

Practice of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy After Cytoreductive Surgery in Gynecological Cancers: Technical detail and Short-Term Results

Jinekolojik Kanselerde Sitoredüktif Cerrahi Sonrası Hipertermik Intraperitoneal Kemoterapi uygulaması: Teknik Detay ve Kısa Dönem Sonuçları

Yağmur Minareci, Hamdullah Sözen, Özgür Aydın Tosun, Engin Çelik,
Harika Yumru Çeliksoy, Merve Baktıroğlu, Samet Topuz, Mehmet
Yavuz Salihoglu

ÖZET

Giriş: Bu çalışmanın amaçları jinekolojik kanserli hastaların klinik özelliklerini, cerrahi işlemi ve komplikasyonlarını saptamak ve sitoredüktif cerrahi (SRC) sonrası hipertermik intraperitoneal tedavi (HIPEK) uygulamasının etkisini ve kısa dönem genel ve hastaliksız sağkalmı üzerinde etkilerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Jinekoloji Onkoloji Kliniğinde Mayıs 2015 – Ekim 2018 tarihleri arasında jinekolojik kanser nedeniyle SRC'yi takiben HIPEK yapılan 25 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi komplikasyonlar Clavien - Dindo kriterleri ile sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Toplam 25 hastanın 23'ü nüksü takiben SRC + HIPEK grubunda iken, ikisi neoadjuvan kemoterapi sonrasında interval debulking cerrahisi + HIPEK grubunda idi. Hastaların 23'ü over kanseri, 2'si seröz endometrium kanseri idi ve over kanseri olan gruptaki hastaların çoğunluğu platin dirençli hastalardan oluşmakta idi. Ortalama hasta yaşı 57 (33 - 74) ve ortalama SRC süresi 192 (90 - 420) dakika idi. Ortalama 12 (1 - 35) aylık izlem süresinde; SRC + HIPEK yapılan hastalarda bir yıllık toplam sağkalmı % 72, üç yıllık sağkalmı % 8 olarak kaydedilmiştir. On dört hastadan oluşan platin dirençli nüks EOK'li hasta grubu kendi içinde değerlendirmeye alındığında; ortalama sağkalmı 12.2 ay ve hastaliksız sağkalmı 4.4 ay olarak saptanmıştır. Peri-operatif ciddi morbidite üç hastada (bir hastada bağırsak rezeksiyonu sonrası anastomoz kaçağı ve iki hastada pelvik abse/hematom) izlenmiş olup, bir hastada ise anastomoz kaçağı sonrası sepsis'e bağlı mortalite gerçekleşmiştir. Bununla birlikte, bir ve ikinci derece komplikasyonlar HIPEK'e bağlı en sık rastlanan morbidite sebepleri olarak saptanmıştır.

Sonuç: SRC ve HIPEK, ileri evre over ve endometrium kanserli hastaların tedavisinde deneysel olarak uygulanmakta olup, en iyi sonuçlar geride gözle görülür tümör kalmadığı taktirde alınmaktadır. Özellikle platin dirençli hasta grubu değerlendirildiğinde ve bu hasta grubuna yönelik eldeki tedavi seçeneklerinin yetersizliği göz önüne alındığında, kısa dönemli sonuçlarımızı umut vericidir. Kabul edilebilir yan etki verileri ve makul sağkalmı sonuçları olan deneyimlerimiz ülkemizde giderek yaygınlaşan bu tedavi için cesaret verici görünmektedir.

ABSTRACT

Introduction: The aims of the study were to evaluate the effect of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and to describe the clinical features, surgical procedures and complications of gynecologic cancer patients and to determine the short term general and disease-free lifespan of these patients.

Material and Method: Twenty-five patients who underwent HIPEC following CRS due to gynecologic cancer between May 2015 and October 2018 at the Gynecology Oncology Clinic of IU Istanbul Faculty of Medicine were evaluated retrospectively. Surgical complications were classified by Clavien - Dindo criteria.

Results: Out of the 25 patients, 23 were in the SRC + HIPEC group following recurrence while two were in the interval debulking surgery + HIPEC group following neoadjuvant chemotherapy. Of the patients, 23 had ovarian cancer while two had serous endometrial cancer, and the majority of the patients with ovarian cancer were platinum-resistant. The mean age of the patients was 57 (33-74) and the mean duration of SRC was 192 (90- 420) minutes. During the mean follow-up of 12 (1- 35) months, one-year overall survival was %72% and three-year survival was 8% in the patients who underwent SRC + HIPEC. Evaluation of 14 patients with platinum-resistant recurrent EOC revealed mean survival as 12.2 months and disease-free survival as 4.4 months. Three patients had peri-operative severe morbidity (one patient had anastomosis leakage after bowel resection, and two patients had pelvic abscess/hematoma) while in one patient, sepsis-related mortality occurred after anastomotic leakage. Besides, first and second-degree complications were found to be the most common causes of morbidity due to HIPEC.

