

KANSER TEDAVİSİNDE PERİTONEAL TEDAVİ MODALİTELERİ

Dr. Burhan SAVAŞ¹, Dr. F. Fevzi ERSOY²

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji¹ ve Nefroloji² Bilim Dalı, ANTALYA

- ✓ 1955'teki Rose ve Palmer'in öncü çalışmalarından bu yana giderek artan sayıda ilaç için peritoneal boşluk ilaç giriş yeri ve/veya uygulanım alanı olarak denenmiştir. Özellikle peritona sınırlı yayılım eğilimi gösteren over kanseri ve mezotelyoma gibi tümörlerde ve diğer tedavilere dirençli malign asit olgularının palyasyonunda intraperitoneal kemoterapi yaklaşımının etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çeşitli kemoterapötik ve biyolojik cevap değiştiricileri için intraperitoneal yolun intravenöz yola karşı sağladığı farmakokinetik yararlanım avantajı son senelerde hesaplanmıştır. Ayrıca kanser kemoterapisindeki çok ilaca direnci kırmayı sağlayan kemosenstizerlerin intraperitoneal kullanım ile daha avantajlı olarak kullanılabilceğini gösteren öncü çalışmalar rapor edilmeye başlanmıştır. Tüm bu gözlemler kemoterapi, direnç kemosenstizerleri ve biyolojik cevap değiştiricileri için intraperitoneal yolun yeni ufuklar açabileceğini desteklemektedirler.

Anahtar kelimeler: *Intraperitoneal kemoterapi, over karsinomu, mezotelyoma, malignansi, çok ilaca direnç*

✓ **Peritoneal Therapy Modalities in the Treatment of Cancer**

After the initial studies by Rose and Palmer in 1955, a wide variety of therapeutic drugs are administered into the peritoneal cavity as an entry to the body and as a localized treatment. The rationale for this approach is provided in many studies for at least in malignancies with tendencies to spread along peritoneal surfaces such as mesothelioma and ovarian carcinoma. Similarly, intraperitoneal chemotherapy was shown to be effective in the palliation of intractable malign ascites. The potential pharmacokinetic advantage of intraperitoneal versus intravenous administration has been demonstrated for increasing number of chemotherapeutics and biological response modifiers in the recent years. Furthermore, various advantages of drug resistance modifiers with peritoneal administration has also been shown. These observations may lead to new insights on combining chemotherapy with drug modifiers, biological response modifiers and intraperitoneal administration.

Key words: *Intraperitoneal chemotherapy, ovarian carcinoma, mesothelioma, malignancy, multidrug resistance*

Bazı antineoplastik ajanların intraperitoneal uygulanımının sistemik uygulamaya oranla tümör hücrelerin belirgin olarak artmış ilaç maruziyetiyle neticeleneceği 1978 senesindeki Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü çalışmasında gösterilmişti⁽¹⁾. İntraperitoneal (ip) kemoterapi uygulamaları mide, kolon, over karsinomlar ve malign mezotelyoma gibi sıklıkla kemoterapiye dirençli kanseri olan ve periton içi yayılımı önemli sorunlar yaratan pek çok vakada erişilmiş olan

terapötik platonun aşılabilmesi için yararlı olabilecek gibi görünmektedir. Bu hipotez özgün sitotoksik ajanların ve periton boşluğunun bilinen özelliklerine dayanmaktadır.

Intraperitoneal kemoterapi ile periton boşluğundaki ilaç konsantrasyonunu maksimize ederek periton boşluğunun yüzeyindeki dokular hedeflenmek istenmekte, kanserli yerel bölgede direnç oluşmasını önleyecek kadar yüksek doza erişebilirken, sistemik dolaşımdaki ilaç dozunu non-toksik

düzeyde tutabilmeyi sağlayabilmek amaçlanmaktadır.

