversiyon sağlayıp daha iyi sağkalımlar elde edilebilmektedir. Tam sitoreduksiyon sağkalım için zorunludur⁽⁸⁾. Postoperatif komplikasyonlarda cerrahi merkezin tecrübesi çok önemlidir ve prognostiktir⁽⁴⁾.

İntraperitoneal kemoterapinin işleyişi konusunda ise deneysel ortam oluşturmak çok kolay değildir. Mide kanserinde intraperitoneal olarak taksanlar (paklitaksel ve dosetaksel) ve platinler (cisplatin, oksaliplatin, karboplatin) sık kullanılmaktadır. Tekrarlayan peritoneal infüzyona uygun ilaçlar ise paklitaksel, dosetaksel, liposomal doksorubisin, pemetrexed, cisplatin, gemcitabin, melphalan ve floksuridindir⁽⁹⁾. Yayınlanan makalelerin retrospektif olması nedeniyle doz konusunda ortak bir şemaya ulaşılamamıştır.

Paklitaksel, intraperitoneal olarak uygulandığında ve 24 saat geçtiğinde, 15 hücre katı kadar geçirgenlik yapabildiği gösterilmiştir. Uygulamanın 2. Gününde ise 80 hücre katı kadar derinliğine ulaşabildiği saptanmıştır⁽¹⁰⁾. İlk 24 saatte ilacın %92'sinin peritoneal yüzeyde kullanıldığı düşünülmektedir⁽¹¹⁾.

İlk NİPS klinik çalışması, retrospektif olarak gastrik kanser peritoneal yayımlı hastalarda Yonemura tarafından 2006'da yayınlanmıştır. İntraperitoneal (İ. P) olarak 40 mg dosetaksel + İ. P olarak 150 mg carbopla-

tin beraberinde 100 mg/m² metotreksat ve i. v (intravenöz) olarak 600 mg /m² 5-FU kullanılmıştır. Neoadjuvan olarak ortalama 3 siklus⁽²⁻⁶⁾ verilebilmiştir.

61 hastanın 39'un da batın asitinde tümör hücreleri bulunmuş (Cytology positive: CY+) ve 22 tanesi negatife dönebilmiştir (CY -). 38 hastada parsiyel yanıt gerçekleşmiştir. 30 hasta cerrahiye alınabilmiştir. 14 hasta periton da hastalısız olarak cerrahi olabilmıştır. Ortalama sağkalım 14. 4 aydır. Tam rezeksiyon olanlarda ortalama sağkalım 20,4 aydır. Ameliyat olamayanlarda ise 9,6 aydır.

2 siklus NİPS sonrası Grade 3-4 toksisite (yan etkiler) görülmemiş, 7 hastada grade 3-4 toksiste, 3 siklus sonrası gelişmiştir. Bu çalışma da NİPS'in mortaliteyi (%4) ve morbiditeyi (%25) arttırdığı gösterilmiştir. Mezenter tutulumu olan hastalar (%7,6) inkomplet (tam olmayan) rezeksiyonun ana sebebi olmuştur. Hastaların çok iyi seçilmesinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır⁽¹²⁾.

Fujiwara'nın 2012 yılı faz II prospektif çalışmasında ise 18 mide kanserli periton metastazlı hastalarda NİPS uygulanmıştır. Dosetaksel İ. P. olarak 40, 50, 60 mg/m² ve oral Fluorouracil (S-1) 40 mg/m² olarak kullanılmıştır. Laparoskopi öncesi sadece 2 kür NİPS yapıldıktan sonra gastrektomi ve peritoneal rezeksiyon yapılmıştır. Ortalama sağkalım 24,6 ay, ortalama takip süresi 45 aydır. D2 diseksiyon ancak hastaların %25'ine yapılabilmektedir. NİPS'e tam yanıt olmamasına rağmen, PCI skorlarının sayı olarak belirtilmemesi ve sağkalımların beklenenden fazla iyi olması nedeniyle verileri kuvvetli bir çalışma değildir⁽¹³⁾.

Sadece sistemik kemoterapi ile intraperitoneal kemoterapi olmadan yapılan neoadjuvan kemoterapi uygulanabilmektedir. 211 hastayı içeren retrospektif Kore çalışmasında düşük PCI skorlu mide kanserli hastalarda varsa gastrektominin sağkalıma katkısı (18 ay versus 11,6 ay p: 0. 01) gösterilmiştir çalışma 2013'te yayınlanmıştır⁽¹⁴⁾. Diğer bir yapılan Faz III randomize çalışmada ise eğer total gastrektomi, neoadjuvan tedavi verilmeden yapılırsa sağkalıma katkı vermediği gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Yonemura, NİPS hastalarına ek olarak hipertermik intraperitoneal ısıtılmış kemoterapiyi (HİPEK) eklediği yeni seriyi ise 2016 yayınlamıştır. Dosetaksel ve Cisplatin 30 mg/ m² (İ. P. olarak 1. ve 8. Gün) ve oral fluorourasil olarak S-1 eklenmiştir. PCI skoru ilk defa anlamlı olarak 14'den 11'e düşmüştür. Karın asitinde anlamlı azalma olmuştur. (p = 0. 038) Periton sıvısı sitoloji pozitifliği (%35 olan hasta NLHIPEC ile (68 %)') negatife dönmüştür. Ortalama sağkalım 14,1 aydır. NL-

HIPEC ve NİPS grupları arasında sağkalım farkı çıkmamıştır. NİPS ve HIPEC'in, PCI score ≤ 11 'in altına inen grupta sağkalıma katkı beklenildiği gibi daha fazla olmuştur $p = 0.015$)⁽¹⁶⁾.

NİPS'in temel amacı tümör hacmini küçültmek ve ameliyatı R0 olacak şekilde bitirilmesine yardımcı olmaktadır. Yao'nun (Yonemura grubunun güncelleme çalışması) yaptığı çalışmada lenf nodu pozitif olan 69 Gastrik kanserli hastaya hem cisplatin (30 mg/m²) hem de (dosetaksel 30 mg/ m²) 1. gün intraperitoneal ve 8. gün ise intravenöz olarak uygulanmıştır. Laporoskopik HIPEC, 42 - 43 C0'de 60 dakika ve ilaç olarak 40 mg dosetaksel ve 40 mg cisplatin standart doz olarak kullanılmıştır. Ortalama sağkalım 22 ay bulunmuştur⁽¹⁷⁾.

Aklımız gelen diğer soru ise sadece neoadjuvan kemoterapi (NAC) verilmesi, NİPS'in yerini tutabilir mi? Retrospektif karşılaştırmalı NİPS versus NAC (Docetaxel, Oxaliplatin, S-1) çalışmasında 78 NİPS hastasına

karşılık (Docetaxel 30 mg/ m² İP; Docetaxel 45 mg/ m² İV, S-1 80 mg/ m²; Oxaliplatin 130 mg/ m²), 108 hastaya NAC (Docetaxel 75 mg/ m² Oxaliplatin 130 mg/ m²; S-1 80 mg/ m²) uygulanmıştır. NİPS, batın asidi kontrolünde, batın asidindeki sitoloji negatifliğinde, R0 rezeksiyonu arttırdığı konusunda üstün bulunmuştur. Özellikle cT3-4a, P1-2 grupta yararı belirgin olmuştur. Yararı olmayan grup ise cT4b, P0 or P3, batın aside CY (-) olamayan grup olmuştur. Tümör yanıtları, hastalık kontrol oranı arasında ve fark yoktur. Daha fazla konverson cerrahisi sağlanamıştır.

Kolon kanserinde neoadjuvan intraperitoneal kemoterapi uygulaması literatürde mevcut değildir. Kolon kanserinde çoğunlukla neoadjuvan kemoterapi tek başına veya perioperatif kemoterapi ile beraber yapılmaktadır. Bu konu diğer yazarlar tarafından ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

KAYNAKLAR

- (1) Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2903-9.
- (2) Cutsem EV, Moiseyenko V M, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4991-7.
- (3) Wang J, Xu R, Li J, et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016; 19: 234-44.
- (4) Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370-7.
- (5) Coccolini F, Catena F, Glehen O, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 911-9.
- (6) Valle M, Garofalo. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32: 625-7.
- (7) Piso P, Borner T. A narrative review of intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery (CRS) for peritoneal metastases in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: S59-S67.
- (8) Manzanedo I, Pereira F, Serraano A, Viejo EP. Review of management and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer origin. *J Gastrointest Oncol.* 2021; 12: S20-S29.
- (9) Sugarbaker P. Intraperitoneal delivery of chemotherapeutic agents for the treatment of peritoneal metastases: Current challenges and how to overcome them. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019; 16: 1393-1401.
- (10) Kuh HJ, Jang SH, Wientjes M. G, et al. Determinants of Paclitaxel Penetration and Accumulation in Human Solid Tumor. *J Pharmacol Exp Ther* August 1999; 290 871-880.
- (11) Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Paclitaxel is the pharmacologic near perfect chemotherapy for peritoneal metastases. *J Gastrointest Oncol.* 2021: S240-S241.
- (12) Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, et al. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32: 661-5.

- (13) Fujiwara Y,Takiguchi S,Nakajima K, et al *In-traperitoneal Docetaxel Combined with S-1 for Advanced Gastric Cancer With Peritoneal Dis-semination. Journal of Surgical Oncology* 2012; 105: 38-42.
- (14) Hong SH,Shin YR,Roh Y,et al. *Treatment out-comes of systemic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer with no measurable disease: retrospective analysis from a single center. Gastric Cancer.* 2013; 16: 290-300.
- (15) Fujitani K,Yang HK,Mizusawa,et al. *Gastrec-tomy plus chemotherapy versus chemotherapy alonefor advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, ran-domised controlled trial. Lancet Oncol.* 2016; 17: 309-318.
- (16) Yonemura Y,Ishibashi,Hirano,M,et al. *Effects of Neoadjuvant Laparoscopic HyperthermicIntra-peritoneal Chemotherapy and Neoadjuvant In-traperitoneal/Systemic Chemotherapy on Perito-neal Metastases from Gastric Cancer. Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 478-485.
- (17) Hao Y,Liu Y,Ishibashi H,et al. *Downstaging of lymph node metastasis after neoadjuvant intra-peritoneal and systemic chemotherapy in gastric carcinoma with peritoneal metastasis. Eur J surg Oncol.* 2019; 45: 1493-1497.
- (18) Zhang X,Huang H,Yang D,et al. *Neoadjuvant Intraperitoneal and Systemic Chemothera-py Versus Neoadjuvant Systemic Chemother-apy With Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 for Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: A Propensity Score Matched Analysis. Technol Cancer Res Treat.* 2021 Jan-Dec; 20. doi: 10.1177/15330338211036310.



SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ PROSEDÜRÜ UYGULANAN HASTALARDA POSTOPERATİF YAŞAM KALİTESİ

Dr. Berke Manoğlu⁽¹⁾

(1) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Birimi

Özet:

Günümüzde peritoneal metastaz tedavisinde Sitoredüktif Cerrahi (SRC) ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK) prosedürü seçilmiş vakalarda standart tedavi protokolüdür. Prosedürün karmaşıklığı ve olası olumsuz etkileri nedeniyle postoperatif morbidite oranları yüksektir. Bu nedenle postoperatif dönemde hastaların yaşam kalitesini (YK) kötü yönde etkilemektedir. SRC&HİPEK 'in hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini, yapılandırılmış ve doğrulanmış yöntemler kullanarak değerlendiren literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ortak sonuçlara bakıldığında, SRC&HİPEK uygulanması planlandığında tedavinin standart bir parçası olarak postoperatif YK değerlendirilmesi ve takibi mutlaka yapılmalıdır. Bu sayede postoperatif dönemde karşılaşılan morbiditelere erken çözümler bulunabilmesi, kolay yönetilebilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması sağlanabilmektedir.

Abstract:

Today, Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) procedure is the standard treatment protocol in selected cases in the treatment of peritoneal metastases. Due to the complexity of the procedure and possible adverse effects, postoperative morbidity rates are high. Therefore, it adversely affects the quality of life (QoL) of the patients in the postoperative period. There are few studies in the literature evaluating the effect of CRS&HIPEC on patients' quality of life using structured and validated methods. Considering the common results of the studies, when SRC&HIPEC is planned, postoperative QoL should be evaluated and followed-up as a standard part of the treatment. In this way, it is possible to find early solutions to the morbidities encountered in the postoperative period, to be easily managed and to increase the quality of life.

Klinik olarak peritoneal metastaz, over, kolon ve mide kanserinde yaygın olan kötü progresyonu temsil eder⁽¹⁾. Over kanseri, kadınlarda jinekolojik kanser nedeniyle beşinci ölüm nedenidir. Hastaların % 70'inde ileri hastalık evresinde peritoneal metastaz teşhisi konmaktadır^(2, 3). Kolon kanserinde hastaların % 8'inde birincil ameliyat sırasında izole peritoneal ekim yapılır ve nüks olan hastaların % 25'inde periton metastaz görü-

lür^(4, 5). Kolorektal kansere (KRK) bağlı gelişen peritoneal metastazlı(PM) hastalarda sistemik kemoterapi ile ortalama 1 yıllık sağkalım sağlanabilirken, sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) ile 5-yıllık sağkalım %40-58'e ulaşabilmektedir⁽⁶⁾. Bu nedenle SRC ve HİPEK'in seçilmiş hastalarda standart tedavi olarak yapılması önerilmektedir⁽⁷⁾. Sadece hipertermi kanser hücreleri üzerinde si-

totoksik etkiye sahipken kemoterapi ile birlikte birbirlerinin etkisini potansiyalize etmektedirler⁽⁸⁾. Sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında kemoterapinin intraperitoneal olarak verilmesi tümör hücreleri üzerinde daha yoğun konsantrasyonda kemoterapi verilmesini sağlarken sistemik toksisite de daha az olmaktadır⁽⁹⁾. Tüm bu etkiler nedeni ile HİPEK uygulandığında sistemik kemoterapiye göre 20-50 kat daha fazla tümörisidal etki oluşmaktadır⁽¹⁰⁾. Peritoneal metastazlar için SRC&HİPEK teminal dönem ileri evre hastaların sağ kalımını arttıran etkili ve umut verici bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir⁽¹¹⁾.