Conclusion: SRC and HIPEC are applied experimentally in patients with advanced stage ovarian and endometrial cancer, and the best results are obtained if there are no visible tumors. Considering the platinum-resistant patient group and the inadequacy of the available treatment options for this patient group, the short-term results are promising. These results have acceptable side-effect data and reasonable survival outcomes, seems to be encouraging for this treatment that is increasingly becoming widespread in our country.

Key words: Hipec, gynecologic cancers, cytoreductive surgery

Geliş Tarihi: 12/03/2019

Kabul Tarihi: 11/11/2019

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

İletişim: Dr. Yağmur Minareci

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, İstanbul

Tel: 0505 357 43 61

E-posta: yagmurminareci@gmail.com

Giriş

Epitelyal over kanseri (EOK), jinekolojik kanserlerin en ölümcül türü olup, jinekolojik kanserlerden kaynaklanan mortalitenin yaklaşık %50'sinden sorumludur. Seröz tip adenokanser en sık karşılaşılan alt tip olup, hastaların yaklaşık %95'inde hastalık overlerin dışına yayılmış halde (Evre II-IV) tanı alır ve kötü prognoz ile seyredir. Seröz tip endometrial kanser de, endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturan alt tip olmakla beraber, over kökenli alt histolojiye benzer şekilde, en kötü prognoza sahiptir. Bu grup hastalarda mevcut en etkili tedavi yaklaşımı, gözle görülen tüm lezyonların cerrahi olarak çıkarılması ve takiben verilen sistemik kemoterapidir. İlk kez Sugarbaker tarafından tanımlanan ve bir dizi organ rezeksiyonu ve peritonektomi prosedürünü ifade eden SRC terimi, intra-abdominal kavite içinde gözle görülebilir lezyon bırakmayacak şekilde, tümöral doku ile infiltre organ ve peritoneal yüzeylerin çıkarılmasını amaçlar (1). Bu sayede, geride gözle görülmeyen düzeyde kalan tümörün, sistemik olarak verilen platin bazlı kemoterapi ile 'mikroskopik' sitoredüksiyonun elde edilmesini hedeflenir. Bununla birlikte, ileri evre hastalığı olan kadınlarda yukarıda belirtilen uygun tedavi yaklaşımına rağmen yaklaşık %80 oranında hastalık nüks edecektir (2, 3).

EOK'de platin direnci, sağkalım üzerine olumsuz ciddi etkileri olan, iyi tanımlanmış bir klinik antitedir ve sistemik kemoterapinin bitmesinden sonraki ilk altı ay içinde nüks gelişimi olarak tanımlanır (4). Platin dirençli hastalık varlığında ortalama sağkalım yaklaşık on iki ay olup, hastalıksız sağkalım üç aydır (5). Genel görüş, platin dirençli hasta grubunda, cerrahinin faydasının olmadığı şeklinde olup, cerrahi çoğu kez palyatif amaçlı uygulanır. Nükste, platine cevap %10'un altındadır ve tedavide çoğu kez ikinci seçim kemoterapötikler tercih edilir (6). Platin dirençli nüks tedavisinde az sayıda klinik çalışma ve olgu sunumu yapılabilmektedir, deneysel aşamadan ileriye gidemeyen bu makaleler incelendiğinde; başlıca bevacizumab, olaparib, cediranib gibi hedefe yönelik ajanları ve atezolizumab, medi4736 gibi immünoterapi ajanları içeren sistemik medikal tedaviler ile HİPEK'in de dahil olduğu hipertermik tedaviler göze çarpmaktadır (7-10). Bu çalışmada, platin dirençli hasta grubunun baskın olduğu hasta popülasyonumuzda SRC ve HİPEK uygulamasının erken sonuçlarını güncel literatür eşliğinde sunmayı planladık.

HAMLET'in Moleküler Yapısı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde yatan ve Mayıs 2015 Ekim 2018 ayları arasında opere edilen yirmi beş hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif veri analizine dayanan bu

çalışmada, hastalara SRC ve HİPEK uygulanmış olup, vakaların hepsi jinekolojik kökenli kanser tanı hastalardır. Peritonektomi, Sugarbaker tarafından tarif edilen tekniğe uygun olarak gerçekleştirilmiştir (11). Bu tedavi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmış olup, hastalar sitoredüksiyon cerrahisi ve HİPEK prosedürü ile olası postoperatif komplikasyonların ayrıntılı açıklanmasından sonra bilgilendirilmiş onam formunu imzalayıp rıza göstermişlerdir.