1955 yılında peritoneal mezotelyomada peritoneal boşluk aracılığı ile kanser tedavisinin ilk uygulaması yapılarak semptomatik düzelme, ve ilerleme olmaksızın sağkalm süresinde artma sağlandığı rapor edilmiştir⁽²⁾. Ana ilaç etkisi hedefinin periton dışında olmadığı ve yavaş sistemik emilimin ("absorption") dezavantaj (örneğin eritropoetin) değil, avantaj olduğu (örneğin cisplatin) tedavi ajanları bu modalite için uygun gibi görünmektedir⁽³⁾. İp kemoterapi uygulanırken hedef tümör hücrelerinin periton boşluğunda veya periton boşluğunu çevreleyen dokularda olduğu varsayılmaktadır. Nitekim 2. araştırma laparotomisi ile tam remisyonda olduğu saptanan over kanserlerinde bile %50-60'ları bulan yüksek nüks oranlarının ip cisplatin uygulanması ile dramatik olarak azaldığı ve 5 yıllık yaşamın %80'leri bulduğu gösterilmiştir⁽⁴⁾. Her ne kadar bu şartları taşıyan tümörlerde batına yönelik radyoterapi uygulanabileceği düşünülebilirse de batına yönelik yaygın ve etkili radyoterapi dozlarına erişebilmeyi batındaki karaciğer, bağırsaklar, böbrekler gibi radyasyon duyarlılığı yüksek organlar engellemektedir⁽⁵⁾. Ayrıca ilerlemiş over kanserli hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda intraperitoneal kemoterapinin abdominopelvik radyoterapi uygulanmasından yaşam süresi yönünden daha avantajlı olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾.

Molekül ağırlığı 20 kilo daltonun üzerindeki hemen her çeşit ajan, hatta hücre büyüklüğündeki ajanlar toplam yüzeyi 1 m² kadar olan periton boşluğunu⁽⁷⁾ çevreleyen dokulardaki lenfatikler tarafından absorbe edilebilirler⁽³⁾. Daha küçük maddeler ise hem lenfatik, hem de kapiller sistemce absorbe edilebilirler. Peritoneal boşluk ile sistemik dolaşım arasında doğrudan madde alışverişi olmaz. Peritoneal boşluğa uy-

gulanan ilaçlar önce çevre doku interstisyumuna geçerler. Özellikle nispeten daha büyük boyutlara ve daha düşük lipid çözünürlüğüne sahip olan ilaçlar ip uygulandırmada, düşük peritoneal klerens sonucu olarak artmış ilaç hedef doku teması ile avantaj sağlama potansiyeli taşırlar.

Gerek kemoterapi ajanlarında, bunların farmakodinamilerinde elde edilen yeni veriler ve kemoterapiye dirençli kanser hücrelerinin mekanizmalarının araştırılmasının ürettiği bilgiler; gerekse peritoneal dializ ve ilaç uygulananı teknolojisinde sağlanan gelişmeler son 20 senede peritoneal kemoterapi yaklaşımının giderek gelişmesini sağlamıştır. 1978'den bu yana yapılan çalışmalar ile küçük hacimli dirençli over kanserlerinde ip kemoterapinin sistemik kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir^(1,8). Benzer olumlu sonuçlar tümör çapları 2 cm'nin altında olan 10 peritoneal mezotelyomal hastada da ip kemoterapi ile elde edilmiştir⁽⁹⁾. Kolon kanserlerinin adjuvan ip+intravenöz (iv) tedavisinin sadece iv adjuvan kemoterapiden daha üstün olduğuna ilişkin çalışmalar da ümit verici gözükmektedir⁽¹⁰⁾. Buna karşın diğer batın kanserlerinin intraperitoneal kemoterapi ile tedavilerindeki tartışmalı noktaları çözümlenecek kontrollü klinik çalışmalar henüz yeterli noktada değildir. Günümüzde intraperitoneal tümör yayılımını 3 mm inceliğine dek tanımlayabilen manyetik rezonansla görüntüleme⁽¹¹⁾ ve 5 mm'lik lezyonları tanımlayabilen bilgisayarlı tomografi gibi gelişen görüntüleme teknikleri de ip kemoterapinin daha erken ve başarılı uygulamaların sağlayabilecek gibi görünmektedir.

POTANSİYEL AVANTAJLAR

1) Sistemik toksisitenin azalması: Başlıca metabolizma ve atılımı karaciğerden olan ilaçlarda (örneğin cyclosporin A, 5 fluorouracil) intraperitoneal verilimde ilk geçiş

("first-pass") etkisinin karaciğerden olması en önemli nedeni oluşturmaktadır.