Kurumlar arasında teknik farklılıklar olmasına rağmen, SRC&HİPEK'in temel prensibi, karın boşluğundaki tüm görünür tümöral oluşumların cerrahi olarak çıkarılması, karın boşluğundaki mikroskobik kanser hücrelerini yok etmeye yönelik intraperitoneal ısıtılmış kemoterapinin ameliyat sırasında verilmesidir⁽¹²⁾. Hiperterminin eklenmesi, kemoterapi ajanların doku penetrasyonunu artırarak sinerjistik etki sağlar sitotoksiteyi artırır. Hipertermi ayrıca tümör depositlerinin vasküler beslenmesini arttırarak kemoterapinin lokal konsantrasyonunu iyileştirir^(13, 14). Yapılacak sitoredüksiyon hastalık yüküne bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sınırlı peritoneal tutulumu olan düşük peritoneal kanser indeksine (PKI) sahip hastalarla, yaygın hastalığı olan multiviserel rezeksiyon yapılması gereken hastalara uygulanacak sitoredüktif cerrahi farklılık göstermektedir. Prosedür karmaşıktır, yüksek morbidite oranlarına sahiptir ve uzun hastanede yatış süresi gerektirebilir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Bu prosedürün uygulandığı hastalarda çoklu peritoneal ve visseral rezeksiyonların yanı sıra HİPEK'in lokal ve sistemik olumsuz etkileri, yaşam kalitesi ile ilgili olarak haklı kaygılara yol açmaktadır. SRC&HİPEK'in hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini, yapılandırılmış ve doğrulanmış yöntemler kullanılarak değerlendiren az sayıda çalışma vardır^(18, 19).

Genel olarak literatüre baktığımızda, yaşam kalitesi (YK) değerlendirilmesi için en yaygın kullanılan araçlar, Kanser Tedavisinde Fonksiyonel Değerlendirme (FACT) Anketi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Durumu Derecelendirme Ölçeği, Tıbbi Sonuç Çalışması Sağlık Anketi Kısa Formu (SF-36) ve European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Anketi (EORTC QLQ-C30) olarak sıralayabiliriz.

FACT anketi 27 maddeden oluşmaktadır ve genel sorular dört ana gruba ayrılmıştır. Bunları, fiziksel iyilik hali (7 soru), sosyal yaşam ve ailevi iyilik hali (7 soru), fonksiyonel iyilik hali (7 soru) ve duygusal

iyilik hali (6 soru) olarak sıralayabiliriz. Ölçek, kişisel bildirim ya da mülakatla yönetilir. Son 7 gün göz önüne alınarak değerlendirilen ölçek likert tipi puanlamaya sahiptir. Puanlama ölçeğin her bir önermesi için, 0: hiç, 4: çok fazla arasında puan verilerek yapılır. Negatif anlam taşıyan sorular için ters puanlama yapılır. WHO veya Zubrod performans skoru olarak da bilinen ölçek 1960 yılında geliştirilmiştir⁽²⁰⁾.

Zubrod performans skoru olarak da bilinen ölçek 1960 yılında geliştirilmiştir. ECOG Performans ölçeğinde 0 normal sağlık durumunu 5 ise ölümü ifade eder. Düşük puanlar genel durumun iyiliğini ifade ederken yüksek puanlar kötü prognozu gösterir⁽²¹⁾.

SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin en önemli özelliklerden bir tanesi hem hasta hem genel popülasyonda uygulanabilerek farklı özelliklere sahip örneklem grupları arasında karşılaştırmalar yapmaya olanak tanımasıdır. Bu doğrultuda, SF-36 geliştirildiği tarihten itibaren sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini ölçmek amacıyla hem normal popülasyonda hem de çeşitli hasta gruplarında en yaygın kullanılan değerlendirme araçlarından bir tanesi haline gelmiştir⁽²²⁾.

EORTC QLQ-C30 version 3.0 yaşam kalitesi ölçeği, kanserli hastalarda tüm dünyada yaygın kullanılan ve EORTC tarafından geliştirilmiş bir ölçektir. Ölçek genel sağlık skoru (genel iyilik hali), fonksiyonel skala ve semptom skalası olmak üzere üç alt boyuttan oluşmaktadır ve geçen bir haftaya yönelik 30 soru içermektedir. Fonksiyonel skala; fiziksel, rol, kognitif, emosyonel ve sosyal fonksiyonları içermektedir. Semptom skala ise halsizlik, ağrı, bulantı-kusma, dispne, insomnia, iştah kaybı, konstipasyon, diyare ve maddi zorluk durumu alt başlıklarından oluşmaktadır. Ölçekteki 30 maddeden ilk 28'i dörtlü likert tipi ölçektir ve maddeler Hiç: 1, Biraz: 2, Oldukça: 3, Çok: 4 puan olarak değerlendirilmektedir. Ölçeğin 29. Sorusunda hastadan 1'den 7'ye kadar olan ölçek ile (1: çok kötü ve 7: mükemmel) sağlığını ve 30. soruda genel yaşam kalitesini değerlendirmesi istenmektedir. Ölçekteki 29. ve 30. sorular genel iyilik hali alanını oluşturan sorulardır. Hastaların fonksiyonel ölçek ve genel sağlık durumu ölçeği puanının yüksek olması; semptom ölçeği puanının düşük olması ise yaşam kalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir⁽²³⁾.

Farklı merkezlerde, farklı primer histolojik tipteki tümörler nedeniyle yapılan SRC&HİPEK ameliyatlardan sonra yaşam kalitesini değerlendiren yayınlanmış çalışmalar vardır. Ancak, heterojen olmalarına rağmen standart anketlerin kullanımı ve yaşam kalitesi değerlendirmesi için düzenli takip zamanlarının kullanılması, genel sonuçlar çıkarılabilmesini sağlamıştır.

Sistematiik incelemeeye dahil edilen çalışmaların ana sonuçlarının yanı sıra metodoloji ve demografik ayrıntıların bir özetii de sunulmaktadır⁽²⁴⁻³⁰⁾. Tüm çalışmalardaki ortak bir bulgu, YK'nin erken postoperatif dönemde ve/veya postoperatif 3 ay olarak belirlenen ilk takip zamanında önemli ölçüde azalmış görülmüştür. Postoperatif ilk 3 aydan sonra ise, genel YK değeriilerinin 6-9 ay içerisinde başlangıç ölçümlerinin %80-100'üne geri döndüğü görülmüştür⁽²⁵⁻²⁹⁾. YK skorları genellikle işlemden 6 ay sonra başlangıç seviyelerine geri dönmüş ve ilginç bir şekilde, takibin uzatıldığı çalışmaların çoğunda postoperatif 6. aydan sonra, YK puanlarının temel puanları aştığı izlenmiştir. Bu durumun, prosedürün uzun vadedeki faydasından dolayı olduğu düşünölmektedir^(25, 26, 29, 30). Dikkat çekici bir şekilde, hastaların %74-%94'ü, aktivitelerdeki belirli sınırlamalara rağmen, ameliyattan 12 ay sonra normal aktivitelere makul bir derecede devam edebilmiştir^(28, 30, 31). Ameliyat sonrası erken dönemde hastaların günlük fonksiyonlarında cerrahi yaralar ve ağrı nedeniyle kayıp hissetmiş olabilecekleri düşünölmektedir. Ameliyat sonrası aile üyelerinin bakımı, desteğiyle birlikte yavaş yavaş iyileşiip, günlük rol işlevleri geri geldi ve fonksiyonel ölçek puanları kademelii olarak yükselmiştir.

Bildirilen gastrointestinal rahatsızlıklar barsak rezeksiyonlarıyla ilişkili görünmemektedir. Ayrıca, işlemin bir parçası olarak stoma açılmasının hastaların yaşam kalitesini bozup bozmadığı sorusuna ilişkin sonuçlar çelişkili olduğundan kesin bir sonuca varılamamıştır^(27, 32, 33). Ağrı skorları ile ilgili olarak, Hill ve arkadaşlarının çalışmasın da⁽³⁰⁾ ağrı düzeylerinin bazal değeriileri aşmasına rağmen 3., 6. ve 12. aylarda ağrı puanları temel ölçümlerin altında izlenmiştir. Alves ve arkadaşlarının⁽²⁶⁾ yaptığı psödomiksoma peritonei hastalarından oluşan çalışmasın da aynı sonuca ulaşmışlar ve ağrı skorlarında azalma sadece tam sitoreduksiyon yapılan hasta grubunda gözlemlenmiştir.

Hastaların cinsel işlevleriyle ilgili olarak, postoperatif erken dönemde önemli sorunlar yaşadıkları görölmüştür. Jess ve arkadaşlarının⁽²⁷⁾ çalışmasın da belirttiği gibi cinsel işlev bozuklukları her iki cinsiyette görölmüş ve uzun süreli takipler sırasında devam ettiği izlenmiştir.

SRC&HİPEK prosedürü uygulanan hastalarda gelişen nüksler sonrasında tekrarlayan SRC&HİPEK prosedürleri uygulanmaktadır. Kirby ve arkadaşlarının⁽³⁴⁾ çalışmasında tek ve çoklu sitoreduktif cerrahi geçiren hastalar arasındaki yaşam kalitesi skorlamaları karşılaştırılmıştır. Bu alışma YK puanlarının benzer oldu-

ėunu ve hastaların neredeyse %80'inin gerekirse yeniden ameliyat olmaya hazır olduğunu göstermiştir.

Birçok çalışmada hastaların emosyonel ve kognitif fonksiyon skorları SRC&HİPEK sonrası yükselme eğilimi göstermiştir⁽³⁵⁻³⁹⁾. Bu durumun nedeninin ameliyatın belirsizliğinden kaynaklanan kaygının gerilemesi, hastaların çoğunun kanserin iyi tedavi edildiğini ve tedavinin yaşamlarını uzatabileceğini fark etmelerinden dolayı olduğu düşünölmüştür. Ek olarak, olumlu duyguları veya iyimser kişilik özellikleri olan hastalar, daha geniş bir bilişsel kapsama sahip olma eğilimindedirler⁽³⁹⁾.

Chia ve arkadaşlarının⁽³⁶⁾ çalışmasında SRC&HİPEK gibi büyük ameliyatlardan sonra 6-12 ay içerisinde yaşam kalitesine bozan semptomların düzeleceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, ağrı skalaları ameliyattan 3 ay sonra taban çizgisine geri dönmüştür. Ancak diğer semptomlarda tam düzelme olmamıştır. Bunun yanı sıra bu hastaların %90'ında postoperatif 3 ay içinde adjuvan kemoterapi rejimlerinin başlandığı belirtilmiştir. Bu durumunda yaşam kalitesini bozan faktörlerin devamlılığına katkıda bulunduğu düşünölmektedir. Yapılan çalışmalardaki semptom skalalarından yorgunluk ve ağrı, ameliyat sonrası ilk poliklinik kontrolünde en kötü puanları aldığı gözlemlenmiştir. Bu semptomların laparotomi yaralarından ve HİPEK'in etkilerinden kaynaklandığı düşünölmektedir^(40, 41).

Önceki çalışmalarda, yüksek PKI skoru, kötü ECOG performans skoru, daha uzun cerrahi süresi ve postoperatif komplikasyonların kötü yaşam kalitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunların hastalığın ciddiyeti, kompleks cerrahi ve uzun süreli iyileşiime ile ilişkili olduğu düşünölmektedir⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.

Bazı çalışmalarda benzer şekilde, genç yaşın (< 55 yaş) perioperatif yaşam kalitesindeki düşüş için bir risk faktörü olduğu öne sürölmüştür^(44, 45). Bunun nedeninin genç hastaların daha fazla sosyoekonomik strese maruz kaldığı, daha düşük gelire ve zayıf aile desteğine bağlı olduğu düşünölmektedir⁽⁴⁵⁾. Ayrıca bu hasta grubunun erken post-operatif izlemden daha zayıf emosyonel işlevselliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu faktörlerin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin değeriendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kanser hastalarındaki yaşam kalitesi yüksekliği, somatik-psikolojik durumları ve işlevsellikleri mevcut hastalığı ve tedavisinin karmaşık etkileşiimi tarafından belirlenir. Onkolojik tedavilerin olumlu veya olumsuz etkileri olabilir ve bu denge zamanla değerişme eğilimindedir⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Peritoneal metastazlar, diğer bölgelerdeki metastazlara göre daha sık semptomatiktirler. Karın

ağrısı, mide bulantısı ve asit gibi yaşam kalitesini bozan ciddi olumsuz etkilere sahip olabilirler⁽⁴⁹⁾. Tedavi edilmeyen hastalarda hastalık ilerleme eğilimindedir. Terminal dönem giren hastalarda semptomların şiddetlenmesiyle, yaşam kalitesinde dramatik bir düşüş gözlenir⁽⁵⁰⁾. Bu bağlamda, barsak tıkanıklıklarının gelişmesi, fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklar, tedavi seçeneklerinin yokluğuna ve bunun sonucunda umut kaybının eşlik ettiği sıkıntılı bir süreç yaşanmaktadır⁽⁴⁷⁾. Sistemik kemoterapi, metastatik hastalık için standart tedavi olmaya devam etmektedir. Ancak sistemik kemoterapinin etkinliği diğer bölgelerdeki metastazlarla karşılaştırıldığında peritoneal metastazlarda düşüktür ve yaşam kalitesi üzerinde de ciddi olumsuz etkilere sahiptir⁽⁵¹⁾. Bu nedenle doktorlar ve hastalar arasında iyi iletişim sağlanması, beklenen faydaların, potansiyel risklerin detaylı konuşulması ve tedavi hakkında şeffaf, dürüst bilgilerle ortak değerlendirilmeler yapılarak hasta için en uygun bireysel tedaviyi ortak olarak tanımlamak son derece önemlidir⁽⁵²⁾.

Optimal koşullarda seçilmiş peritoneal metastazlı hastalarda SRC&HİPEK prosedürü uygulanmaktadır. Bu erken postoperatif süreç, yaşam kalitesinin en çok bozulduğu dönemdir. Bu, cerrahi komplikasyonları, postoperatif ağrıyı ve stoma oluşumunu azaltmaya yönelik çabaların, erken postoperatif dönemde YK'deki iyileşmelere katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Herhangi bir kesin kanıtla desteklenmese de, ameliyat sonrası erken dönemde YK'ini iyileştirmeye katkı sağlayacak hastalara en uygun bakımın gerçekleştirilebilmesi için farklı sağlık ve yardımcı profesyonellerden oluşan, iyi yapılandırılmış bir hasta destek ekibinin

oluşturulması gerekmektedir. Ameliyat sırasında cerrah, anesteziist, ameliyat sonrası algoloji ekibi, uzman hemşireler, fizyoterapistler, stoma terapistleri, onkologlar ve klinik psikologların görev alacağı, hastaların ameliyattan sonrası dönemde iyileşmesi üzerinde olumlu etkilere sahip olabilecek farklı uzmanlık alanlarından oluşan donanımlı bir ekiptir. Tabi ki bunun yanında oldukça fazla yan etkileri olan HİPEK' in, bu olumsuz etkilerini en aza indirebilecek optimal dozlarda, sürede ve kontrollü uygulanması, ameliyat sonrası morbidite ve mortaliteyi azaltacak, yaşam kalitesini arttıracaktır.