SRC sonrasında sitoredüksiyon skoru (CS0 – CS3) Sugarbaker sınıflamasına göre kaydedilmiş, 2017 Ocak itibarıyla tüm hastalara ESGO over kanseri cerrahi formu düzenlenmeye başlanmıştır (13). HİPEK, kapalı teknik ile ısı değişimli perfüzyon makinesi kullanılarak SRC'den hemen sonra gerçekleştirilmiş ve işleme batın kapanmasından sonra başlatılmış; tüm hastalarda kemoterapötik ajan olarak, mitomicin C (13 mg/m²) ve sisplatin (75 mg/m²) ikilisi 1000cc/dk devir hızında, batın içine uzanan dört ayrı dren vasıtasıyla uygulanmış, batın içindeki ısı sensörü ile ölçülen (intraperitoneal) sıcaklığın 42 °C'ye ulaşmasından sonra başlanılmış ve altmış dakika boyunca 42 ila 43 °C'lik intraperitoneal sıcaklık muhafaza edilerek gerçekleştirilmiştir. Komplikasyonlar, Clavien-Dindo Sistemine göre kaydedilmiş (1. derece: hafif, 5. derece: ölüm) ve cerrahi mortalite, ameliyattan sonraki otuz gün içinde veya hastanede yatış sırasında herhangi bir ölüm olarak tanımlanmıştır (12). Tüm operasyonlar, aynı klinikte çalışan deneyimli jinekolojik onkoloji uzmanları ve onları asiste eden yan dal asistanları tarafından gerçekleştirilmiştir. 2015 ekim – 2017 aralık tarihleri arasında yalnızca nüks vakalara SRC + HİPEK yapılırken, 2018 Ocak itibarıyla de neoadjuvan sistemik kemoterapi (NAKT) alan EOK'li hastalara da interval sitoredüktif cerrahi esnasında HİPEK uygulanmaya başlanmıştır.

Hastalar ilk iki yıl boyunca her üç ayda bir ve sonraki her altı ayda bir laboratuvar testi ve görüntüleme ile yakından takip edilmiş; nüks tanısı, en sık olarak radyografik bulgular ve seçilmiş durumlarda doku biyopsisi kullanılarak konulmuştur. Nüks tanısı alan hastalar; jinekolog onkolog, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog ile deneyimli radyolog ve nükleer tıp uzmanlarından oluşan multi-disipliner katılımlı onkoloji konseyi tarafından değerlendirilmiş ve HİPEK uygulanması kararı, konsensus neticesinde verilmiştir. Kategorik veriler, sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiş olup, tüm SRC + HİPEK vakaları; hastalık, sitoredüksiyon skoru ve / veya ciddi komplikasyonların varlığına göre sağkalım sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular

Kliniğimizde SRC + HİPEK yapılan yirmi beş hasta değerlendirilmiş ve hastalarla ilgili demografik özellikler ve cerrahi ayrıntılar Tablo 1'de açıklanmıştır. Hastaların ortanca yaşı elli dokuz (otuz üç –yetmiş dört) olarak saptanmış olup, hastaların %76'sı elli yaş ve üstündedir. Hasta popülasyonunu; over kanseri tanısıyla opere olan yirmi üç hasta ve endometrium kanseri tanısıyla iki hasta oluşturmuştur. Over kanseri tanısıyla opere olan hastaların ikisi NAKT sonrasında interval SRC + HİPEK, geriye kalan yirmi biri nüks hastalık nedeniyle SRC + HİPEK tedavisi almış olup, nüks eden yirmi bir hastanın on dördü platin dirençlidir. Çalışmamızda yer alan iki endometrium kanseri vakası da nüks vaka olup birisi seröz, diğeri yüksek gradlı endometrioid histopatolojilidir. Ortalama cerrahi süresi (HİPEK hariç) 192 (90 - 420) dakika idi. 2018 ocak öncesinde SRC uygulanan hastaların üçü hariç hepsine çeşitli seviyelerde

peritonektomi prosedürü; altı hastaya yukarı abdominal cerrahi prosedürleri ve üç hastaya çeşitli bağırsak rezeksiyon-anastamoz prosedürleri uygulanmıştır. Hiç bir hastaya kalıcı stoma açılmamıştır. 2018 ocak sonrasında, FİGO evre IIIc over kanserli iki hastaya, jinekolojik onkoloji konseyinde değerlendirildikten sonra NAKT uygulanmış ve sonrasında total omentektomi ile appendektomi'nin eşlik ettiği total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi'yi takiben HİPEK yapılmıştır.