Peritoneal temizlenmenin ("clearance") çoğunluğunun genellikle portal sistem aracılığı ile etkilenmesine^(1,12) [özellikle küçük molekül ağırlıklı bileşikler⁽¹³⁾] ek olarak karaciğer yüzeyince yapılan doğrudan absorpsiyonun sistemik dolaşıma erişebilen ilaç miktarının çok küçük olmasına neden olacağı düşünülmektedir⁽³⁾. Buna karşın ip 5-fluorouracil uygulanan 4 hastanın üçünde verilen ilacın önemli bir bölümünün karaciğeri atlayarak ("bypass") absorbe edildiği gözlenmiştir⁽¹⁴⁾. Bu durumun periton yüzeyinin %15-20'sinin karaciğere portal olmayan dokuları çevrelemesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir⁽³⁾. Bütün bunlara karşın ip verilme ile iv verilme oranla 5-FU için belirlenmiş olan yüksek alansal doz yoğunluk avantajı (Tablo I) klinikte 1.5 gr ip dozun 1 gr iv dozdan daha az hematolojik toksisite oluşturmaya ile gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

2) Tümör hücrelerinin artmış ilaç maruz kalımı: Cyclosporin A gibi molekül ağırlığı (1202.6 g/L) peritoneal klerensi yavaşlatacak kadar yüksek olan ilaçlarda belirgindir. Buna karşın periton yüzeyindeki artmış ilaç teması dokunun derin tabakalarında azalmakta, örneğin 5-FU için 0.6 mm derinlikte %10'a kadar düşmektedir⁽³⁾.

1 ve 2. maddelerin sonucu olarak peritoneal kullanım ile çeşitli kanser ilaçları için sağlanabilecek yarar oranı Tablo I'de gösterilmiştir.

3) Palyasyon: Miktarca fazla ve sık parasentez gerektiren asitlerde intraperitoneal kemoterapi ile asit oluşumunun tekrarlama-sı (tam palyasyon), yada asit hacmi ve parasentez sıklığında azalma, bacaklardaki ödemde azalma (kısmi palyasyon) sağlanabilmektedir⁽¹²⁾.

4) Neoplastik anjiogenez: Küçük moleküllerin peritondan geçişlerinin a) Batın içi or-

ganlardaki ("viscera") kan kapiller permeabilitesi, b) Dokudaki kılcal damar yoğunluğu, c) Peritoneal sıvıya maruz kalan batın içi organların yüzey alanı, d) Periton sıvısı ve kandaki serbest solute yoğunlukları ile orantılı olduğu bilinmektedir⁽³⁾. Dolayısıyla neoplastik dokulardaki artmış damarlanmanın ip kemoterapi etkinliğini artırabileceği düşünülebilir.

METODOLOJİ

Peritoneal kateter küçük cerrahi müdahale ile yerleştirilir. İki keçeli (kalıcı) yada tek keçeli (geçici) Tenckhoff kateteri uygulanabilir^(12,49). Daha sonra kateter çıkış yerinde ("exit site") adaptöre bağlanır. Arzulanan sistemde ("disconnect" yada standart) sürekli ayaktan periton dializi (SAPD) adaptör takılması tercih edilir. Tedavi öncesi karın boşluğu drene edilebilir. İntraperitoneal olarak uygulanacak ilaç SAPD tekniği kullanılmayanlarda 2 litre serum fizyolojik, SAPD teknolojisi kullanımında ise %1.36 dekstrozu SAPD solusyonu içerisinde uygulanabilir.

Peritoneal boşlukta kemoterapötik içeren infüzyon sıvısı dört saat gibi süre bekletildikten sonra Tenckhoff kateter aracılığı ile periton boşluğu tamamen drene edilebilir⁽¹²⁾, yada SAPD adaptör kapatılarak verilen ilaçlar peritoneal kavitede bırakılabilir⁽⁹⁾.

Kateter hastada bulunduğu sürece kateter bakım SAPD'deki prensiplere uygun olarak yürütülür. SAPD hemşiresi bu bakımda hastaya eğitici rolünü üstlenir.

İntraperitoneal kemoterapide kullanılacak ilaç olarak günümüze dek yapılan çalışmaların çoğunluğunda cisplatin tek başına yada etoposide, mitoxantrone veya thiotepa ile kombine olarak kullanılmıştır⁽⁵⁾. İp kullanımındaki belirgin farmakolojik avantajı gösterilmiş olan paclitaxel de iyi bir aday olarak belirlenmiştir⁽¹⁶⁾.