Primer kanser orijini ve HİPEK rejimlerindeki teknik farklılıklar nedeniyle heterojen olan bu hasta grubunun YK değerlendirmesinin yapılması oldukça zordur. Geniş kapsamlı analizler sonucunda geliştirilmiş YK anketleri bu hasta grubunun değerlendirilebilmesini kolaylaştırmıştır. Tüm çalışmalardaki ortak sonuçlara bakıldığında Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK prosedürü uygulanan hastaların genel yaşam kalitesi değerlendirme skorları ameliyattan sonraki 3-6 aylık dönemde normal değerlere yaklaşmakta veya dönmektedir. Periton metastazı olan seçilmiş hastaların tedavisinde SRC&HİPEK uygulanması planlanıldığında tedavinin standart bir parçası olarak YK değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. Böylece postoperatif dönemde hastanın karşılaşılabileceği problemlere erken çözümler bulunabilmesi ve yaşam kalitesinin artırılabilmesi sağlanmalıdır. Uygulanabilecek YK değerlendirme anketleri ideal olarak çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmeli ve optimal olarak onaylanmış YK değerlendirme ölçekleri kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- (1) Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, Villa R, Lat-erza B, Balestra MR and Deraco M: Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol* 2: 12-18, 2010.
- (2) Muñoz-Casares FC, Rufián S, Arjona Sánchez Á, Rubio MJ, Díaz R, Casado Á, Naranjo Á, Díaz-Iglesias CJ, Ortega R, Muñoz-Villanueva MC, et al: Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: A prospective pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 68: 267-274, 2011.
- (3) Guardiola E, Delroeux D, Heyd B, Combe M, Lorgis V, Demarchi M, Stein U, Royer B, Chauffert B and Pivot X: Intra operative intra peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 7: 14, 2009.
- (4) Macrì A, Saladino E, Bartolo V, Adamo V, Altavilla G, Mondello E, Condemi G, Sinardi A and Famulari C: Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *World J Gastrointest Oncol* 2: 98-101, 2010.
- (5) Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, et al: Peritoneal carcinomatosis from non gynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88: 358-363, 2000.
- (6) Esquivel J, Lowy AM, Markman M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malig-

- nancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 4195-4201.
- (7) Li Y, Yu Y, Liu Y. Report on the 9th international congress on peritoneal surface malignancies. *Cancer Biol Med*. 2014; 11: 281-284.
- (8) Pelz J.O., Doerfer J., Hohenberger W., et al: A new survival model for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in tumor-bearing rats in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *BMC cancer* 2005; 5: pp. 1.
- (9) Jacquet P., and Sugarbaker P.H.: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In *peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Springer US; *Cancer Treat Res* 1996; 82: pp. 359-374.
- (10) Witkamp A.J., van Coevorden F., Kaag M.M., et al: Dose finding study of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C in patients with carcinosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: pp. 18.
- (11) Mohamed F, Cecil T, Moran B, Sugarbaker P. A new standard of care for the management of peritoneal surface malignancy. *Curr Oncol* 2011; 18: 84-96.
- (12) Elias D, Goere D, Dumont F, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer* 2014; 50 (2): 332-40.
- (13) Votanopoulos K, Ihemelandu C, Shen P, Stewart J, Russell G, Levine EA. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *J Surg Res* 2013; 179: 133-9.
- (14) Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008; 98: 253-7.
- (15) Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Analysis of the American College of surgeons National surgical quality improvement Program. *JAMA Surg* 2013 Dec 18; <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3640>.
- (16) Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014 Aug; 40 (8): 970-5.
- (17) Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *Surg Oncol* 2011 Nov; 104: 692-8.
- (18) Lehmann K, Rickenbacher A, Jang JH, et al. New insight into hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: induction of oxidative stress dramatically enhanced tumor killing in in vitro and in vivo models. *Ann Surg* 2012; 256: 730-7.
- (19) Harrison LE, Tiesi G, Razavi R, Wang CC. A phase I trial of thermal sensitization using induced oxidative stress in the context of HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1843-50.
- (20) Çetiner M., Kalaca S., Birtaş E., et al Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Hematology*, 2004; 21 (Supplement) 6-7.
- (21) Suh SY, Leblanc TW, Shelby RA, Samsa GP, Abernethy AP. Longitudinal Patient- Reported Performance Status Assessment in the-Cancer Clinic is Feasible and Prognostic. *J Oncol Pract*. 2011; 7 (6): 374-38.
- (22) Kim PJ, Kumar A, Elmarsaifi T, ve ark. Comparison of completion rates for SF-36 compared with SF-12 quality of life surveys at a Tertiary Urban Wound Center. *J Foot Ankle Surg* 2017; 56: 1031-5.
- (23) Beser NG, Öz F. Kemoterapi Alan Lenfomali Hastaların Anksiyete-Depresyon Düzeyleri ve Yaşam Kaliteleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2003; 7 (1): 47-58.
- (24) Chia CS, Tan WJ, Wong JF, et al. Quality of life in patients with peritoneal surface malignancies after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 909-16.

- (25) Passot G, Bakrin N, Roux AS, et al. *Quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a prospective study of 216 patients.* *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 529-35.
- (26) Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G, Youssef H, Moran BJ. *Prospective longitudinal study of quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei.* *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 1156-61.
- (27) Jess P, Iversen LH, Nielsen MB, Hansen F, Laurberg S, Rasmussen PC. *Quality of life after cytoreductive surgery plus early intraperitoneal postoperative chemotherapy for pseudomyxoma peritonei: a prospective study.* *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 868-74.
- (28) McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD. *Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis.* *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 65-73.
- (29) Tsilimparis N, Bockelmann C, Raue W, et al. *Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is it worth the risk?* *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 226-32.
- (30) Hill AR, McQuellon RP, Russell GB, Shen P, Stewart 4th JH, Levine EA. *Survival and quality of life following cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colonic origin.* *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3673-9.
- (31) McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, et al. *Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis.* *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1105-13.
- (32) Zenasni F, Botella M, Elias D, et al. *The long-term impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on survivors treated for peritoneal carcinomatosis: a cross-sectional study.* *Support Care Cancer* 2009; 17: 1255-61.
- (33) Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P. *Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 53-8.
- (34) Kirby R, Liauw W, Zhao J, Morris D. *Quality of life study following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei including redo procedures.* *Int J Surg Oncol* 2013; 2013: 461041.
- (35) Albertsmeier M, Hauer A, Niess H, Werner J, Graeb C, Angele MK. *Quality of life in peritoneal carcinomatosis: a prospective study in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).* *Dig Surg* 2014; 31: 334-340.
- (36) Chia CS, Tan GH, Lim C, Soo KC, Teo MC. *Prospective Quality of Life Study for Colorectal Cancer Patients with Peritoneal Carcinomatosis Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.* *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2905-2913.
- (37) Hamilton TD, Taylor EL, Cannell AJ, McCart JA, Govindarajan A. *Impact of Major Complications on Patients' Quality of Life After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.* *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2946-2952.
- (38) Tan WJ, Wong JF, Chia CS, Tan GH, Soo KC, Teo MC. *Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an Asian perspective.* *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4219-4223.
- (39) Fredrickson BL, Branigan C. *Positive emotions broaden the scope of attention and thought-action repertoires.* *Cogn Emot* 2005; 19: 313-332.
- (40) Ali YM, Sweeney J, Shen P, Votanopoulos KI, McQuellon R, Duckworth K, Perry KC, Russell G, Levine EA. *Effect of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Quality of Life in Patients with Peritoneal Mesothelioma.* *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 117-123.
- (41) Kopanakis N, Argyriou EO, Vassiliadou D, Sidera C, Chionis M, Kyriazanos J, Efsthathiou E, Spiliotis J. *Quality of life after cytoreductive surgery and HIPEC: A single centre prospective study.* *J BUON* 2018; 23: 488-493.
- (42) Glocksın G, Schlitt HJ, Piso P. *Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cy-*

- toreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 5.
- (43) Lustosa RJC, Batista TP, Carneiro VCG, Badiglian-Filho L, Costa RLR, Lopes A, Sarmento BJQ, Lima JTO, Mello MJG, Leão CS. Quality of life in a phase 2 trial of short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at interval debulking surgery for high tumor burden ovarian cancer. *Rev Col Bras Cir* 2020; 47: Epub 2020 Jul 10.
- (44) Dunn J, Ng SK, Breitbart W, Aitken J, Youl P, Baade PD, Chambers SK. Health-related quality of life and life satisfaction in colorectal cancer survivors: trajectories of adjustment. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 46.
- (45) Ravindran OS, Shankar A, Murthy T. A Comparative Study on Perceived Stress, Coping, Quality of Life, and Hopelessness between Cancer Patients and Survivors. *Indian J Palliat Care* 2019; 25: 414-420.
- (46) Mayrbaur, B. et al. Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. *Support Care Cancer* 24, 667-674 (2016).
- (47) Corn, B. W., Feldman, D. B. & Wexler, I. The science of hope. *Lancet Oncol.* 21, e452-e459 (2020).
- (48) Kaasa, S. & Loge, J. H. Quality-of-life assessment in palliative care. *Lancet Oncol.* 3, 175-182 (2002).
- (49) Lambert, L. A. & Wiseman, J. Palliative management of peritoneal metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 25, 2165-2171 (2018).
- (50) Odendahl, K. et al. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Eur. J. Surg. Oncol.* 41, 1379-1385 (2015). 51. Franko, J. et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 17, 1709-1719 (2016). 52. Enzinger, A. C., Zhang, B., Schrag, D. & Prigerson, H. G. Outcomes of prognostic disclosure: associations with prognostic understanding, distress, and relationship with physician among patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 33, 3809-3816 (2015).



PERİTONEAL METASTAZLAR VE İNTRAPERİTONEAL İLAÇ UYGULAMASI: GÜNCEL TRANSLASYONEL VE TEMEL ARAŞTIRMALAR

Dr. Wim Ceelen⁽¹⁾

(1) Gastrointestinal Cerrahi Departmanı, Ghent Üniversite Hastanesi ve Kanser Araştırma Enstitüsü Ghent (CRIG), Belçika

Özet:

Kolorektal peritoneal metastazlar (PM) için tedavi seçenekleri hızla gelişmektedir. Özellikle kolorektal PM'de sitoredüktif cerrahinin (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HİPEK) değeri etkileyici bir odak oluşturmaktadır. Bu yazıda, son prelinik araştırmalardaki gelişmelere dair bir genel bakış sunuyorum. Peritoneal metastazlar ve intraperitoneal ilaç uygulaması alanındaki prelinik araştırma konularına değinilmiştir. Özellikle dokunun biyofiziksel özellikleri, sayısal modeller ve hipertermi planlama sistemleri örnekleriyle fizyoloji ve fizik temelli yaklaşımlara odaklanılmıştır. Ayrıca farmakokinetik-farmakodinamik modeller, hidrojeller ve nanopartiküller gibi uzun süreli uygulama sistemleri ve aerosol ilaç uygulamasını içeren farmakokinetikleri ve yeni ilaç uygulama platformlarını araştıran çalışmalara yer verilmiştir. Peritoneal metastazların ve peritoneal kavitenin immün yapısını içeren biyolojik çalışmalara, sferoid ve organoidleri içeren 3 boyutlu model sistemlerinin kullanımı ve tek hücreli RNA dizilimi gibi -omik tabanlı yaklaşımlara değinilmiştir.

Abstract:

The therapeutic landscape in colorectal peritoneal metastasis is rapidly evolving. Specifically, the value of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in colorectal PM is a moving target. This article provides a non-exhaustive overview of recent preclinical research developments in the field of peritoneal metastases and intraperitoneal drug delivery. Main topics are physiology and physics-based approaches, with examples of tissue biophysical properties, computational models, and hyperthermia planning systems. In addition, studies investigating pharmacokinetics and novel drug delivery platforms, including pharmacokinetic-pharmacodynamic models, prolonged delivery systems such as hydrogels and nanoparticles, and aerosolized drug delivery were mentioned. Biological studies including immune contexture of peritoneal metastases and the peritoneal cavity, use of 3D model systems including spheroids and organoids, and -omics based approaches such as single cell RNA sequencing were overviewed.

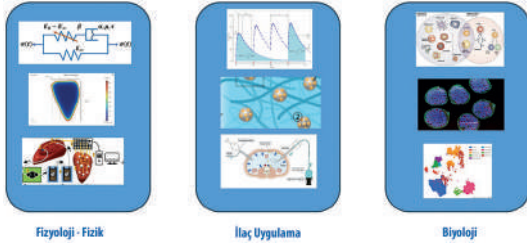
Giriş

Kolorektal peritoneal metastazlar (PM) için tedavi seçenekleri hızla gelişmektedir. Özellikle kolorektal PM'de sitoredüktif cerrahinin (SRC) ve hipertermik

intraperitoneal kemoterapinin (HİPEK) değeri etkileyici bir odak oluşturmaktadır. Birçok randomize çalışmada, HİPEK'e oksaliplatin ilavesinin hem önleyici hem de tedavi amaçlı peritoneal metastaz durumlarında etkisiz olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾.

Öte yandan, cT4 kolon kanseri hastalarında tek başına cerrahiye, cerrahi ile birlikte Mitomisin C ile HİPEK kullanımıyla karşılaştıran yeni bir randomize çalışma, HİPEK ilavesinin 3 yıllık lokal rekürrens oranını azalttığını göstermiştir (%97.6'ya karşılık %87.6 lokal rekürrenssiz sürvi, $p=0.03$)⁽²⁾.

HİPEK'in yararı konusunda süregelen belirsizlik, kısmen farklı tedavi bileşenleri (intraperitoneal ilaç uygulaması ve hipertermi) için temel oluşturabilecek preklinik çalışmaların göreceli eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Ancak son birkaç yılda bu zorlu alandaki temel ve translasyonel araştırmaların nicelik ve niteliğinde istikrarlı bir artış görülmektedir. Bu yazıda, son preklinik araştırmalardaki gelişmelere dair bir genel bakış sunuyorum (**Şekil 1**).



Şekil 1. Peritoneal metastazlar ve intraperitoneal ilaç uygulaması alanındaki preklinik araştırma konularına genel bakış.

Sol: dokunun biyofiziksel özellikleri (üstte), sayısal modeller (ortada) ve hipertermi planlama sistemleri (altta) örnekleriyle fizyoloji ve fizik temelli yaklaşımlar. Orta: farmakokinetik-farmakodinamik modeller (üstte), hidrojeller ve nanopartiküller gibi uzun süreli uygulama sistemleri (ortada) ve aerosol ilaç uygulamasını (altta) içeren farmakokinetikler ve yeni ilaç uygulama platformlarını araştıran çalışmalar. **Sağ:** peritoneal metastazların ve peritoneal kavitenin immün yapısını içeren biyolojik çalışmalar (üstte), sferoid ve organoidleri içeren 3 boyutlu model sistemlerinin kullanımı ve tek hücreli RNA dizilimi gibi -omik tabanlı yaklaşımlar.

Biyolojik Çalışmalar

Peritoneal Metastazların 3 Boyutlu in Vitro Model Sistemlerinin Kullanımı

Hayvan modelleriyle karşılaştırıldığında, 3 boyutlu in vitro yapıların kullanımı, deneyin veriminin yüksek olması olasılığı, maliyetin düşmesi ve hayvanların acı çekmesinden kaçınma gibi çeşitli avantajlar sunar. Kaynağa, karmaşıklığa ve maliyete bağlı olarak 3 boyutlu birkaç model sistemi öne çıkabilir (**Tablo 1**).