Hastaların, ortanca hastanede kalış süresi sekiz (dört – otuz bir) gün olup, ortanca CA 125 düzeyi ise 119 (13 – 25.000) IU/L olarak saptanmıştır. Bir hastamız postoperatif birinci ay sonunda total kolektomi sonrasında gelişen anastamoz kaçağına bağlı sepsis ve çoklu organ yetmezliği sonucu exitus olmuştur (beşinci derece komplikasyon). Nüks endometrium kanseri nedeniyle SRC + HİPEK yapılan bir hastada akut böbrek

Tablo 1 • Demografik özellikler ve cerrahi ayrıntılar

Değişkenler	n	(PD) n
HİPEK yapılan hasta sayısı	25	14
Ortalama cerrahi süresi (HİPEK süresi hariç) dakika	192 (90 - 420)	283 (180 - 420)
Cerrahi öncesi ortanca CA 125 düzeyi (IU/L)	119 (13 – 25.000)	175 (22 - 1078)
Hastanede ortanca kalış süresi (gün)	8 (4 - 31)	10 (7 - 31)
Epitelial Over Kanseri	23	14
NAKT sonrası primer SRC + HİPEK yapılan hasta	2	-
Seröz histoloji	19	12
Yüksek grad	18	12
Düşük grad	1	-
Müsinöz histoloji (Yüksek grad)	2	2
Platin dirençli nüks EOK	14	14
Platin duyarlı nüks EOK	7	-
Endometrium kanseri (Nüks)	2	-
Seröz histoloji (Yüksek grad)	1	-
Endometrioid histoloji (Yüksek grad)	1	-
Cerrahi sonrası geride kalan hastalık		
CS 0 (tümör yok)	6	-
CS 1 (geride kalan tümör <0.25 cm)	6	2
CS 2 (0.25 cm < geride kalan tümör < 1 cm)	11+1γ	10
CS 2 (2 cm < geride kalan tümör < 2.5 cm)	1+1γ	2
CS 3 (2.5 cm < geride kalan tümör)	-	-
Cerrahi işlemlerin özellikleri		
Peritonektomi	18	14
Total	3	3
Subtotal	12	11
İzole pelvik	3	-
Bağırsak cerrahisi	3	-

(devam ediyor)

Tablo 1 • Demografik özellikler ve cerrahi ayrıntılar

Değişkenler	n	(PD) n
<i>Total Kolektomi - ileorektal anastamoz</i>	1	1
<i>İleal rezeksiyon - ileoileal anastamoz</i>	1	1
<i>Çıkan kolon rezeksiyonu - ileokolonik anastamoz</i>	1^	-
<i>Diskoid sigmoid kolon rezeksiyonu - primer onarım</i>	1^	-
Yukarı abdomen cerrahisi	6	-
<i>Diyafram soyulması</i>	2	2
<i>Glisson kapsül eksizyonu</i>	1	-
<i>Mide kama rezeksiyon</i>	1	1
<i>Falsiform ligaman eksizyonu ve residüe omentektomi tümör eksizyonu</i>	1	1
Komplikasyonlar	n	
<i>Grad 5</i>	1 (% 4)	1 (% 7.1)
<i>Grad 4</i>	1 (% 4)	-
<i>Grad</i>	2 (% 8)	1 (%14.3)

hasarını takiben kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir (dördüncü derece komplikasyon). Ayrıca aynı hastada ileal rezeksiyon sonrası yapılan ileo-ileal anastamoz kaçağı gelişmiş, bu sebeple relaparotomi yapılmış ve geçici stoma açılmıştır. Bir hastada da pelviste hematoma, bir başka hastada ise parakolik alanda abse gelişmesi üzerine, her iki hastaya da girişimsel radyoloji tarafından kateter takılarak drenaj yapılmıştır (üçüncü derece komplikasyon). Bu komplikasyonların dışında üç, dört ve beşinci derece komplikasyon gelişmemiştir ve genel olarak bakıldığında; mortalite oranımız % 4, ciddi morbidite oranımız (üçüncü ve dördüncü derece) % 12'de kalmıştır. Çalışmamızda, bir ve ikinci derece komplikasyonlar en sık rastlanan HİPEK komplikasyonları olarak kayda geçmiştir.

Yapılan sitoredüktif prosedürler ayrıntılı olarak incelendiğinde; peritonektomi yapılan on sekiz hastadan üçüne total peritonektomi, diğer üçüne pelvik peritonektomi, kalan on iki hastaya da subtotal peritonektomi yapılmış; yukarı abdomen cerrahisi yapılan altı hastadan ikisine diafragram soyulması, birine glisson kapsül eksizyonu, birine mide kama rezeksiyon, bir diğerine hepatoduodenal ligaman ve pankreas üzerinden tümör eksizyonu, son hastaya da falsiform ligaman eksizyonu ve residüe omentektomi yapılmış; bağırsak rezeksiyon- anastamoz prosedürü yapılan üç hastadan birine total kolektomi ve geçici stoma, bir diğerine ileum rezeksiyonu ve yan-yan ileoileal anastamoz ile geçici stoma ve son hastaya ileo-çekal rezeksiyon ve yan-yan anastamoz ile çıkan kolondan diskoid rezeksiyon ve primer tamir yapılmıştır. Çalışmamıza dahil