Sonuç olarak intraperitoneal kemoterapi

Tablo I. İntraperitoneal Uygulanım Yararlılığı.

İlaç	Zirve Peritoneal sıvı düzeyi/kan düzeyi oran	Referans
5-FluoroUracil	3.5 mM'de 124 2.0 mM'de 461 (1.5 g/l litre=1.5 mM)	35 35
Carboplatin	10-18	36,37
Cyclosporin A	1000 (ip 20 mg/kg) 100 (ip 1 mg/kg)	12
Dipyridamole	47-439	26
Cisplatin (ip verilende iv'ye oranla peritoneal tümör dokusunda yüzeyden 1.5-2.2 mm'e kadar (cisplatin) 2 kat fazla; (3)	10-26	36,27
Doxorubicin	474	36,38
Etoposide	2.8 25-29	9 26
Hexamethymelamine	Ö.Y.	39
İnsülin	200-300	40
Interferon-alfa	Ö.Y.	41
Interferon-gama	Ö.Y.	42
Interleukin-2	Ö.Y.	43,44
Melphalan	Ö.Y.	45
Methotrexate	92	36,46
Mitomycin C	71	36
Mitoxantrone	620	36,19
Paclitaxel	600	16
Suramin	2.4	23
thioTEPA	Ö.Y.	47
Vancomycin	10 mg/kg'da 3.9	48

Ö.Y. = Ölçüm yapılmamış

uygulamalarının onkoloji kliniği ve SAPD programlarının işbirliği ile yürütülmeleri komplikasyonların azaltılması ve başarı oranlarının artırılması yönünden yararlı olacaktır.

ETKİNLİK

Küçük hacimli peritoneal mezotelyomal ve sistemik tedaviye dirençli over kanserlerinde peritoneal kemoterapinin etkinliği gösterilmiştir^(1,8,9). Hastanemizdede cisplatin ve paclitaxel içeren 3 ayrı sistemik kemoterapi rejimi ile remisyona girmemiş olan over kanserli bir hastanın intraperitoneal cisplatin+etoposide uygulanmasıyla tam remisyona girdiği gözlenmiştir⁽¹⁷⁾. Buna karşın ip platin uygulamalarında daha önceden sistemik platin uygulamasına dirençli iri kalıntılı ("bulky residual") over tümörlü yada peritoneal mezotelyomal hastalarda ise cevap oranları düşük bulunmuştur^(9,18). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda elde edilmiş sonuçlar ise yeni yaklaşımlar ile ip kemoterapinin sadece asit palyasyonunda değil, yaşam süresinde de iv kemoterapiye oranla daha etkili olabileceğini düşündürmektedir^(12,19,20,49).

KOMPLİKASYONLAR

- 1) Peritoneal kateter tüneli ve/veya çıkış yeri enfeksiyonu.
- 2) Peritoneal kateter fonksiyon bozukluğu ("catheter malfunction")
- 3) Tıkanma yada rotasyon.
- 4) Periton giriş yeri fonksiyon bozukluğu ("port malfunction").
- 5) Cilt altı sızıntı, karın cildi amfizemi ("insufflation").
- 6) Hematom/kanama.
- 7) Kolon perforasyonu: Tek kullanımlı kateterlerde %24'e dek gözlenebilir⁽²¹⁾.
- 8) Karın içi fibrozis veya yapışıklık.
- 9) Abdominal ağrı: En sık görülen komplikasyondur. Yarı kahçı port sistemlerinde

%8-23'e, tek kullanımlı kateterlerde %5-68'e dek gözlenebilir⁽²¹⁾.

10) Bulantı ve kusma.

11) Kemik iliği baskılanması: Lökopeni, anemi, trombositopeni.

12) Renal yetmezlik.

13) Hipertansiyon.

14) Diğer: Ototoksosite, nöropati.

Intraperitoneal kemoterapi uygulamalarında çıkış yeri ve kateter komplikasyonları bazı merkezlerde %25-30 oranına erişebilmekte ve ip kemoterapi esnasında yanma, düşük akım hızı yada akmama, karın ön duvarında cilt altı amfizemi gibi belirtilere neden olabilmektedir^(12,22). İp kemoterapide gözlenen kemik iliği baskılanması gibi sistemik yan etkiler ise aynı ilaçların intravenöz uygulamalarında gözlenen sıklık ve şiddetin çok altındadır^(12,15,22).

İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

1) Sistemik toksisiteyi nedeniyle etkili dozlarda kullanılamayan büyüme faktör inhibitörlerinin intraperitoneal kullanımda yeterli dozlarda kullanılabilirliği. Lipid büyüme faktör LPA'nın inhibitörü olan suraminin ip kullanım ile peritoneal mezotelyoma tedavisinde elde edilen başarı bu konuda güzel bir örnektir⁽²³⁾.

2) Çok ilaca direnç (ÇİD) değiştiricileri ("modifier") ile ip kemoterapi kombinasyonu. Kanserli hastaların sıklıkla ölümlerine neden olan kemoterapiye direnç fenomenini yenmeyi sağlayan kemosenstizerlerin kullanımında tümör hücrelerinin kemoterapiye dirençlerini kırmak için gereken dozların ciddi sistemik yan etkilere yol açması en önemli engeldir. Cyclosporin A (CsA) gibi intraperitoneal ilaç kullanım avantajlarına sahip kimyasalların ip kemoterapiye eklenmeleri çok umut verici gibi görünmektedir⁽¹²⁾. CsA intraperitoneal sıvı düzeyi/kan

düzeyi oran 1000 kata kadar çıkabilmekte olup bu düzey ip kemoterapiden sonra en az 12 saat devam etmektedir. 100 kat yükseklik ise ip uygulamadan sonra en az 43 saat sürmektedir. Klasik ÇİD (MDR1) blokaj için gereken CsA düzeyi 1 µgr/mL, cisplatin direncini kırmak için gereken CsA düzeyi 2-5 µgr/mL⁽²⁴⁾ iken intraperitoneal uygulamada 34.6 mg/kg CsA verilebilmektedir⁽¹²⁾. Bu dozda ip CsA konsantrasyonu 1.2 mg/mL'ye ulaşabilmektedir. Platin grubu kemoterapötiklere karşı olan direncin yenilebilmesinde CsA kullanılabilmesine ek olarak MDR1 fenomeni yoluyla kendisine karşı direnç gelişebilen⁽²⁵⁾, ve over karsinomlarında etkinliği bilinen paclitaxel direncine karşı da CsA kullanılabilme olasılığı bu yaklaşımın potansiyelini güçlendirmektedir.

Benzer şekilde MDR1 fenomeni yoluyla kendisine karşı direnç gelişen ajanlar arasında bulunan etoposide⁽²⁵⁾ direncine karşı dipirydamole kullanılabilmenin etkinliği etoposide sitotoksitesini 5.5 kat artıran dipirydamole konsantrasyonu olan 20 µM'ın 1.5-3.5 katının ip uygulamada elde edilebilmesiyle gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Eşzamanlı plazma dipirydamole konsantrasyonu ise sadece 0.2-0.7 µM olmuştur.

3) İntraperitoneal kemoterapi uygularken eşzamanlı sistemik antitoksik ilaçlar kullanımı ile kemoterapi toksisitesinin azaltılması. İp cisplatin uygulanmasıyla bir yandan sistemik ilaç seviyesinin 10-25 katı düzey elde edilip, ayrıca sistemik cisplatin etkisinin eşzamanlı iv thiosulfate verilmesiyle bloke edilebilmesi bu modaliteye güzel bir örnektir^(9,27,28).

4) İntraperitoneal kemoterapi ile hiperterminin birlikte kullanımı ile lokal kanser kontrolünün artırımı⁽²⁹⁾, yada ip ilaç verilmesi sırasında hastanın yatar pozisyonda tutulmasıyla sistemik dolaşıma geçiş süresinin uzatılması⁽³⁰⁾.

5) Eşzamanlı sistemik+intraperitoneal kemoterapi uygulamasıyla olası sistemik kalıntı tümör hücrelerinin daha iyi kontrolü ile birlikte peritoneal kavitedeki tümör nodüllerine daha etkili ilaç girişini ("penetration") sağlamak^(12,20).