Birçok yazar kolorektal PM'nin moleküler yapısını aydınlatmak için hasta kaynaklı organoidleri (PDO'lar) kullanmışlardır. Organoidler, Nature Methods tarafından 2017 yılında 'Yılın Yöntemi' olarak belirlenmiştir

ve genetik ekspresyon profilini, hastalar arası varyasyonu ve kaynak dokunun epitelyal hücre tiplerini özetleyen ve cerrahi biyopsilerden in vitro olarak yetiştirilen üç boyutlu kültürleri temsil etmektedir⁽³⁾. Ubink ve arkadaşları, kolorektal PM'nin kemoresistivitesini test etmek için PDO'ları kullanmış ve oksaliplatin ve daha az ölçüde mitomisin C'ye karşı rezistans bulmuşlardır⁽⁴⁾. Aynı yazarlar, PM ve eşleştirilmiş primer kolorektal kanserlerin PDO'larına dayanarak, her ikisinin çoğunluğunun, yüksek stromal fibroblast içeriği, kötü prognoz ve tedavi rezistansı ile karakterize edilen Konsensüs Moleküler Subtip 4'e (CMS4) ait olduğunu bulmuşlardır⁽⁵⁾. Son zamanlarda kolorektal PM'de CMS4 tipinin üç subtipi ayrılabilirliği gösterilmiştir: A (mutasyonlu RAS), B (müsinöz) ve C (inflame)⁽⁶⁾.

Tablo 1. Peritoneal metastazlar ve intraperitoneal ilaç uygulaması incelemesinde kullanılan 3 boyutlu model sistemlerine genel bakış.

Model sistemi	Avantajlar	Dezavantajlar
Hasta kaynaklı sferoidler	Asitten izolasyonu kolay	Karmaşık değil Her zaman iyi büyütmez
Organotipik 3 boyutlu kültürler (örn. omental, asit)	Elde edilmesi kolay	TME yok
Hasta kaynaklı organoidler	Tümörleri histolojik ve genetik olarak özetlemek Tümör heterojenliğini korur	Pahalı, zaman alıcı TME'yi tam olarak özetlemez (CAF, immün hücreler, kan damarları)
Hasta kaynaklı tümör fragmanları veya eksplantları	Doğal immün kompartmanın korunmasına imkân sağlar	İlaç difüzyonu sınırlı olabilir Kısa gözlem penceresi (72 saat)
Yapay iskeleler	Farklı hücre tipleriyle ekilebilir Vasküler ağ geliştirilebilir	Teknik olarak karmaşık

İmmün terapi çağında, organoidlerde immün sistem bileşenlerinin bulunmaması dezavantajdır. Bununla birlikte, immün kontrol noktası inhibitörlerinin aktivitesinin taranmasına olanak sağlamak amacıyla bu bileşenler eklenebilir. Örnek olarak Forsythe ve arkadaşları, hastanın lökositlerinden, dalağından veya lenf nodlarından elde edilen immün hücreleri ekleyerek apendiks kanserinden immünitesi güçlendirilmiş PDO'lar elde ettiler⁽⁷⁾. Bu PDO'ların pembrolizumab ve nivolumab'la tedavi yanıtlarını gözlemlediler.

Organoidlerle karşılaştırıldığında, hastadan elde edilen tümör eksplantları (PDE'ler) veya fragmanlar, taze cerrahi numunelerin dilimlenmesine dayanır ve ucuz olma ve tümörün doku mimarisini koruyabilme gibi avantajlar sunar⁽⁸⁾. Birçok yazar peritoneal me-

tastazlara dair mekanik ve ilaç duyarlılığı çalışmaları için PDE'leri kullanmışlardır. Ng ve arkadaşları, E-cadherin aracılı implantasyonu ve human gastrik kanser hücrelerinin invazyonunu incelemek için peritoneal eksplantları kullandılar⁽⁹⁾. Weitz ve arkadaşları rezeke edilmiş müsinöz karsinomatozis periton örneklerinden elde edilen dilimlerin immün yapısını incelendiler⁽¹⁰⁾. Dilim kültürlerinin canlı kaldığını ve 7 gün boyunca epitel hücreleri, immün hücreler ve fibroblastlardan oluşan bileşimlerini koruduğunu ve bu sayede immünomodülatör tedavilerin test edilmesine olanak sağladığını buldular.

Üç boyutlu yapıların ve küçük sıvı kanallarının birleşimi 'çip üzerindeki organlar' sonucunu doğurur. Bu mikroakışkan çipler, oksijen, besin maddeleri veya terapötik bileşiklerden oluşan çok küçük sıvı akışlarını taşıyan mikro boyutlu kanalları kullanır⁽¹¹⁾. Birçok yazar peritoneal metastazların biyolojisini incelemek için mikroakışkan modelleri kullanmıştır. İbrahim ve arkadaşları, human endotel hücreleri, mezotel hücreleri ve çeşitli yumurtalık kanseri hücre dizilerini kullanarak omental PM'nin vaskülarize in vitro modellerini oluşturdular⁽¹²⁾. Tümör büyümesinin kritik hücre yoğunluğu gerektirdiğini, adipositerin ise 3 boyutlu yapılarda mikrovasküler ağ oluşumunu güçlü şekilde etkilediğini bulmuşlardır. Diğer yazarlar, mide kanseri hastalarından alınan asit örneklerinde kanser hücrelerini kanser olmayan hücrelerden yüksek hassasiyetle ayırmak için mikroakışkan çipler kullanmışlardır⁽¹³⁾.

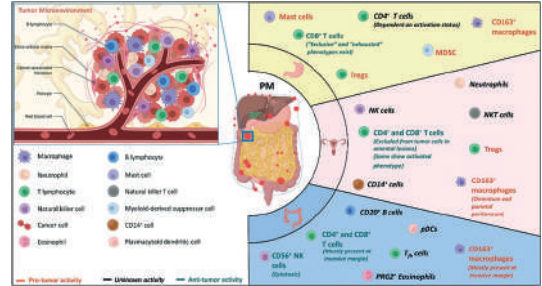
Peritoneal Metastazların Genetik Arka Planı, Moleküler Yapısı ve İmmün Yapısı Üzerine Çalışmalar

Günümüzde, peritoneal metastaz oluşumunun belirli bir dizi genetik veya epigenetik değişiklikten mi kaynaklandığı ve bu hücrelerin primer tümör içindeki ayrı klonlardan mı kaynaklandığı açıklık kazanmamıştır. Kolorektal kanserde BRAF mutasyonunun yüksek PM riskini öngördüğü görülmektedir⁽¹⁴⁾. Bununla birlikte, eşleştirilmiş örneklerin genetik analizine dayanan geniş ölçekli detaylı filogenetik çalışmalar henüz mevcut değildir.

Kolorektal kanserde, transkripsiyon profillerine göre dört farklı konsensüs moleküler subtip (CMS) tanımlanabilir. TGF- β aktivasyonu, aşırı fibroblast aktivasyonu ve stromal birikim ile zayıf tedavi yanıtı ve sonuç ile karakterize edilen mezenkimal CMS4 subtipinde peritoneal metastazların artış gösterdiği gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Lenos ve arkadaşları yakın zamanda kolorektal PM'nin CMS4 subtipinde üç subgrup daha tanımladılar: CMS4.PM-A (mutasyona uğramış RAS), CMS4.PM-B (mü-

sinöz fenotip) ve CMS4.PM-C (yüksek immün infiltrasyon)⁽⁶⁾.

Peritoneal metastazların immün yapısının detaylı olarak aydınlatılması gerekmektedir. Ortaya çıkan bilgiler, PM'nin immün mikroortamının oldukça heterojen olduğunu ve bileşiminin ve fonksiyonel aktivitesinin tümör tipine ve aynı hastada anatomik lokalizasyona göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (**Şekil 2**)⁽¹⁶⁾. Peritoneal metastazlarda, peritoneal immün mikroortamın çoğunluğu, immünsupresif fenotipler (ör. düzenleyici T hücreleri, tükenmiş T hücreleri, tümörle ilişkili makrofajlar ve MDSC'ler) sergiler ve dolayısıyla kanser büyümesini destekler. Uyumsuzluk tamiri eksik kolorektal kanserli hastalarda PM ve asit oluşumu genellikle immün kontrol noktası inhibitörlerine rezistansla ilişkilidir. Humanize fare modellerinde hasta kaynaklı organoidlerin kullanıldığı son çalışmalar, asit sıvısında yüksek düzeyde bulunan immünsupresif sitokinlerin, immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı gözlemlenen periton metastazları rezistansının altını çizebileceğini öne sürmektedir⁽¹⁷⁾.



Şekil 2. Mide, over ve kolorektal kansere ait periton metastazlarında immün sistem bileşenlerinin özeti ve tümör aktivitesindeki rolleri.

İntraperitoneal ilaç uygulaması çalışmaları

Farmakokinetik ve Farmakodinamik

İntrakaviter ilaç uygulamasının avantajlarından biri, sınırlı sistemik yan etkilerle birlikte yüksek lokal ilaç dozu ve konsantrasyonuna ulaşma imkanındır. Bu avantaj, peritoneal ve sistemik kompartmanlar arasındaki klerens hızı farkıyla açıklanmaktadır: ilaç, sistemik kompartmandan çok daha hızlı temizlenir ve bu durum sistemik ilaç konsantrasyonunu düşük tutar. Mezotelyal tabaka, submezotelyal matriksi ve kapiller duvarlardan oluşan difüzyon bariyerinin varlığı nedeniyle peritoneal kaviteden sistemik kompartmana ilaç transportu daha yavaştır. Farmakokinetik avantaj genellikle peritoneal kavitedeki konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alanın (AUC) sistemik kompartmana oranı olarak ifade edilir.

Bu oran, ilacın kimyasal ve farmakokinetik özelliklerine, sıcaklık ve basınç gibi fiziksel değişkenlere ve periton-plazma bariyerinin difüzyonuna bağlı olarak yaklaşık 2 ile 1500 arasında değişmektedir⁽¹⁸⁾.

Çok sayıda çalışmada intraperitoneal ilaç uygulamasının farmakokinetiği araştırılmıştır. Dolayısıyla, farmakokinetik-farmakodinamik (PKPD) modeller, ilaç konsantrasyonlarını bu ilaçların etkileriyle (toksikite veya antikanser aktivite) ilişkilendirmektedir. Örneğin Xie ve arkadaşları, HİPEK sonrası sisplatinin renal toksisitesini öngörmek amacıyla doğrusal olmayan bir karma etki modeli kullandılar⁽¹⁹⁾. Valenzuela ve arkadaşları oksaliplatin ile birlikte HİPEK kullanımı sonrası nötropeni riskini tanımlamak için farklı bir PKPD modeli kullandılar⁽²⁰⁾.

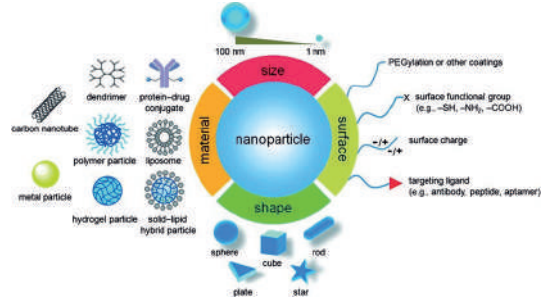
İntraperitoneal uygulama sonrası ilaç penetrasyonunun sınırlı olduğu bilindiğinden, birçok çalışmada sağlıklı doku ve peritoneal dokudaki kemoterapi konsantrasyonları ölçülmüştür. Analitik teknik seçimi, çalışma yapılan bileşiğin özelliklerine bağlıdır: doksorubisin gibi otofloresans gösteren ilaçlar, konfokal floresan mikroskopu kullanılarak görüntülenebilir, ancak diğer ilaçlar, kütle spektroskopisi veya matris destekli lazer dezorpsiyon iyonizasyon (MALDI) görüntülemesiyle kombine edilen lazer ablasyonu gibi daha karmaşık yaklaşımlar gerektirir^(21, 22). Bu yöntemler ilgilenilen dokunun çıkarılmasını gerektirir. Alternatif olarak, HİPEK sonrası doku konsantrasyonlarını in vivo olarak ölçmek için ilgilenilen dokuya yerleştirilen mikrodiyaliz kateterleri kullanılmıştır⁽²³⁾.

İntraperitoneal Uygulama İçin Nano Boyutlu İlaçlar

Nanopartiküller (NP'ler, genellikle 1-100 nm boyutunda terapötik bileşikler olarak tanımlanırlar) intraperitoneal ilaç uygulaması açısından caziptirler. Bu partiküllerin büyük boyutları, küçük moleküllere kıyasla IP'de daha uzun süre tutulmalarını sağlar. Ayrıca, nanopartikül platformları; ilaç yükü, fizikokimyasal özellikler ve yüzey modifikasyonu açısından daha büyük oranda çok yönlülüğe sahiptirler (**Şekil 3**). Geliştirilen çok sayıda platformdan, biyomedikal uygulamalar için en yaygın şekilde kullanılanlar lipid bazlı ve polimer bazlı NP'lerdir.

Çok sayıda prelinik çalışmada, nano boyutlu bileşiklerin IP uygulaması değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara ilişkin ayrıntılı genel bakış bu makalenin kapsamı dışındadır ve okuyucu bu konuyla ilgili bazı yeni incelemelere yönlendirilmektedir⁽²⁵⁻²⁷⁾. İlginç bir şekilde, nano boyutlu terapötikler sistemik dolaşım yerine drenaj yapan lenfatik ağ yoluyla peritoneal kaviteden temizlenir⁽²⁸⁾. Bu veri, peritoneal kaviteyi ve intraperito-

neal organları direne eden lenf düğümlerini hedefleme fırsatı yaratarak, IP immün modülasyonu veya tedavisi olasılığını ortaya koyar. Hirano ve Hunt, 460 nm'den büyük lipozomal NP'lerin lenf düğümlerinde tutulduğunu, daha küçük olanların ise eferent lenfatiklere ve torasik kanala gittiğini gösterdi⁽²⁸⁾.



Şekil 3. Kanser tedavisinde ilaç uygulaması için taşıyıcı olarak araştırılan nanopartiküllerin çeşitliliğine biyofiziksel ve kimyasal özelliklerin çizimleriyle birlikte genel bakış. Sun ve arkadaşlarının izniyle çoğaltılmıştır⁽²⁴⁾.