edilen yirmi beş hastanın, SRC bitiminde hesaplanan sitoredüktif skorları (CS) değerlendirildiğinde; altı hasta CS 0, altı hastada CS 1, on üç hastada CS 2 şeklinde saptanmış ancak bu hastalardan ikisinde geride bir cm'den büyük tümör kalmış olup, hiç bir hasta CS 3 skoruna sahip değildir. Sonuç olarak altı hasta tümörsüz cerrahi, on yedi hasta optimal cerrahi, iki hasta da suboptimal cerrahi geçirmiştir. Bir hastaya, iki yıl arayla, iki kez SRC + HİPEK yapılmış ve ilk sitoredüktif cerrahisi optimal, ikinci cerrahisi suboptimal olmuştur.

Ortalama on iki (bir - otuz beş) aylık izlem süresinde; SRC + HİPEK yapılan hastalarda bir yıllık toplam sağkalım % 72, üç yıllık sağkalım % 8 olarak kaydedilmiştir. On dört hastadan oluşan platin dirençli EOK'li nüks hasta grubu kendi içinde değerlendirmeye alındığında; ortalama sağkalım 12.2 ay ve hastaliksız sağkalım 4.4 ay olarak saptanmıştır. Tüm hastalar operasyon sonrasında kliniğimiz bünyesinde toplanan onkoloji konseyinde değerlendirilmiş ve cerrahi sonrasında altı hafta içinde sistemik kemoterapiye başlanmıştır.

Tartışma

EOK, jinekolojik kanserli kadınlarda en önde gelen ölüm nedeni olup, yıllık mortalite oranı yüz bin kadında üç - dokuz arasında seyredir. Yaygın peritoneal hastalığı olan birçok hastada, tam SRC ve kemoterapiye rağmen intraperitoneal nüks geliştiğinden ötürü, kemoterapinin etkinliğinin artırılması için alternatif yolların arayışına girilmiştir (14). Kemoterapinin doğrudan karın boşluğuna bir kateter yoluyla verilmesi, periton yüzeyinde daha yüksek konsantrasyonda ilaç

yoğunluğu sağlamak ve böylece kemoterapinin sitotoksik etkisini arttırdığı düşünülmektedir, bununla birlikte hiperterminin kendisinin kemoterapinin etkisini güçlendirdiği ve tümör hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik bir etkiye sahip olduğu tarif edilmektedir (15). HİPEK'in uygulanma felsefesi bu iki temel fikir üzerinden çıkmıştır. Kemoterapötiklerin, doku penetrasyon derinliği bir - iki mm arasında bulunduğundan, sitoredüktif cerrahi sonrası geride makroskopik tümör bırakılmayan hastaların, bu yöntemden yararlanma olasılığının daha yüksek olacağı kabul edilmektedir. Bu görüş, maksimal SRC sonrasında HİPEC uygulanması fikrinin ana kaynağıdır (16).

HİPEK, ilk olarak, genel cerrahlar tarafından uygulamaya sokulmuş ve önce intraperitoneal yayımlı appendiks sonra kolon ve mide tümörlerinin tedavisinde kullanılmaya başlanmış, sonraki yıllarda over kanseri başta olmak üzere intraperitoneal yayımlı endometriyum kanseri gibi jinekolojik kanserlerde de uygulanmaya başlanmıştır. Literatüre göz atıldığında over kanserinde HİPEK'in uygulama zamanlaması çok çeşitlidir ve nüks esnasında (ilk nüks veya sonraki nükslerde) SRC ile beraber, primer evreleme cerrahisi esnasında, primer cerrahi ve adjuvan sistemik kemoterapiyi takiben konsolidasyon amacıyla, neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan interval cerrahi esnasında ve kurtarma (salvaj) tedavisi olarak uygulanabilir (17), ancak en yaygın kullanım alanı nüks için yapılan SRC esnasında olup, son zamanlarda NAKT sonrası yapılan interval cerrahi esnasında HİPEK uygulanması da ön plana çıkmıştır.