6) İntraperitoneal yoldan kanser hücrelerindeki antijenlere karşı geliştirilmiş monoklonal antikolar (MAK) kullanımı ile karın içi kanserlerinin tedavisi, özgün kanser hücreleri eliminasyonu sağlayacağı düşünülerek oldukça ilgi uyandıran bir kavramdır. Bu antikolara toksik maddeler (veya radyoaktif izotoplar) bağlanması ile tümör heterojenitesinin aşılabileceği ve tedavi etkinliğinin artırılacağı düşünülmektedir. MAK'ların asit sıvısındaki tümör hücrelerine kolayca erişebildiği gösterilmiş ise de⁽³¹⁾; MAK'ların doku içi kanser hücrelerine erişebilmeleri gerek yüksek molekül ağırlıkları, gerekse bağlanma bölgesi engeli ("binding-site barrier") nedeniyle ciddi biçimde engellenmektedir^(32,33).

7) İntraperitoneal radyoaktif izotopların kullanımı. Özellikle toksisitesi sınırlı olan ve 3-5 mm maksimal doku içine girme kapasitesine ("penetration"), ve 14.3 günlük bir yarı ömre sahip bir beta ışın yayıcısı olan kromik fosfat (P-32) iyi bir aday gibi görünmektedir ve over kanserlerinde 20 yıl aşkın bir deneyim birikimi oluşmuştur. İntraperitoneal P-32 uygulamalarıyla evre I ve II over kanserlerinde düşük relaps oranları elde edilebilirken, ileri evrelerde bu başarıya ulaşılamamıştır^(5,34).

SONUÇ

İntraperitoneal tedavi ilkelerinin özellikle gastrointestinal kanserler, over kanseri, ve mezotelyomalarda kemoterapi ve/veya biyolojik tedavi protokolleri ile birleştirilmesinin etkili olabileceğini giderek artan sayıda çalışma desteklemektedir.

Hücreler arası madde alışverişini ve hücrelerin kendilerini kimyasal saldırılardan korumalarını sağlayan temel mekanizmaların anlaşılması, ve bu mekanizmaların bağışıklık sistemi gibi diğer sistemler ile olan ilişkilerinin araştırılmalarından elde edilecek yeni veriler kemoterapinin kemosensitizerler ve/veya biyolojik tedavi modaliteleri ile kombine edilmesi gibi yeni ufuklar açabilecektir. Gerek temel bilimler araştırmalarının bu konudaki sonuçları; gerekse SAPD ve onkoloji kliniklerinin yakın işbirliği klinisyenlerin daha az toksik, ve daha etkili kanser tedavileri oluşturabilmelerini sağlayabilecektir.

Geliş tarihi: 30.10.1997

Yayına kabul tarihi: 12.11.1997

Yazışma adresi:

Dr. Burhan SAVAŞ
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Onkoloji Bilim Dalı
ANTALYA

KAYNAKLAR

1. Dedrick RL, Myers CE, Bugay PM. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1-11.
2. Rose RG, Palmer JD, Longheed MN. Treatment of peritoneal mesothelioma with radioactive colloidal gold. *Cancer* 1955; 8: 478-481.
3. Flessner MF, Dedrick RL. Intraperitoneal chemotherapy. In: Gokal R, Nolph KD (ed). *The Textbook of Peritoneal Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1994; 769-789.
4. Menczer J, Ben-Baruch G, Rizel S, Brennan H. Intraperitoneal chemotherapy vs no treatment in patients with ovarian carcinoma who are in complete clinical remission. *Cancer* 1992; 70: 1956-1959.
5. Morgan MA, Rubin SC. Secondary cytoreduction in epithelial ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1995; 18: 1-8.
6. Ben-Baruch G, Menczer J, Feldman B, Rizel S, Brenner H. Intraperitoneal cisplatin chemotherapy versus abdominopelvic irradiation in ovarian carcinoma patients after second look laparotomy. *European Journal of Gynecologic Oncology* 1994; 15: 272-276.
7. Ersoy FF. Periton boşluğunun anatomi ve klinik fizyolojisi. Akçiçek SF (ed). *Sürekli ayaktan periton dializi (SAPD): Temel bilgiler kitabı*. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1997; 51-62.
8. Markman M, Reichman B, Hakes T. Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small volume residual ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10: 1479-1484.
9. Langer CJ, Rosenblum N, Hogan M, Nash S, Bagchi P, LaCreta FP, Catalano R, Comis RL, O'Dwyer PJ. Intraperitoneal cisplatin and etoposide in peritoneal mesothelioma: favorable outcome with a multimodality approach. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1993; 32: 204-208.
10. Scheithauer W, Marczell A, Depisch D, Salem G, Stöger F, Kornek G, Burger D, Rosen L, Greiner R, Kovacs J. Combined iv and ip chemotherapy with 5FU + LV versus 5FU+levamisole for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 14: 273.
11. Ricke J, Hosten N. Peritoneal carcinomatosis. *Abdominal Imaging* 1977; 22: 235-236.
12. Chambers SK, Chambers JT, Davis CA, Kohorn EI, Schwartz PE, Lorber MI, Handschumacher RE, Pizzorno G. Pharmacokinetic and phase I trial of intraperitoneal carboplatin and cyclosporine in refractory ovarian cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 1945-1952.
13. Lukas G, Brindle SD, Greengard P. The route of absorption of intraperitoneally administered compounds. *J Pharmacol Exptl Therap* 1971; 178: 562-566.
14. Speyer JL, Collins JM, Dedrick RL, Brennan MF, Buckpitt AR, Londer H, DeVita VT, Myers CE. Phase I and pharmacological studies of 5-fluorouracil administered intraperitoneally. *Cancer Research*