Uzun Süreli Uygulama Platformları

İlacı uzun süreli ve kontrollü bir şekilde salan uzun süreli uygulama sistemleri kullanılarak IP antikanser tedavisinin etkinliği ve pratik ulaşılabilirliği artırılabilir. Prelinik modellerde implante edilebilir ve enjekte edilebilir depo sistemleri geliştirildi. Enjekte edilebilir depolar arasında hidrojel antikaner ve yapışma önleyici özellikleri birleştirebildikleri için en umut verici ajan olarak görünmektedir. Hidrojeller, fiziksel veya kovalent olarak çapraz bağlanan doğal, sentetik veya yarı sentetik polimerlerden oluşan yüksek oranda hidratlanmış ızgara ağlardır⁽²⁹⁾. İlaç uygulamasına yönelik olarak, uygulamayı kolaylaştırmak amacıyla hidrojel-ler genellikle fiziksel veya kimyasal tetikleyiciye yanıt olarak likit durumdan jel durumuna dönüşecek şekilde tasarlanmaktadır. En yaygın tetikleyiciler sıcaklık, pH ve oksijenasyondur.

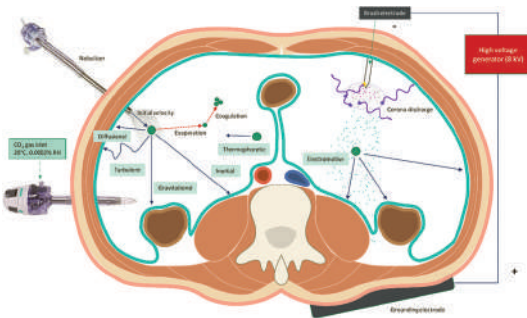
Wang ve arkadaşları yakın zamanda kolorektal PM'li fare modelinde oksaliplatin ve toll benzeri reseptör agonisti R848 ile yüklü termosensitif hidrojel uyguladılar⁽³⁰⁾. Oksaliplatin ve R848'in sinerjistik etki göstererek immün cevabı arttırdığını ve anlamlı antikanser aktiviteye yol açtığını bulmuşlardır. Braet ve arkadaşları yakın zamanda pH'a duyarlı hidrojel örneği olarak paklitaksel nanokristalleri yüklenmiş, pH'a duyarlı, aerosol haline getirilmiş bir jel uygulaması tanımlamışlardır⁽³¹⁾. Peritoneal ortamın CO2 kaynaklı asidifikasyonunun jelleşmeyi uyardığını ve yumurtalık kanserinden kaynaklanan PM'li sıçan ksenograft modelinde antikanser aktivite gösterdiğini buldular.

Uzun süreli IP ilaç uygulamasına yönelik diğer depo sistemleri örnekleri arasında nanotekstiller ve poli(lak-tid ko-glikolid) (PLGA)'dan oluşan biyolojik olarak parçalanabilir implant yer alır^(32,33).

Intraperitoneal Aerosol İlaç Uygulaması

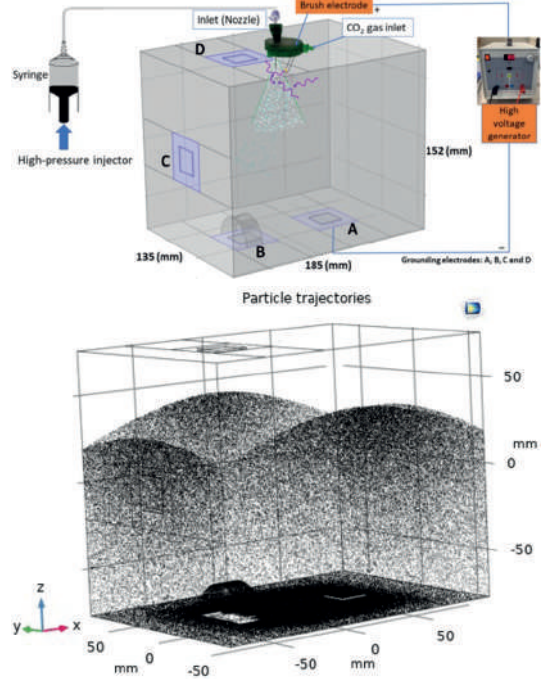
CO₂ pnömoperitoneumunu aerosol haline getirilmiş ilaçların verilmesiyle birleştirme kavramı ilk olarak 2012'de Marc Reymond tarafından önerilmiştir⁽³⁴⁾. O günden bu güne, çok sayıda çalışma ilerlemiş PM'li hastalarda ümit verici sonuçlar bildirmiştir ancak randomize karşılaştırmalı araştırmalardan elde edilen sonuçlar henüz mevcut değildir⁽³⁵⁾. Ayrıca, Marc Reymond IP aerosol ilaç uygulaması (IPADD) ile birlikte elektrostatik presipitasyonu (EP) tanımlamıştır⁽³⁶⁾. Alesi Surgical Ltd tarafından geliştirilen teknoloji, laparoskopik ortamdan cerrahi dumanın temizlenmesi için geliştirilmiştir ve intraperitoneal elektrot ve hasta topraklaması plakasının kullanıldığı yüksek voltaj (7-9 kV), düşük akım yoğunluğu ($>10 \mu A$) elektrik alanını içerir. Yüksek voltaj alanı, aerosol damlacıklarının iyonlaşmasına neden olur ve bu damlacıklar daha sonra elektrik alanı tarafından hızlandırılır. Preklinik çalışmalar EP ile IPADD kombinasyonunun, aerosolün uzaysal dağılımını iyileştirdiğini ve doku penetrasyonunu artırdığını göstermiştir⁽³⁷⁾.

İntraperitoneal ilaç uygulaması yeni bir araştırma alanıdır ve pulmoner aerosol tıbbıyla karşılaştırıldığında temel mekanizmalar henüz keşfedilmeye başlanmıştır. İlgili konulardan biri de aerosolün periton kavitesindeki davranışdır (Şekil 4).



Şekil 4. İntraperitoneal aerosol ilaç uygulaması ile ilgili kuvvetlere ve mekanizmalara genel bakış. Yüksek basınçlı bir nebulizatör, aerosol damlacıklarına, nebulizör yönünde hareketi yönlendiren başlangıç kinetik enerjisi sağlar (eylemsizlik kuvveti). Ayrıca, damlacıklar yerçekimi kuvvetine ve elektrostatik presipitasyon uygulandığında elektrik kuvvetine maruz kalırlar. Diğer ilgili mekanizmalar türbülans, difüzyon ve abdominal organlar ile CO₂ dolu periton kavitesi arasındaki sıcaklık farkından kaynaklanan termoforetik kuvvettir.

IPADD'yi incelemek için kullanılan preklinik modeller in vitro kurulumlar, sayısal modeller ve hayvan modellerini içermektedir^(38,39). İn vitro modeller, periton kavitesini temsil eden basit kutu modellerini (Şekil 5) ve aerosol haline getirilmiş ilaç penetrasyonunu incelemek için içinde peritoneal döşeme bulunan invert sıgır mesanelerini kullanan invert sıgır mesanesi modelini içerir⁽⁴⁰⁾.



Şekil 5. Elektrostatik presipitasyonun aerosol damlacık dağılımı üzerindeki etkilerini incelemek için oluşturulan basitleştirilmiş peritoneal kavite modeli (sol). Sağdaki şekil, sayısal sıvı dinamikleri (CFD) yazılımı kullanılarak simüle edilmiş damlacık dağılımını göstermektedir.

Tümör Fizyolojisi ve Tedavi Fiziği Çalışmaları

Tümör Dokusunun Transportuna İlişkin Çalışmalar

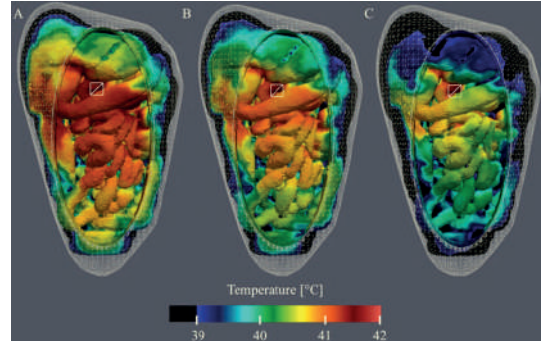
IP ilaç uygulamasının en büyük sınırlamalarından biri, tümör dokusuna sınırlı nüfuz etmesidir. Bu durum, interstisyel sıvı basıncının (IFP) yüksek, matris sertliğinin fazla ve tümör dokusunun hidrolik iletkenliğinin çok düşük olması ile açıklanmaktadır^(41,42). Sonuç olarak, peritoneal metastazların biyomekaniğinin aydınlatılmasına ve IP uygulamasından sonra ilaç penetrasyonunu tahmin eden sayısal modellerin geliştirilmesine büyük ilgi vardır^(43,44).

HİPEK Uygulaması Çalışmaları

Hipertermik intraperitoneal kemoperfüzyon (HİPEK) sırasında sıcaklık dağılımı ideal olarak peritone-

al kavite boyunca homojen olmalıdır. Ayrıca sıcaklık 41°C civarında nispeten dar bir aralıkta tutulmalıdır: düşük sıcaklıklar kemoterapinin sitotoksitesinde termal artışa neden olmazken >43°C sıcaklıkların sağlıklı dokuda termal hasara neden olduğu bilinmektedir⁽⁴⁵⁾. Ancak klinik uygulamada peritoneal kavitenin karmaşık anatomisi, soğutucunun varlığı ile giriş ve çıkış kateterlerinin sayısındaki pratik sınırlama nedeniyle homojen bir sıcaklık dağılımı elde etmek zordur.

Löke ve arkadaşları, kateter konumu ve sayısı, akış hızı ve giriş sıcaklığı gibi farklı tedavi parametrelerinin peritoneal kavitedeki sıcaklık dağılımı üzerindeki etkisini incelemeye olanak tanıyan HİPEK tedavi planlama yazılımını geliştirdiler. (Şekil 6)⁽⁴⁶⁾



Şekil 6. HİPEK sırasında simüle edilmiş termal dağılımlar ve akış hızındaki değişikliklerin etkisi. Beyaz kareler giriş kateterinin yerini gösterir. Akış hızının 800 mL/dak (B) ve 600 mL/dak'ya (C) düşürülmesi, özellikle uzak bölgelerde düşük sıcaklıklara neden olur. Löke ve arkadaşlarının izniyle yeniden basılmıştır⁽⁴⁷⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Turner KM, Morris MC, Sohal D, Sussman JJ, Wilson GC, Ahmad SA, Patel SH. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases: A Summary of Key Clinical Trials. *J Clin Med* 2022; 11 (12).
- (2) Arjona-Sánchez A, Espinosa-Redondo E, Gutiérrez-Calvo A, Segura-Sampedro JJ, Pérez-Viejo E, Concepción-Martín V, Sánchez-García S, García-Fadrique A, Prieto-Nieto I, Barrios-Sanchez P, Torres-Melero J, Ramírez Faraco M, Prada-Villaverde A, Carrasco-Campos J, Artiles-Armas M, Villarejo-Campos P, Ortega-Pérez G, Boldo-Roda E, Sánchez-Hidalgo JM, Casado-Adam A, Rodríguez-Ortiz L, Aranda E, Cano-Osuna MT, Díaz-López C, Romero-Ruiz A, Briceño-Delgado J, Rufián-Peña S. Efficacy and Safety of Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Locally Advanced Colon Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2023; 158 (7): 683-691.
- (3) Flood M, Narasimhan V, Wilson K, Lim WM, Ramsay R, Michael M, Heriot A. Organoids as a Robust Preclinical Model for Precision Medicine in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2022; 29 (1): 47-59.
- (4) Ubink I, Bolhaqueiro ACF, Elias SG, Raats DAE, Constantinides A, Peters NA, Wassenaar ECE, de Hingh I, Rovers KP, van Grevenstein WMU, Laclé MM, Kops G, Borel Rinkes IHM, Kranenburg O. Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2019; 106 (10): 1404-1414.
- (5) Laoukili J, Constantinides A, Wassenaar ECE, Elias SG, Raats DAE, van Schelven SJ, van Wettum J, Volckmann R, Koster J, Huitema ADR, Nienhuijs SW, de Hingh I, Wiezer RJ, van Grevenstein HMU, Rinkes I, Boerma D, Kranenburg O. Peritoneal metastases from colorectal cancer belong to Consensus Molecular Subtype 4 and are sensitised to oxaliplatin by inhibiting reducing capacity. *Br J Cancer* 2022; 126 (12): 1824-1833.
- (6) Lenos KJ, Bach S, Ferreira Moreno L, Ten Hoor S, Sluiter NR, Bootsma S, Vieira Braga FA, Nijman LE, van den Bosch T, Miedema DM, van Dijk E, Ylstra B, Kulicke R, Davis FP, Stransky N, Smolen GA, Coebergh van den Braak RRRJ, JNM IJ, Martens JWM, Hallam S, Beggs AD, Kops G, Lansu N, Bastiaenen VP, Klaver CEL, Lecca MC, El Makrini K, Elbers CC, Dings MPG, van Noesel CJM, Kranenburg O, Medema JP, Koster J, Koens L, Punt CJA, Tanis PJ, de Hingh IH, Bijlsma MF, Tuynman JB, Vermeulen L. Molecular characterization of colorectal cancer related peritoneal metastatic disease. *Nat Commun* 2022; 13 (1): 4443.
- (7) Forsythe SD, Erali RA, Sasikumar S, Laney P, Shelkey E, D'Agostino R, Jr., Miller LD, Shen P, Levine EA, Soker S, Votanopoulos KI. Organoid Platform in Preclinical Investigation of Person-