Literatür incelendiğinde, kısıtlı sayıda randomize prospektif çalışma mevcut olduğu görülmektedir. Bu çalışmalar Tablo 2'de gösterilmektedir. Coccolini ve

ark. tarafından çok merkezli bir prospektif gözlemsel çalışma da 2007 - 2013 yılları arasında HİPEC ile tedavi edilen 54 hasta değerlendirilmiştir, ve tedavi sırasında çeşitli zamanlarda (primer evreleme cerrahisi sırasında, neoadjuvan kemoterapiyi takiben interval cerrahi sırasında, nüks hastalığa yapılan SRC sırasında ve kurtarma tedavisi amacıyla) 54 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların % 35'inde üç ve dördüncü derece, %6'sında (n=3) beşinci derece komplikasyon rapor edilmiştir (18). Yakın zamanda Huo ve ark. tarafından yapılan ve otuz yedi çalışmayı derleyen bir meta-analizde, EOK'li hastalarda nüks nedeniyle yapılan SRC + HİPEK sonrasında ciddi morbidite oranı %26.2 (1.8 - 55.6) ve mortalite oranı %1.8 (0 - 13.6) olarak bildirilmiştir (19). Bizim yayınladığımız çalışmadan elde edilen kısa dönemli sonuçlara göre; ciddi morbidite oranı % 12 (n=3) ve mortalite oranı % 4 (n=1) şeklinde olup, en sık karşılaşılan komplikasyonlar birinci ve ikinci derece olanlardır, bununla birlikte platin dirençli on dört hasta kendi içinde değerlendirildiğinde, mortalite oranı %7.1 (n=1) ve ciddi morbidite oranı %14.3 (n=2) olarak karşımıza çıkmakta olup, bu grupta da hafif dereceli komplikasyonlar en sık karşılaşılan morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Mortalite ve ciddi morbidite oranları açısından çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde, literatürdeki güncel veriler ile paralellik gösterdiği ortaya çıkmaktadır.

Jinekolojik kanserlerde HİPEK ile ilgili ilk randomize prospektif çalışma, Spiliotis ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada, 2006 - 2013 arasında kapsayan sekiz yıllık bir dönemde, primer evreleme cerrahisi ve sistemik kemoterapi sonrası hastalık nüksü yaşayan ileri evre over kanseri (FIGO

Tablo 2 • Sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapiyle ilgili yapılmış bazı çalışmaların sonuçları

Yazar, Ülke, Basım Yılı	Çalışma Kurgusu	Hasta sayısı (n)	Ortalama hasta yaşı		Ortalama HSK (ay)		Ciddi morbidite ve Mortalite	
			(yıl)	(ay)	(ay)	(%)	(%)	
Escales -Campos, İspanya, 2016	Retrospektif, Tek merkezli	111	61	30	Veri yok	12.5	1.8	
D'Hondt, Belçika, 2016	Prospektif, Çok merkezli	16	59	33	Veri yok	31.3	0	
Di Giorgio, İtalya, 2017	Retrospektif, Çok merkezli	226	60	20	54	14,2	Veri yok	
Coccolini, Çok uluslu, 2015	Prospektif, Çok merkezli	30	55	13	22	35	6	
Bakrin, Fransa, 2013	Retrospektif, Çok merkezli	92	60	12	35	Veri yok	Veri yok	
Spiliotis, Yunanistan, 2014	Retrospektif, Tek merkezli	60 [^]	58	27	Veri yok	Veri yok	Veri yok	
Königsrainer, Almanya, 2011	Retrospektif, Tek merkezli	31	60	35	Veri yok	42 ^β	0	
Fagotti, İtalya, 2012	Retrospektif, Çok merkezli	30 [^]	51	26	Veri yok	35	0	
Van Driel, Hollanda, 2018	Prospektif, Çok merkezli	122	61	14	46	27	0	

HSK: Hastalısız sağkalm; TSK: Toplam sağkalm; ^βhafif ve ciddi morbidite birlikte verilmiştir; [^] yalnız HİPEK yapılan gruptaki hasta sayıları alınmıştır

IIIc ve IV) olan 120 kadın randomize edilmiş, iki gruba ayrılan hasta grubunun bir koluna yalnız SRC ve takiben sistemik kemoterapi, diğer koluna SRC + HİPEK ve sistemik kemoterapi uygulanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, HİPEK yapılan grupta ortalama sağkalım, yapılmayan grupla kıyaslandığında anlamlı farklılık (26.7'ye karşı 13.4 ay, $p < 0.006$) ortaya çıkmıştır. Buna ek olarak HIPEC yapılan gruptaki hastalar, platine dirençli ve duyarlı hastalık olarak alt gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde, hastalar arasında ortalama sağkalımın farklı olmadığı saptanmıştır (26.6'ya karşı 26.8 ay). Çalışma ayrıca, tam sitoredüksiyon daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğunu diğer bir çok çalışma ile paralel şekilde ortaya koymuştur (20). Ancak bu çalışma, bir çok otör tarafından eleştirilere maruz kalmıştır. Bunlardan en dikkat çeken, Harter ve ark. tarafından yapılan eleştirel kısa raporda; birincil ve ikincil hedeflerin seçiminde, hastaliksız sağkalım verilerinde ve hastaların randomizasyonu ile istatistiksel analizde metodolojik ve bilimsel hatalara düşüldüğü belirtilmiş, ayrıca postoperatif komplikasyon verilerinin olmayışı gibi eksikliklere dikkat çekilmiştir (21).