- 1980; 40: 567-572.
15. Gianola FL, Sugarbaker PH, Barofsky I, White DE, Myers CE. Toxicity studies of adjuvant intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 1986; 9: 403-410.
 16. Markman M, Rowinsky E, Hakes T. Phase I trial of intraperitoneal Taxol: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10: 1485-1491.
 17. Savaş B, Ersoy FF. İntraperitoneal kemoterapiyle remisyonu giren sistemik tedaviye dirençli over karsinomu olgusu. Yayınlanmamış gözlem 1997.
 18. Markman M, Reichman B, Hakes T. Responses to second line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: Influence of a prior response to intravenous cisplatin. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9: 1801-1805.
 19. Topuz E, Aydiner A, Saip P, Aslay I, Salihoğlu Y, Berkman S, Bengisu E. Evre I-C over kanserinde adjuvan intraperitoneal kemoterapi. XII. Ulusal Kanser Kongresi Kitapçığı 1997; 358.
 20. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV. Phase II study of intraperitoneal cisplatin/intravenous (iv) cyclophosphamide vs iv cisplatin/ cyclophosphamide in patients with optimal disease stage III ovarian cancer: A SWOG-GOG-ECOG intergroup study (INT 0051). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1995; 14: 273.
 21. Topuz E, Aydiner A, Saip P, Aydın T, Salihoğlu Y, Topuzlu C. Local complications associated with intraperitoneal chemotherapy. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 1997; 16: 1351.
 22. Chambers JT, Chambers SK, Kohorn EI. Uterine papillary serous carcinoma treated with intraperitoneal cisplatin and intravenous doxorubicin and cyclophosphamide. *Gynecologic Oncology* 1996; 60: 438-442.
 23. Westermann AM, Dubbelman R, Moolenaar WH, Beijnen J, Rodenhuis S. Successful intraperitoneal suramin treatment of peritoneal mesothelioma. *Annals of Oncology* 1997; 8: 801-802.
 24. Morgan RJ, Margolin K, Raschko ML. Phase I trial of carboplatin and infusional cyclosporine in advanced malignancy. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13: 2238-2246.
 25. Savaş B, Cole S, Akoğlu T, Pross H. P-glycoprotein mediated multidrug resistance and cytotoxic effector cells. *Natural Immunity* 1992; 11: 177-192.
 26. Isonishi S, Kirmani S, Kim S, Plaxe SC, Braly PS, McClay EF, Howell SB. Phase I and pharmacokinetic trial of intraperitoneal etoposide in combination with the multidrug resistance modulating agent dipyridamole. *Journal of the National Cancer Institute* 1991; 83: 621-625.
 27. Howell SB, Pfeifle CE, Wung WE, Olshen RA. Intraperitoneal cis-diaminedichloroplatinum with systemic thiosulfate protection. *Cancer Research* 1983; 43: 1426-1431.
 28. Howell SB, Pfeifle CE, Wung WE. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Annals of Internal Medicine* 1982; 97: 845-851.
 29. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Panteix GG, Bienvenu J, Brachet A, Salle B, Braillon G. Gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: does hyperthermia constitute a new therapeutic approach ? *Ann Chir* 1993; 47: 414-418.
 30. Barrett JS, Fisher SJ, Wahl RL. Postural effects on peritoneal transport and systemic uptake of radiolabeled monoclonal antibodies. *Cancer Immunology Immunotherapy* 1997; 44: 173-178.
 31. Griffin TW, Collins J, Bokhari F, Stockl M, Brill AB, Ito T, Emond G, Sands H. Intraperitoneal immunoconjugates. *Cancer Research* 1990; 50: S1031-1038.
 32. Fujimori K, Covell DB, Fletcher JE, Weinstein JN. A modelling analysis of monoclonal antibody percolation through tumors: a "binding site barrier". *Journal of Nuclear Medicine* 1990; 31: 1191-1198.
 33. van Osdol W, Fujimori K, Weinstein JN. An analysis of monoclonal antibody distribution in microscopic tumor nodules: consequences of a "binding site barrier". *Cancer Research* 1991; 51: 4776-4784.
 34. Varia M, Rosenman J, Venkatraman S, Askin F, Fowler W, Walton L, Halle J, Currie J.