- alized Immunotherapy Efficacy in Appendiceal Cancer: Feasibility Study. *Clin Cancer Res* 2021; 27 (18): 5141-5150.
- (8) Powley IR, Patel M, Miles G, Pringle H, Howells L, Thomas A, Kettleborough C, Bryans J, Hammonds T, MacFarlane M, Pritchard C. Patient-derived explants (PDEs) as a powerful preclinical platform for anti-cancer drug and biomarker discovery. *Br J Cancer* 2020; 122 (6): 735-744.
 - (9) Ng D, Ali A, Lee K, Eymael D, Abe K, Luu S, Kazanian K, Lu YQ, Brar S, Conner J, Magalhaes M, Swallow CJ. Investigating the mechanisms of peritoneal metastasis in gastric adenocarcinoma using a novel ex vivo peritoneal explant model. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 11499.
 - (10) Weitz J, Hurtado de Mendoza T, Tiriach H, Lee J, Sun S, Garg B, Patel J, Li K, Baumgartner J, Kelly KJ, Veerapong J, Hosseini M, Chen Y, Lowy AM. An Ex Vivo Organotypic Culture Platform for Functional Interrogation of Human Appendiceal Cancer Reveals a Prominent and Heterogenous Immunological Landscape. *Clin Cancer Res* 2022; 28 (21): 4793-4806.
 - (11) van Rijt A, Stefanek E, Valente K. Preclinical Testing Techniques: Paving the Way for New Oncology Screening Approaches. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (18).
 - (12) Ibrahim LI, Hajal C, Offeddu GS, Gillrie MR, Kamm RD. Omentum-on-a-chip: A multicellular, vascularized microfluidic model of the human peritoneum for the study of ovarian cancer metastases. *Biomaterials* 2022; 288: 121728.
 - (13) Zhao J, Han Z, Xu C, Li L, Pei H, Song Y, Wang Z, Tang B. Separation and single-cell analysis for free gastric cancer cells in ascites and peritoneal lavages based on microfluidic chips. *EBio-Medicine* 2023; 90: 104522.
 - (14) Heuvelings DJI, Wintjens A, Luyten J, Wilmink G, Moonen L, Speel EM, de Hingh I, Bouvy ND, Peeters A. DNA and RNA Alterations Associated with Colorectal Peritoneal Metastases: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (2).
 - (15) Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, Marisa L, Roepman P, Nyamundanda G, Angelino P, Bot BM, Morris JS, Simon IM, Gerster S, Fessler E, De Sousa EMF, Missiaglia E, Ramay H, Barras D, Homicsko K, Maru D, Manyam GC, Broom B, Boige V, Perez-Villamil B, Laderas T, Salazar R, Gray JW, Hanahan D, Tabernero J, Bernards R, Friend SH, Laurent-Puig P, Medema JP, Sadanandam A, Wessels L, Delorenzi M, Kopetz S, Vermeulen L, Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21 (11): 1350-1356.
 - (16) Demuytere J, Ernst S, van Ovost J, Cosyns S, Ceelen W. The tumor immune microenvironment in peritoneal carcinomatosis. *Int Rev Cell Mol Biol* 2022; 371: 63-95.
 - (17) Küçükköse E, Heesters BA, Villaudy J, Verheem A, Cercel M, van Hal S, Boj SF, Borel Rinkes IHM, Punt CJA, Roodhart JML, Laoukili J, Koopman M, Spits H, Kranenburg O. Modeling resistance of colorectal peritoneal metastases to immune checkpoint blockade in humanized mice. *J Immunother Cancer* 2022; 10 (12).
 - (18) Vos LMC, Aronson SL, van Driel WJ, Huitema ADR, Schagen van Leeuwen JH, Lok CAR, Sonke GS. Translational and pharmacological principles of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022; 78: 86-102.
 - (19) Xie F, Van Bocxlaer J, Colin P, Carlier C, Van Kerschaver O, Weerts J, Denys H, Tummers P, Willaert W, Ceelen W, Vermeulen A. PKPD Modeling and Dosing Considerations in Advanced Ovarian Cancer Patients Treated with Cisplatin-Based Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Aaps j* 2020; 22 (5): 96.
 - (20) Valenzuela B, Nalda-Molina R, Bretcha-Boix P, Escudero-Ortiz V, Duart MJ, Carbonell V, Sureda M, Rebollo JP, Farré J, Brugarolas A, Pérez-Ruixo JJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin-induced neutropenia in subjects with peritoneal carcinomatosis. *Aaps j* 2011; 13 (1): 72-82.
 - (21) Larroque M, Mounicou S, Sgarbura O, Arnaud-guilhem C, Rebel L, Leaha C, Faye PA, Enjalbal C, Quénet F, Bouyssiére B, Carrere S. Study of oxaliplatin penetration into ovaries of patients treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal metastases of colorectal and appendiceal origin using mass spectrometry imaging. *Pleura Peritoneum* 2021; 6 (2): 67-74.

- (22) Carlier C, Laforce B, Van Malderen SJM, Gremontprez F, Tucoulou R, Villanova J, De Wever O, Vincze L, Vanhaecke F, Ceelen W. Nanoscopic tumor tissue distribution of platinum after intraperitoneal administration in a xenograft model of ovarian cancer. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 131: 256-262.
- (23) Petersen EK, Bue M, Harlev C, Jørgensen AR, Schmedes A, Hanberg P, Petersen LK, Stilling M. Abdominal tissue concentrations and penetration of carboplatin in a HIPEC procedure - assessment in a novel porcine model. *Pleura Peritoneum* 2022; 7 (3): 117-125.
- (24) Sun T, Zhang YS, Pang B, Hyun DC, Yang M, Xia Y. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2014; 53 (46): 12320-12364.
- (25) Breusa S, Zilio S, Catania G, Bakrin N, Kryza D, Lollo G. Localized chemotherapy approaches and advanced drug delivery strategies: a step forward in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Front Oncol* 2023; 13: 1125868.
- (26) Alavi S, Haeri A, Mahlooji I, Dadashzadeh S. Tuning the Physicochemical Characteristics of Particle-Based Carriers for Intraperitoneal Local Chemotherapy. *Pharm Res* 2020; 37 (6): 119.
- (27) Shariati M, Willaert W, Ceelen W, De Smedt SC, Remaut K. Aerosolization of Nanotherapeutics as a Newly Emerging Treatment Regimen for Peritoneal Carcinomatosis. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (7).
- (28) Sarfarazi A, Lee G, Mirjalili SA, Phillips ARJ, Windsor JA, Trevaskis NL. Therapeutic delivery to the peritoneal lymphatics: Current understanding, potential treatment benefits and future prospects. *Int J Pharm* 2019; 567: 118456.
- (29) Vigata M, Meinert C, Hutmacher DW, Bock N. Hydrogels as Drug Delivery Systems: A Review of Current Characterization and Evaluation Techniques. *Pharmaceutics* 2020; 12 (12).
- (30) Wang M, Hu D, Yang Y, Shi K, Li J, Liu Q, Li Y, Li R, Pan M, Mo D, Chen W, Li X, Qian Z. Enhanced Chemo-Immunotherapy Strategy Utilizing Injectable Thermosensitive Hydrogel for The Treatment of Diffuse Peritoneal Metastasis in Advanced Colorectal Cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2023; e2303819.
- (31) Braet H, Fransen PP, Mariën R, Lollo G, Ceelen W, Vervaet C, Balcaen L, Vanhaecke F, Vanhove C, van der Vegte S, Gasthuys E, Vermeulen A, Dankers PYW, De Smedt SC, Remaut K. CO (2)-Driven Nebulization of pH-Sensitive Supramolecular Polymers for Intraperitoneal Hydrogel Formation and the Treatment of Peritoneal Metastasis. *ACS Appl Mater Interfaces* 2023; 15 (42): 49022-49034.
- (32) Padmakumar S, Parayath NN, Nair SV, Menon D, Amiji MM. Enhanced anti-tumor efficacy and safety with metronomic intraperitoneal chemotherapy for metastatic ovarian cancer using biodegradable nanotextile implants. *J Control Release* 2019; 305: 29-40.
- (33) Li L, Li C, Zhou J. Effective sustained release of 5-FU-loaded PLGA implant for improving therapeutic index of 5-FU in colon tumor. *Int J Pharm* 2018; 550 (1-2): 380-387.
- (34) Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (11): 3504-3511.
- (35) Di Giorgio A, Macrì A, Ferracci F, Robella M, Visaloco M, De Manzoni G, Sammartino P, Sommariva A, Biacchi D, Roviello F, Pastorino R, Pires Marafon D, Rotolo S, Casella F, Vaira M. 10 Years of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (4).
- (36) Reymond M, Demtroeder C, Solass W, Winneken G, Tempfer C. Electrostatic precipitation Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (ePIPAC): first in-human application. *Pleura Peritoneum* 2016; 1 (2): 109-116.
- (37) Van de Sande L, Rahimi-Gorji M, Giordano S, Davoli E, Matteo C, Detlefsen S, D'Herde K, Braet H, Shariati M, Remaut K, Xie F, Debbaut C, Ghorbaniasl G, Cosyns S, Willaert W, Ceelen W. Electrostatic Intraperitoneal Aerosol Delivery of Nanoparticles: Proof of Concept and Preclinical Validation. *Adv Healthc Mater* 2020; 9 (16): e2000655.
- (38) Van de Sande L, Willaert W, Cosyns S, De Clercq K, Shariati M, Remaut K, Ceelen W. Establishment of a rat ovarian peritoneal metastasis model to study pressurized intraperitoneal aerosol

- chemotherapy (PIPAC). *BMC Cancer* 2019; 19 (1): 424.
- (39) Göhler D, Geldner A, Gritzki R, Lohse F, Große S, Sobilo J, Felsmann C, Buggisch JR, Le Pape A, Rudolph A, Stintz M, Giger-Pabst U. Development of a rat capnoperitoneum phantom to study drug aerosol deposition in the context of anticancer research on peritoneal carcinomatosis. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 21843.
- (40) Sautkin I, Solass W, Weinreich FJ, Königsrainer A, Schenk M, Thiel K, Reymond MA. A real-time ex vivo model (eIBUB) for optimizing intraperitoneal drug delivery as an alternative to living animal models. *Pleura Peritoneum* 2019; 4 (3): 20190017.
- (41) Kalli M, Poskus MD, Stylianopoulos T, Zervantonakis IK. Beyond matrix stiffness: targeting force-induced cancer drug resistance. *Trends Cancer* 2023; 9 (11): 937-954.
- (42) Salavati H, Debbaut C, Pullens P, Ceelen W. Interstitial fluid pressure as an emerging biomarker in solid tumors. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877 (5): 188792.
- (43) Steuperaert M, Debbaut C, Carlier C, De Wever O, Descamps B, Vanhove C, Ceelen W, Segers P. A 3D CFD model of the interstitial fluid pressure and drug distribution in heterogeneous tumor nodules during intraperitoneal chemotherapy. *Drug Deliv* 2019; 26 (1): 404-415.
- (44) Rezaeian M, Heidari H, Raahemifar K, Soltani M. Image-Based Modeling of Drug Delivery during Intraperitoneal Chemotherapy in a Heterogeneous Tumor Nodule. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (20).
- (45) Yarmolenko PS, Moon EJ, Landon C, Manzoor A, Hochman DW, Viglianti BL, Dewhirst MW. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. *Int J Hyperthermia* 2011; 27 (4): 320-343.
- (46) Löke DR, Kok HP, Helderma R, Bokan B, Franken NAP, Oei AL, Tuynman JB, Tanis PJ, Crezee J. Application of HIPEC simulations for optimizing treatment delivery strategies. *Int J Hyperthermia* 2023; 40 (1): 2218627.
- (47) Löke DR, Kok HP, Helderma R, Franken NAP, Oei AL, Tuynman JB, Zweije R, Sijbrands J, Tanis PJ, Crezee J. Validation of thermal dynamics during Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy simulations using a 3D-printed phantom. *Front Oncol* 2023; 13: 1102242.



PERITONEAL METASTASES AND INTRAPERITONEAL DRUG DELIVERY: CURRENT TRANSLATIONAL AND BASIC RESEARCH

Wim Ceelen, MD PhD⁽¹⁾

(1) Ghent University Hospital, Gastrointestinal Surgery, Ghent, Belgium

Abstract:

The therapeutic landscape in colorectal peritoneal metastasis is rapidly evolving. Specifically, the value of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in colorectal PM is a moving target. This article provides a non-exhaustive overview of recent preclinical research developments in the field of peritoneal metastases and intraperitoneal drug delivery. Main topics are physiology and physics-based approaches, with examples of tissue biophysical properties, computational models, and hyperthermia planning systems. In addition, studies investigating pharmacokinetics and novel drug delivery platforms, including pharmacokinetic-pharmacodynamic models, prolonged delivery systems such as hydrogels and nanoparticles, and aerosolized drug delivery were mentioned. Biological studies including immune contexture of peritoneal metastases and the peritoneal cavity, use of 3D model systems including spheroids and organoids, and -omics based approaches such as single cell RNA sequencing were overviewed.

Introduction

The therapeutic landscape in colorectal peritoneal metastasis is rapidly evolving. Specifically, the value of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in colorectal PM is a moving target. The addition of HIPEC with oxaliplatin has been shown to be inefficacious in several large randomized trials, both in the preventive setting and in the setting of established peritoneal metastases⁽¹⁾.

On the other hand, a recent randomized trial comparing surgery alone with surgery and HIPEC with Mitomycin C in patients with cT4 colon cancer showed that the addition of HIPEC reduced the 3-year local recurrence rate (97.6% versus 87.6% local recurrence free survival, $P=0.03$)⁽²⁾.

The persisting uncertainty on the benefit of HIPEC is due partly to the relative lack of preclinical studies that could serve as a groundwork for the different treatment components (intraperitoneal drug delivery and hyperthermia). However, the past few years have seen a steady increase in the quantity and quality of basic and translational research in this challenging field. Here, I provide a non-exhaustive overview of recent preclinical research developments (**Figure 1**).

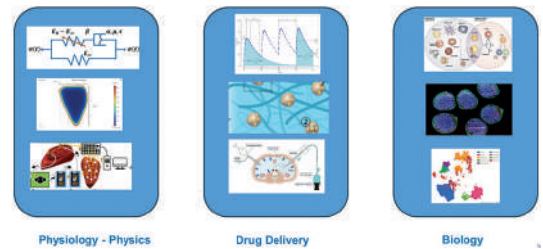


Figure 1. Overview of preclinical research topics in the field of peritoneal metastases and intraperitoneal drug delivery. Left: physiology and physics based approaches, with examples of tissue biophysical properties (top), computational models (middle), and hyperthermia planning systems (bottom). Middle: studies investigating pharmacokinetics and novel drug delivery platforms, including pharmacokinetic-pharmacodynamic models (top), prolonged delivery systems such as hydrogels and nanoparticles (middle), and aerosolized drug delivery (bottom). Right: biological studies including immune contexture of peritoneal metastases and the peritoneal cavity (top), use of 3D model systems including spheroids and organoids, and -omics based approaches such as single cell RNA sequencing.

Biological Studies

Use of 3D in Vitro Model Systems of
Peritoneal Metastases

Compared to animal models, the use of 3D in vitro constructs offers several advantages, including the possibility of high throughput experimentation, reduced cost, and avoidance of animal suffering. Depending on source, complexity, and cost, several 3D model systems can be distinguished (*Table 1*).

Table 1. Overview of 3D model systems in use for the study of peritoneal metastases and intraperitoneal drug delivery.

Model system	Advantages	Disadvantages
Patient derived spheroids	Easy to isolate from ascites	Lack complexity Do not always grow well
Organotypic 3D cultures (e.g. omental, ascites)	Easy to obtain	No TME
Patient derived organoids	Recapitulate tumors histologically and genetically Retains tumor heterogeneity	Costly, time consuming Do not fully recapitulate TME (CAF, immune cells, blood vessels)
Patient derived tumor fragments or explants	Allows to preserve native immune compartment	Drug diffusion may be limited Short observation window (72h)
Artificial scaffolds	Can be seeded with different cell types Vascular network can be grown	Technically complex

Several authors have used patient derived organoids (PDOs) to elucidate the molecular landscape of colorectal PM. Organoids were designated ‘Method of the Year’ in 2017 by Nature Methods, and represent three-dimensional cultures grown in vitro from surgical biopsies that recapitulate the genetic expression profile, inter-patient variation, and epithelial cell types of the originating tissue⁽³⁾. Ubink et al. used PDOs to test chemosensitivity of colorectal PM, and found resistance against oxaliplatin and, to a lesser extent, mitomycin C⁽⁴⁾. The same authors found, based on PDOs of PM and paired primary colorectal cancers, that the majority of both belonged to the Consensus Molecular Subtype 4 (CMS4), characterized by a high content of stromal fibroblasts, poor prognosis, and resistance to therapy⁽⁵⁾. Recently, it was shown that the CMS4 type in colorectal PM can be further subdivided into three subtypes: A (RAS mutated), B (mucinous), and C (inflamed)⁽⁶⁾.