Yakın zamanda van Driel ve arkadaşları tarafından yayınlanan ve neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan interval cerrahi esnasında HİPEK uygulanan çalışmada, ileri evre over kanseri tanılı 245 hasta değerlendirmeye alınmış ve üç neoadjuvan kemoterapi siklusunu takiben iki gruba ayrılmış, 123 hastadan oluşan birinci grup SRC ve adjuvan kemoterapi, 122 hastadan oluşan ikinci grup ise, SRC + HIPEC ve adjuvan kemoterapi almıştır. Çalışmanın sonuçları irdelendiğinde, ortalama progresyonsuz sağkalım, birinci grupta 10.7 ay iken, HİPEK yapılan grupta 14.2 ay ($p=0.003$) ve ortalama toplam sağkalım birinci grupta 33.9 ay iken, HİPEK yapılan grupta 45.7 ay olarak ($p=0.01$) saptanmıştır. Ayrıca her iki grupta üçüncü ve dördüncü derece komplikasyon sıklığı (birinci grupta %25, HİPEK grubunda % 27) benzer bulunmuştur (22). Yine bu çalışma da, çok sayıda eleştiriye maruz kalmıştır. Harter ve ark. tarafından yayınlanan eleştiri makalesinde; çalışma planı, hasta seçimi, birincil hedeflerin seçiminde metodolojik hatalara düşüldüğü, çalışmaya en çok hasta veren kurumun, sonuçlar üzerinde en az etkiye neden olduğu ve ciddi postoperatif komplikasyonların da göz ardı edildiği belirtilmiştir (23). Ayrıca, kötü prognozlu histolojik alt tiplerin, hipec grubunda daha az olduğu için yalnız cerrahi yapılan grubun aleyhine eşitsizlik yarattığı, hasta seçiminde ön yargılı davranıldığı, sisplatin'e bağlı renal toksisitenin HİPEK sonrası da izlenebileceği, ancak 245 hastalık seride hiç karşılaşılmamasının kabul edilemez olduğu gibi eleştiriler yapılmıştır (24, 25).

Bizim çalışmamızın kısa dönem sonuçları incelendiğinde; ortalama on iki aylık izlem süresinde, SRC + HİPEK yapılan hastalarda bir yıllık toplam sağkalım % 72, üç yıllık sağkalım % 8 olarak kaydedilmiştir. Literatürde, platin dirençli hastalar üzerinde SRC + HİPEK'in etkisini inceleyen az sayıda olgu sunumu vardır ve platin dirençli hastalar, kötü prognozları ve kısa sağkalım süreleri nedeniyle genellikle klinik çalışmalara dahil edilmektedirler. Bizim çalışmamızda, nüks EOK'li hastaların üçte ikisini oluşturan ve on dört kadından oluşan platin dirençli gruptaki nüks hastalar, kendi içinde değerlendirmeye alındığında; ortalama sağkalım 12.2 ay ve hastaliksız sağkalım 4.4 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatürden farklı değildir (26), bununla birlikte, çalışmamızın başlıca limitasyonları; az sayıda hasta popülasyonundan oluşması, nispeten kısa takip süresini içermesi ve tek merkez verileri üzerine kurulu olmasıdır.

Sonuç olarak SRC + HİPEK prosedürü, başta EOK olmakla beraber peritoneal yayılımla giden diğer jinekolojik kanserlerde uygulanabilir ancak gerek geniş kapsamlı rezeksiyonlar ve uzun cerrahi süreleri, gerekse HİPEK'e bağlı yan etkiler nedeniyle, artmış morbidite ve mortalite riski taşıyan bir prosedürdür. Mevcut veriler, EOK'li hastalarda HİPEK'i sitoredüktif cerrahiye ek tamamlayıcı bir tedavi olarak düşünmenin henüz erken olduğunu göstermektedir, ayrıca bu tedaviden en fazla yararlanacak hasta grubu da hâlâ tanımlanmamıştır. Bu bağlamda, HİPEK ile ilgili büyük çaplı randomize prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Yakın zamanda yayımlanması beklenen, büyük ölçekli randomize faz III italyan HORSE (NCT01376752) ve fransız CHİPOR (NCT01376752) çalışmaları, NAKT verildikten sonra maksimal SRC ve sisplatin ile HİPEK yapılan EOK'li hastaların, toplam ve hastaliksız sağkalım sürelerini araştırmakta olup, bu çalışmalar ışığında, cevap aranan soruların aydınlığa çıkması beklenmektedir.