- Intraperitoneal chromic phosphate therapy after second-look laparotomy for ovarian cancer. *Cancer* 1988; 61: 919-927.
35. Arbuck SG, Trave F, Douglas Jr HO, Nava H, Zakrzewski S, Rustum MY. Phase I and pharmacologic studies of intraperitoneal leucovorin and 5-fluorouracil in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1986; 4: 1510-1517.
36. Markman M, Reichman B, Hakes T, Curtin J, Jones W, Lewis JL et al.. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 1565-1570.
37. Elferink F, van der Vijgh WJF, Klein IL. Pharmacokinetics of carboplatin after intraperitoneal administration. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1988; 21: 57-60.
38. Ozols RF, Young RC, Speyer JL, Sugarbaker PH, Greene R, Jenkins J, Myers CE. Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer. *Cancer Research* 1982; 42: 4265-4269.
39. Wikes AD, Howell SB. Pharmacokinetics of hexamethylmelamine administered via the ip route in an oil emulsion vehicle. *Cancer Treat Rep* 1985; 692: 657-662.
40. Wideroe T-E, Smeby LC, Berg KJ, Jorstad S, Svart TM. Intraperitoneal ¹²⁵I-insulin absorption during intermittent and continuous peritoneal dialysis. *Kidney International* 1983; 23: 22-28.
41. Berek JS, Hacker NF, Lichtenstein A, Jung T, Spina C, Knox RM et al.. Intraperitoneal recombinant alpha-interferon for "salvage" immunotherapy in stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Research* 1985; 45: 4447-4453.
42. D'Acquisto R, Markman M, Hakes T, Rubin S, Hoskins W, Lewis JL. A phase I trial of intraperitoneal recombinant gamma interferon in advanced ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6: 689-695.
43. Chapman PB, Kolitz JE, Hakes T, Gabrilove JL, Welte K. A phase I pilot study of intraperitoneal recombinant interleukin 2 in patients with ovarian carcinoma. *Invest New Drugs* 1988; 6:179-188.
44. Urba WJ, Clark JW, Steis RG, Bookman MA, Smith JW, Beckner S, Maluish AE, Rossio AL, Rager H, Ortaldo AR, Longo DL. Intraperitoneal lymphokine-activated killer cell/interleukin-2 therapy in patients with intra-abdominal cancer: immunologic considerations. *Journal of National Cancer Institute* 1989; 81: 602-611.
45. Piccart MJ, Abrams J, Dodian PF. Intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and melphalan. *Journal of National Cancer Institute* 1988; 80: 1118-1124.
46. Jones RB, Collins JC, Myers CE, Brooks AE, Hubbard SM, Balow JE, Brennan ME, Dedrick RL, DeVita VT. High volume intraperitoneal chemotherapy with methotrexate in patients with cancer. *Cancer Research* 1981; 41:55-59.
47. Lewis C, Lawson N, Rankin EM. Phase I and pharmacokinetic study of intraperitoneal thioTEPA in patients ovarian cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1990; 26: 283-287.
48. Bunke CM, Aronoff GR, Brier ME, Sloan RS, Luft FC. Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical Pharmacol Ther* 1983; 34: 621-637.
49. Topuz E, Aydiner A, Saip P, Berkman S, Aslay I, Dinçer M, İnan S, Salepçi T, Taş F, Onat H, Aykan F. Refrakter over kanserinde intraperitoneal kemoterapi. *Türk Onkoloji Dergisi* 1995; 10: 96.