In the era of immune therapy, the absence of components of the immune system in organoids is a disadvantage. However, these components can be added in order to allow screening for activity of immune checkpoint inhibitors. As an example, Forsythe and coworkers constructed immune enhanced PDOs from appendiceal cancer by adding immune cells derived from the patient’s leukocytes, spleen, or lymph nodes⁽⁷⁾. They observed treatment responses of these PDOs to pembrolizumab and nivolumab.

Compared to organoids, patient derived tumor explants (PDEs) or fragments are based on slicing fresh surgical samples and offer the advantages of being cheap and to be able to preserve the tumor’s tissue architecture⁽⁸⁾. Several authors have used PDEs for mechanistic and drug sensitivity studies of peritoneal metastases. Ng and colleagues used peritoneal explants to study E-cadherin mediated implantation and invasion of human gastric cancer cells⁽⁹⁾. Weitz et al. studied the immune contexture of slices obtained from resected mucinous carcinomatosis peritonei samples⁽¹⁰⁾. They found that slice cultures remained viable and maintained their composition of epithelial cells, immune cells, and fibroblasts over 7 days, allowing to test immunomodulatory therapies.

The combination of 3D constructs and small fluid channels results in ‘organs on a chip’. These microfluidic chips use micro-sized channels transporting minute fluid flows that can consist of oxygen, nutrients, or therapeutic compounds⁽¹¹⁾. Several authors have used microfluidic models to study the biology of peritoneal metastases. Ibrahim and coworkers constructed vascularized in vitro models of omental PM using human endothelial cells, mesothelial cells, and several ovarian cancer cell lines⁽¹²⁾. They found that tumor growth requires a critical cell density, while adipocytes strongly influenced microvascular network formation in these 3D constructs. Other authors have used microfluidic chips to separate cancer from non-cancer cells in ascites samples from patients with gastric cancer with high sensitivity⁽¹³⁾.

*Studies of the Genetic Background,
Molecular Landscape, and Immune
Contexture of Peritoneal Metastases*

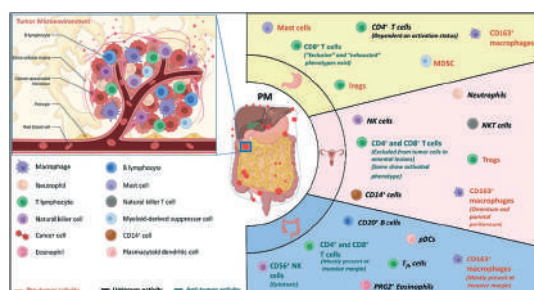
At present, it is unclear whether peritoneal metastasis formation is driven by a specific set of genetic or epigenetic alterations, and whether these cells originate from separate clones within the primary tumor. In colorectal cancer, BRAF mutation seems to predict a higher risk of PM⁽¹⁴⁾. However, large scale detailed phylogene-

The immune contexture of peritoneal metastases remains to be elucidated in detail. Emerging insights suggest that the immune microenvironment of PM is highly heterogeneous and its composition and functional activity differ according to tumor type and, within the same patient, according to anatomical location (**Figure 2**)⁽¹⁶⁾. In peritoneal metastases, a majority of the peritoneal immune microenvironment exhibits immunosuppressive phenotypes (e.g., regulatory T cells, exhausted T cells, tumor-associated macrophages and MDSCs) and thus support cancer growth. In patients with mismatch repair deficient colorectal cancer, PM and ascites formation are often associated with resistance to immune checkpoint inhibitors. Recent studies using patient derived organoids in humanized mouse models suggest that high levels of immunosuppressive cytokines in ascites fluid may underlie the observed resistance of peritoneal metastases to immune checkpoint inhibitors⁽¹⁷⁾.

Numerous studies have investigated the pharmacokinetics of intraperitoneal drug delivery. As an extension, pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) models relate drug concentrations to their effects (either toxicity or anticancer activity). As an example, Xie and coworkers used a non-linear mixed effects model to predict renal toxicity of cisplatin after HIPEC⁽¹⁹⁾. Valenzuela et al. used a different PKPD model to describe the risk of neutropenia after HIPEC with oxaliplatin⁽²⁰⁾.

Nanosized Drugs for Intraperitoneal Delivery

Nanoparticles (NPs, usually defined as therapeutic compounds with a size of 1-100 nm) are appealing for intraperitoneal drug delivery. Their large size leads to prolonged IP retention compared to small molecules. Also, nanoparticle platforms have a very high versatility in terms of drug cargo, physicochemical properties, and surface modification (**Figure 3**). From the large number of platforms that have been developed, lipid-based and polymer-based NPs are most commonly used for biomedical applications.



Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

One of the advantages of intracavitary drug delivery is the possibility of achieving a high local drug dose and concentration with limited systemic side effects.

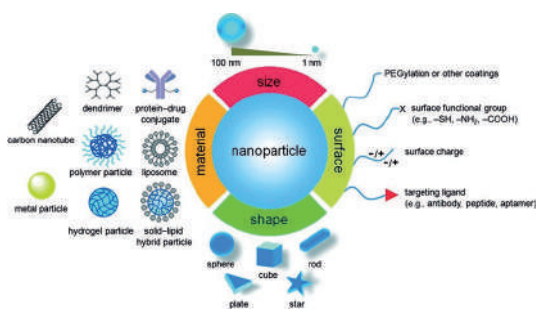


Figure 3. Overview of diversity of nanoparticles that have been explored as carriers for drug delivery in cancer therapy, together with illustrations of biophysical and chemical properties. Reproduced with permission from Sun et al.⁽²⁴⁾.

Numerous preclinical studies have evaluated IP delivery of nano-sized compounds. A detailed overview of these studies is beyond the scope of the current paper, and the reader is referred to some recent reviews on this topic⁽²⁵⁻²⁷⁾. Interestingly, nano-sized therapeutics are cleared from the peritoneal cavity via the draining lymphatic network rather than via the systemic circulation⁽²⁸⁾. This creates an opportunity to target the lymph nodes draining the peritoneal cavity and the intraperitoneal organs, opening the prospect of IP immune modulation or therapy. Hirano and Hunt showed that liposomal NPs larger than 460 nm are retained in lymph nodes, while smaller ones end up in the efferent lymphatics and thoracic duct⁽²⁸⁾.

Prolonged Delivery Platforms

The activity and practical achievability of IP anticancer therapy could be enhanced by using prolonged delivery systems, that release the drug in a protracted and controlled manner. Implantable as well as injectable depot systems were developed in preclinical models. From the injectable depots, hydrogels seem to be most promising, as they can combine anticancer with antiadhesive properties. Hydrogels are highly hydrated mesh networks formed from natural, synthetic, or semi-synthetic polymers, which are physically or covalently crosslinked⁽²⁹⁾. In order to facilitate application, hydrogels for drug delivery are usually engineered such that they convert from a sol state to a gel state as a response to a physical or chemical trigger. The most common triggers are temperature, pH, and oxygenation.

Wang and coworkers recently applied a thermosensitive hydrogel loaded with oxaliplatin and the toll like receptor agonist R848 in a mouse model of colorectal PM⁽³⁰⁾. They found that oxaliplatin and R848 acted synergistically, enhancing the immune response and re-

sulting in significant anticancer activity. As an example of a pH sensitive hydrogel, Braet et al. recently described aerosolized delivery of a pH sensitive gel loaded with paclitaxel nanocrystals⁽³¹⁾. They found that the CO₂ driven acidification of the peritoneal environment stimulated gelation, and exerted anticancer activity in a rat xenograft model of PM from ovarian cancer.

Other examples of depot systems for prolonged IP drug delivery include nanotextiles and biodegradable implant composed of poly(lactide co-glycolide) (PLGA)^(32, 33).

Intraperitoneal Aerosolized Drug Delivery

The concept of combining a CO₂ pneumoperitoneum with delivery of aerosolized drugs was first proposed by Marc Reymond in 2012⁽³⁴⁾. Since then, numerous studies have reported promising results in patients with advanced PM, but results from randomized comparative trials are not yet available⁽³⁵⁾. Also, Marc Reymond introduced electrostatic precipitation (EP) combined with IP aerosolized drug delivery (IPADD)⁽³⁶⁾. The technology, developed by Alesi Surgical Ltd, was developed for clearing surgical smoke from the laparoscopic environment, and involves a high voltage (7-9 kV), low current intensity (>10 μ A) electrical field using an intraperitoneal electrode and a patient grounding plate. The high voltage field causes ionization of the aerosol droplets, which are then accelerated by the electrical field. Preclinical studies have shown that combining EP with IPADD improves spatial distribution of the aerosol, and enhances tissue penetration⁽³⁷⁾.

Intraperitoneal drug delivery is a novel field of research, and compared with pulmonary aerosol medicine, the basic mechanisms are just beginning to be explored. One of the relevant topics is the behavior of the aerosol in the peritoneal cavity (**Figure 4**).

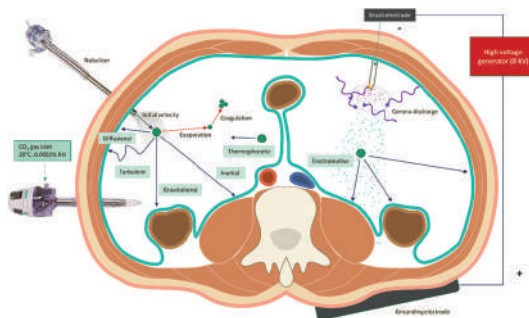


Figure 4. Overview of the relevant forces and mechanisms during intraperitoneal aerosolized drug delivery. A high pressure nebulizer provides the aerosol droplets with an initial kinetic energy, which drives motion in the direction of the nebulizer (inertial force). In addition, droplets undergo the force of gra-

ity and, when electrostatic precipitation is applied, an electrical force. Other relevant mechanisms are turbulence, diffusion, and a thermophoretic force, caused by the temperature difference between the abdominal organs and the CO₂ filled peritoneal cavity.

Preclinical models used to study IPADD include in vitro setups, computational models, and animal models^(38, 39). In vitro models include simple box models (**Figure 5**) representing the peritoneal cavity, and the inverted bovine urinary bladder model, which uses inverted bovine bladders, which have the peritoneal lining on the inside, to study aerosolized drug penetration⁽⁴⁰⁾.

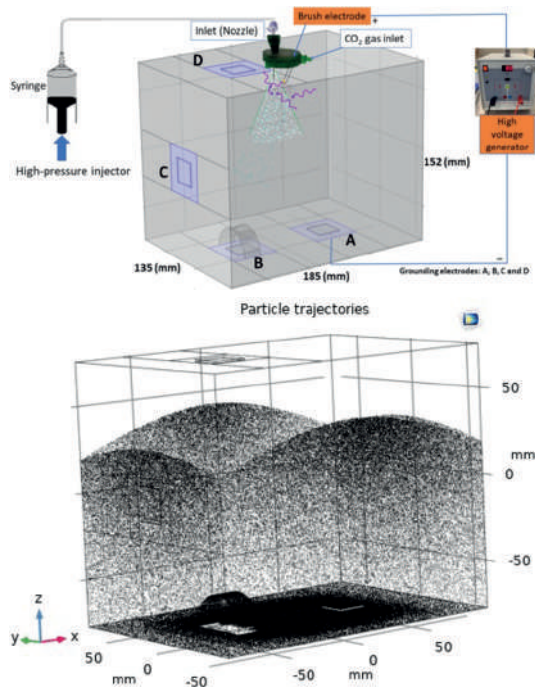


Figure 5. Simplified model of the peritoneal cavity to study the effects of electrostatic precipitation on aerosol droplet distribution (*left*). The figure on the right shows the simulated droplet distribution using computational fluid dynamics (CFD) software.

Studies on Tumor Physiology and Treatment Physics

Studies on Tumor Tissue Transport

One of the major limitations of IP drug delivery is the limited penetration in tumor tissue. This is explained

by the elevated interstitial fluid pressure (IFP), high matrix stiffness, and very low hydraulic conductivity of tumor tissue^(41, 42). Consequently, there is considerable interest in the elucidation of the biomechanics of peritoneal metastases, and in the development of computational models that predict drug penetration after IP delivery^(43, 44).

Studies on HIPEC Delivery

During hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC), the temperature distribution should ideally be homogeneous throughout the peritoneal cavity. Also, temperature should be kept at a relatively narrow range around 41°C: lower temperatures will not cause thermal enhancement of chemotherapy cytotoxicity, while temperatures >43°C are known to cause thermal damage to healthy tissue⁽⁴⁵⁾. In clinical practice, however, a homogenous temperature distribution is difficult to obtain due to the complex anatomy the peritoneal cavity, the presence of a heat sink, and the practical limitation in the number of inflow and outflow catheters.

Löke and coworkers have developed HIPEC treatment planning software that allows to examine the effect of different treatment parameters such as catheter position and number, flow rate, and inflow temperature on temperature distribution in the peritoneal cavity (**Figure 6**)⁽⁴⁶⁾.

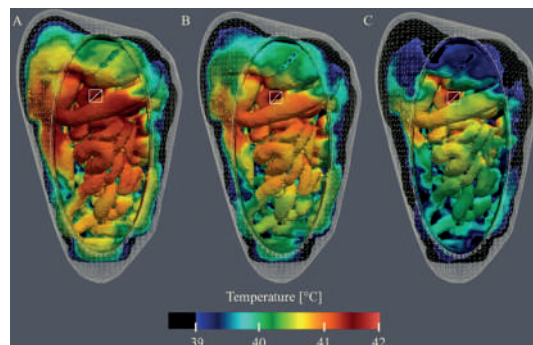


Figure 6. Simulated thermal distributions and the effect of changes in flow rate during HIPEC. White squares denote the location of the inflow catheter. Reducing the flow rate to 800 mL/min (**B**) and 600 mL/min (**C**) results in lower temperatures, most notably in distant regions. Reprinted with permission from Löke et al⁽⁴⁷⁾.