Kanıt dayalı bilgiler ve güncel literatürün rehberliğinde, kabul edilebilir yan etki verileri ve makul sağkalım sonuçları olan SRC+HİPEK deneyimlerimiz, ülkemizde giderek yaygınlaşan bu tedavi için cesaret verici görünmektedir.

Kaynaklar

1. Mao-Chih Hsieh, Chang-Yun Lu, Wei-Wen Chang, Szu-Yuan Wu, MPH, Ping-Kun Hsiao, Tse-Jia Liu. Experiences with cytoreduction surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in Taiwan. *Medicine* (2017) 96:26.
2. Díaz-Montes TP, Bristow RE. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol Rep* 2005; 7:451–458.

3. Zang RY, Li ZT, Zhang ZY, Cai SM. Surgery and salvage chemotherapy for Chinese women with recurrent advanced epithelial ovarian carcinoma: a retrospective case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 419–427.
4. Daniela Matei, Sharad Ghamande, Lynda Roman, Angeles AlvarezSecord, John Nemunaiti, Merry Jennifer Markham, et al. A Phase I Clinical Trial of Guadecitabine and Carboplatin in Platinum-Resistant, Recurrent Ovarian Cancer: Clinical, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Analyses. *Clin. Cancer res.* May 2018.
5. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1302-8.
6. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1309-16.
7. ES. Han, Monk BJ. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2007 Oct;7(10):1339-45.
8. Kobayashi K, Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Toyosawa T, Ohtsuka Y, et al. [A patient with stage IIIc ovarian cancer with massive ascites who was chemotherapy resistant showed complete response with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2003 Oct;30(11):1726-8.
9. C.H. Cho, Wust P, Hildebrandt B, Issels RD, Sehouli J, Kerner T, et al. Regional hyperthermia of the abdomen in conjunction with chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: Evaluation of two annular-phased-array applicators. *International Journal of Hyperthermia* 2008. Aug;24(5):399-408.
10. Atmaca A. Whole-body hyperthermia (WBH) in combination with carboplatin in patients with recurrent ovarian cancer — A phase II study. *Gyn Oncol* 2009
11. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29–42.
12. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213.
13. Lampe B, Kroll N, Piso P, Forner DM, Mallmann P. Prognostic significance of Sugarbaker's peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Jan;25(1):135-44.
14. Zivanovic O, Chi DS, Filippova O, Randall LM, Bristow RE, O'Ceirbhail RE. It's time to warm up to hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018 Sep 22.
15. Ceresoli M, Verrengia A, Montori G, Busci L, Cocolini F, Ansaloni L, et al. Effect of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on relapse pattern in primary epithelial ovarian cancer: a propensity score based case-control study. *J Gynecol Oncol.* 2018 May;29(3)
16. Koray Topgul, Mehmet Bilge Cetinkaya, N. Cigdem Arslan, Mustafa Kemal Gul, Murat Can, Mahmut Fikret Gursel, et al. Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of peritoneal carcinomatosis: Our initial experience and technical details. *Ulus Cerrahi Derg* 2015; 31: 138-147
17. Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, Garofalo A, Scambia G, Pinna AD, et al. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases. *Ann Surg Oncol.* 2017 Apr;24(4):914-922.
18. Cocolini F, Campanati L, Catena F, Ceni V, Ceresoli M, Jimenez Cruz J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol.* 2015 Jan;26(1):54-61.
- 19) Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Dec;41(12):1578-89.
20. Spiliotis JI, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efsthioi E, Giassas S. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol.* 2015 May;22(5):1570-5.
21. Harter P, Reuss A, Sehouli J, Chiva L, du Bois A. Brief Report About the Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in a Prospective Randomized Phase 3 Study in Recurrent Ovarian Cancer From Spiliotis et al. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Feb;27(2):246-247.
22. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):230-240.
23. Harter P, du Bois A, Sehouli J, Mahner S, Vergote I, Chiva L, et al. Is there a role for HIPEC in ovarian cancer? *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2018) 298:859–860.
24. Vergote I, Chiva L, du Bois A. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1362-3.
- 25) Fotopoulou C, Sehouli J, Mahner S, Harter P, Van Nieuwenhuysen E, Gonzalez-Martin A, et al. HIPEC: HOPE or HYPE in the fight against advanced ovarian cancer? *Ann Oncol.* 2018 Aug 1;29(8):1610-1613.
- 26) Sorio R, Roemer-Becuwe C, Hilpert F, Gibbs E, Garcia Y, Kaern J et al. Safety and efficacy of single-agent bevacizumab-containing therapy in elderly patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Subgroup analysis of the randomised phase III AURELIA trial. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):65-71.