REFERENCES

- (1) Turner KM, Morris MC, Sohal D, Sussman JJ, Wilson GC, Ahmad SA, Patel SH. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases: A Summary of Key Clinical Trials. *J Clin Med* 2022; 11 (12).
- (2) Arjona-Sánchez A, Espinosa-Redondo E, Gutiérrez-Calvo A, Segura-Sampedro JJ, Pérez-Viejo E, Concepción-Martín V, Sánchez-García S, García-Fadrique A, Prieto-Nieto I, Barrios-Sanchez P, Torres-Melero J, Ramírez Faraco M, Prada-Villaverde A, Carrasco-Campos J, Artiles-Armas M, Villarejo-Campos P, Ortega-Pérez G, Boldo-Roda E, Sánchez-Hidalgo JM, Casado-Adam A, Rodríguez-Ortiz L, Aranda E, Cano-Osuna MT, Díaz-López C, Romero-Ruiz A, Briceño-Delgado J, Rufián-Peña S. Efficacy and Safety of Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Locally Advanced Colon Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2023; 158 (7): 683-691.
- (3) Flood M, Narasimhan V, Wilson K, Lim WM, Ramsay R, Michael M, Heriot A. Organoids as a Robust Preclinical Model for Precision Medicine in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2022; 29 (1): 47-59.
- (4) Ubink I, Bolhaqueiro ACF, Elias SG, Raats DAE, Constantinides A, Peters NA, Wassenaar ECE, de Hingh I, Rovers KP, van Grevenstein WMU, Laclé MM, Kops G, Borel Rinkes IHM, Kranenburg O. Organoids from colorectal peritoneal metastases as a platform for improving hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2019; 106 (10): 1404-1414.
- (5) Laoukili J, Constantinides A, Wassenaar ECE, Elias SG, Raats DAE, van Schelven SJ, van Wettum J, Volckmann R, Koster J, Huitema ADR, Nienhuijs SW, de Hingh I, Wiezer RJ, van Grevenstein HMU, Rinkes I, Boerma D, Kranenburg O. Peritoneal metastases from colorectal cancer belong to Consensus Molecular Subtype 4 and are sensitised to oxaliplatin by inhibiting reducing capacity. *Br J Cancer* 2022; 126 (12): 1824-1833.
- (6) Lenos KJ, Bach S, Ferreira Moreno L, Ten Hoor S, Sluiter NR, Bootsma S, Vieira Braga FA, Nijman LE, van den Bosch T, Miedema DM, van Dijk E, Ylstra B, Kulicke R, Davis FP, Stransky N, Smolen GA, Coebergh van den Braak RRJ, JNM IJ, Martens JWM, Hallam S, Beggs AD, Kops G, Lansu N, Bastiaenen VP, Klaver CEL, Lecca MC, El Makrini K, Elbers CC, Dings MPG, van Noesel CJM, Kranenburg O, Medema JP, Koster J, Koens L, Punt CJA, Tanis PJ, de Hingh IH, Bijlsma MF, Tuynman JB, Vermeulen L. Molecular characterization of colorectal cancer related peritoneal metastatic disease. *Nat Commun* 2022; 13 (1): 4443.
- (7) Forsythe SD, Erali RA, Sasikumar S, Laney P, Shelkey E, D'Agostino R, Jr., Miller LD, Shen P, Levine EA, Soker S, Votanopoulos KI. Organoid Platform in Preclinical Investigation of Personalized Immunotherapy Efficacy in Appendiceal Cancer: Feasibility Study. *Clin Cancer Res* 2021; 27 (18): 5141-5150.
- (8) Powley IR, Patel M, Miles G, Pringle H, Howells L, Thomas A, Kettleborough C, Bryans J, Hammonds T, MacFarlane M, Pritchard C. Patient-derived explants (PDEs) as a powerful preclinical platform for anti-cancer drug and biomarker discovery. *Br J Cancer* 2020; 122 (6): 735-744.
- (9) Ng D, Ali A, Lee K, Eymael D, Abe K, Luu S, Kazanian K, Lu YQ, Brar S, Conner J, Magalhaes M, Swallow CJ. Investigating the mechanisms of peritoneal metastasis in gastric adenocarcinoma using a novel ex vivo peritoneal explant model. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 11499.
- (10) Weitz J, Hurtado de Mendoza T, Tiriach H, Lee J, Sun S, Garg B, Patel J, Li K, Baumgartner J, Kelly KJ, Veerapong J, Hosseini M, Chen Y, Lowy AM. An Ex Vivo Organotypic Culture Platform for Functional Interrogation of Human Appendiceal Cancer Reveals a Prominent and Heterogenous Immunological Landscape. *Clin Cancer Res* 2022; 28 (21): 4793-4806.
- (11) van Rijt A, Stefanek E, Valente K. Preclinical Testing Techniques: Paving the Way for New Oncology Screening Approaches. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (18).
- (12) Ibrahim LI, Hajal C, Offeddu GS, Gillrie MR, Kamm RD. Omentum-on-a-chip: A multicellular, vascularized microfluidic model of the human peritoneum for the study of ovarian cancer metastases. *Biomaterials* 2022; 288: 121728.

- (13) Zhao J, Han Z, Xu C, Li L, Pei H, Song Y, Wang Z, Tang B. Separation and single-cell analysis for free gastric cancer cells in ascites and peritoneal lavages based on microfluidic chips. *EBio-Medicine* 2023; 90: 104522.
- (14) Heuvelings DJI, Wintjens A, Luyten J, Wilmlink G, Moonen L, Speel EM, de Hingh I, Bouvy ND, Peeters A. DNA and RNA Alterations Associated with Colorectal Peritoneal Metastases: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (2).
- (15) Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, Marisa L, Roepman P, Nyamundanda G, Angelino P, Bot BM, Morris JS, Simon IM, Gerster S, Fessler E, De Sousa EMF, Missiaglia E, Ramay H, Barras D, Homic-sko K, Maru D, Manyam GC, Broom B, Boige V, Perez-Villamil B, Laderas T, Salazar R, Gray JW, Hanahan D, Tabernero J, Bernards R, Friend SH, Laurent-Puig P, Medema JP, Sadanandam A, Wessels L, Delorenzi M, Kopetz S, Vermeulen L, Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21 (11): 1350-1356.
- (16) Demuytere J, Ernst S, van Ovost J, Cosyns S, Ceelen W. The tumor immune microenvironment in peritoneal carcinomatosis. *Int Rev Cell Mol Biol* 2022; 371: 63-95.
- (17) Küçükköse E, Heesters BA, Villaudy J, Verheem A, Cercel M, van Hal S, Boj SF, Borel Rinkes IHM, Punt CJA, Roodhart JML, Laoukili J, Koopman M, Spits H, Kranenburg O. Modeling resistance of colorectal peritoneal metastases to immune checkpoint blockade in humanized mice. *J Immunother Cancer* 2022; 10 (12).
- (18) Vos LMC, Aronson SL, van Driel WJ, Huitema ADR, Schagen van Leeuwen JH, Lok CAR, Sonke GS. Translational and pharmacological principles of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022; 78: 86-102.
- (19) Xie F, Van Bocxlaer J, Colin P, Carlier C, Van Kerschaver O, Weerts J, Denys H, Tummers P, Willaert W, Ceelen W, Vermeulen A. PKPD Modeling and Dosing Considerations in Advanced Ovarian Cancer Patients Treated with Cisplatin-Based Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Aaps j* 2020; 22 (5): 96.
- (20) Valenzuela B, Nalda-Molina R, Bretcha-Boix P, Escudero-Ortíz V, Duart MJ, Carbonell V, Sure-da M, Rebollo JP, Farré J, Brugarolas A, Pérez-Ruixo JJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of hyperthermic intraperitoneal oxaliplatin-induced neutropenia in subjects with peritoneal carcinomatosis. *Aaps j* 2011; 13 (1): 72-82.
- (21) Larroque M, Mounicou S, Sgarbura O, Arnaud-guilhem C, Rebel L, Leaha C, Faye PA, Enjalbal C, Quénet F, Bouyssiere B, Carrere S. Study of oxaliplatin penetration into ovaries of patients treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal metastases of colorectal and appendiceal origin using mass spectrometry imaging. *Pleura Peritoneum* 2021; 6 (2): 67-74.
- (22) Carlier C, Laforce B, Van Malderen SJM, Gremontprez F, Tucoulou R, Villanova J, De Wever O, Vincze L, Vanhaecke F, Ceelen W. Nanoscopic tumor tissue distribution of platinum after intraperitoneal administration in a xenograft model of ovarian cancer. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 131: 256-262.
- (23) Petersen EK, Bue M, Harlev C, Jørgensen AR, Schmedes A, Hanberg P, Petersen LK, Stilling M. Abdominal tissue concentrations and penetration of carboplatin in a HIPEC procedure □assessment in a novel porcine model. *Pleura Peritoneum* 2022; 7 (3): 117-125.
- (24) Sun T, Zhang YS, Pang B, Hyun DC, Yang M, Xia Y. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2014; 53 (46): 12320-12364.
- (25) Breusa S, Zilio S, Catania G, Bakrin N, Kryza D, Lollo G. Localized chemotherapy approaches and advanced drug delivery strategies: a step forward in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Front Oncol* 2023; 13: 1125868.
- (26) Alavi S, Haeri A, Mahlooji I, Dadashzadeh S. Tuning the Physicochemical Characteristics of Particle-Based Carriers for Intraperitoneal Local Chemotherapy. *Pharm Res* 2020; 37 (6): 119.
- (27) Shariati M, Willaert W, Ceelen W, De Smedt SC, Remaut K. Aerosolization of Nanotherapeutics as a Newly Emerging Treatment Regimen for Peritoneal Carcinomatosis. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (7).
- (28) Sarfarazi A, Lee G, Mirjalili SA, Phillips ARJ, Windsor JA, Trevaskis NL. Therapeutic delivery

- to the peritoneal lymphatics: Current understanding, potential treatment benefits and future prospects. *Int J Pharm* 2019; 567: 118456.
- (29) Vigata M, Meinert C, Hutmacher DW, Bock N. Hydrogels as Drug Delivery Systems: A Review of Current Characterization and Evaluation Techniques. *Pharmaceutics* 2020; 12 (12).
 - (30) Wang M, Hu D, Yang Y, Shi K, Li J, Liu Q, Li Y, Li R, Pan M, Mo D, Chen W, Li X, Qian Z. Enhanced Chemo-Immunotherapy Strategy Utilizing Injectable Thermosensitive Hydrogel for The Treatment of Diffuse Peritoneal Metastasis in Advanced Colorectal Cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2023; e2303819.
 - (31) Braet H, Fransen PP, Mariën R, Lollo G, Ceelen W, Vervaet C, Balcaen L, Vanhaecke F, Vanhove C, van der Vegte S, Gasthuys E, Vermeulen A, Dankers PYW, De Smedt SC, Remaut K. CO₂-Driven Nebulization of pH-Sensitive Supramolecular Polymers for Intraperitoneal Hydrogel Formation and the Treatment of Peritoneal Metastasis. *ACS Appl Mater Interfaces* 2023; 15 (42): 49022-49034.
 - (32) Padmakumar S, Parayath NN, Nair SV, Menon D, Amiji MM. Enhanced anti-tumor efficacy and safety with metronomic intraperitoneal chemotherapy for metastatic ovarian cancer using biodegradable nanotextile implants. *J Control Release* 2019; 305: 29-40.
 - (33) Li L, Li C, Zhou J. Effective sustained release of 5-FU-loaded PLGA implant for improving therapeutic index of 5-FU in colon tumor. *Int J Pharm* 2018; 550 (1-2): 380-387.
 - (34) Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (11): 3504-3511.
 - (35) Di Giorgio A, Macrì A, Ferracci F, Robella M, Visaloco M, De Manzoni G, Sammartino P, Sommariva A, Biacchi D, Roviello F, Pastorino R, Pires Marafon D, Rotolo S, Casella F, Vaira M. 10 Years of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (4).
 - (36) Reymond M, Demtroeder C, Solass W, Winnekendonk G, Tempfer C. Electrostatic precipitation Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (ePIPAC): first in-human application. *Pleura Peritoneum* 2016; 1 (2): 109-116.
 - (37) Van de Sande L, Rahimi-Gorji M, Giordano S, Davoli E, Matteo C, Detlefsen S, D'Herde K, Braet H, Shariati M, Remaut K, Xie F, Debbaut C, Ghorbaniasl G, Cosyns S, Willaert W, Ceelen W. Electrostatic Intraperitoneal Aerosol Delivery of Nanoparticles: Proof of Concept and Preclinical Validation. *Adv Healthc Mater* 2020; 9 (16): e2000655.
 - (38) Van de Sande L, Willaert W, Cosyns S, De Clercq K, Shariati M, Remaut K, Ceelen W. Establishment of a rat ovarian peritoneal metastasis model to study pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *BMC Cancer* 2019; 19 (1): 424.
 - (39) Göhler D, Geldner A, Gritzki R, Lohse F, Große S, Sobilo J, Felsmann C, Buggisch JR, Le Pape A, Rudolph A, Stintz M, Giger-Pabst U. Development of a rat capnoperitoneum phantom to study drug aerosol deposition in the context of anticancer research on peritoneal carcinomatosis. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 21843.
 - (40) Sautkin I, Solass W, Weinreich FJ, Königsrainer A, Schenk M, Thiel K, Reymond MA. A real-time ex vivo model (eIBUB) for optimizing intraperitoneal drug delivery as an alternative to living animal models. *Pleura Peritoneum* 2019; 4 (3): 20190017.
 - (41) Kalli M, Poskus MD, Stylianopoulos T, Zervantonakis IK. Beyond matrix stiffness: targeting force-induced cancer drug resistance. *Trends Cancer* 2023; 9 (11): 937-954.
 - (42) Salavati H, Debbaut C, Pullens P, Ceelen W. Interstitial fluid pressure as an emerging biomarker in solid tumors. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877 (5): 188792.
 - (43) Steuperaert M, Debbaut C, Carlier C, De Wever O, Descamps B, Vanhove C, Ceelen W, Segers P. A 3D CFD model of the interstitial fluid pressure and drug distribution in heterogeneous tumor nodules during intraperitoneal chemotherapy. *Drug Deliv* 2019; 26 (1): 404-415.
 - (44) Rezaeian M, Heidari H, Raahemifar K, Soltani M. Image-Based Modeling of Drug Delivery during Intraperitoneal Chemotherapy in a Heterogeneous Tumor Nodule. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (20).

- (45) Yarmolenko PS, Moon EJ, Landon C, Manzoor A, Hochman DW, Viglianti BL, Dewhirst MW. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. *Int J Hyperthermia* 2011; 27 (4): 320-343.
- (46) Löke DR, Kok HP, Helderman R, Bokan B, Franken NAP, Oei AL, Tuynman JB, Tanis PJ, Crezee J. Application of HIPEC simulations for optimizing treatment delivery strategies. *Int J Hyperthermia* 2023; 40 (1): 2218627.
- (47) Löke DR, Kok HP, Helderman R, Franken NAP, Oei AL, Tuynman JB, Zweije R, Sijbrands J, Tanis PJ, Crezee J. Validation of thermal dynamics during Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy simulations using a 3D-printed phantom. *Front Oncol* 2023; 13: 1102242.



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanseri Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikiye santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, tek satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

[illegible]

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi