





DOI: : 10.38136/jgon.1397682

## İleri Evre Nüks Over Kanserlerinde Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Uygulamasına Etki Eden Faktörler Factors Effecting on Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced Recurrent Ovarian Cancer

ZEHRA OZTURK BASARIR<sup>1</sup>SEVGİ AYHAN<sup>1</sup>TUFAN ARSLANCA<sup>1</sup>BÜLENT ÖZDAL<sup>1</sup> Orcid ID: 0000-0001-8219-116X Orcid ID: 0000-0003-1697-8583 Orcid ID: 0000-0001-9686-1603 Orcid ID: 0000-0001-9829-688X<sup>1</sup> Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK), ileri evre over kanserlerinde uygulanan tedavi yöntemidir. Isı ile birlikte kanser ilaçlarının doğrudan periton içerisine verilerek sitoreduktif cerrahi ile birlikte peritoneal metastazların kontrolünü amaçlar. Çalışmamızda ileri evre over kanseri tanısı alıp primer sitoreduktif cerrahi ile tedavi edilen ve nüks sonrası sekonder sitoreduksiyon + HIPEK uygulaması ile tedavi edilen hastaların ilk tedavi sırasındaki klinikopatolojik özellikleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** İleri evre over kanserinin primer tedavisi sonrası nüks tespit edilen ve sekonder sitoreduktif cerrahi ve beraberinde HIPEK ile tedavi edilen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, evreleri, laboratuvar ve klinik seyirleri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** HIPEK ile tedavi edilen toplam 29 nüks ileri evre over kanseri hastası dahil edilmiştir. Primer cerrahi sırasında sekiz olguda R0, 20 olguda R1 ve bir hastada R2 rezeksiyon mevcuttur.. R0 rezeksiyon uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek sağkalım oranı gözlenmiştir ( $p<0.003$ ). Aynı ilişki HIPEK sonrasında gözlenen sağkalımda da aynı yönde devam etmiştir ( $p<0.004$ ). Yan etki ve komplikasyon oranlarımız daha çok grade 1 ve 2 düzeyinde ve palyatif olarak tedavi edilmiş olup, sekiz hastada Grade III ve iki hastada Grade IV yan etki gözlenmiştir.

**Sonuç:** HIPEK yöntemi kabul edilebilir yan etki oranı ile yüksek dozlarda kemoterapi uygulamasına imkan vermektedir. Bu yöntemin ideal kullanım alanının tespiti için farklı parametrelerin irdelenmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda ilk cerrahinin rezeksiyon sınırlarının tedavi sonrası sağkalım oranları üzerine etkisinin olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında HIPEK uygun hasta profilinde kabul edilebilir bir tedavi yöntemi olarak sunulabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertermik intraperitoneal kemoterapi, Nüks Over kanseri, Sitoreduktif cerrahi

### ABSTRACT

**Aim:** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is treatment method used in advanced-stage ovarian cancers. It aims to control peritoneal metastases in conjunction with cytoreductive surgery by directly administering cancer drugs into the peritoneum along with heat. We aimed to examine relationship between clinical-pathological features at the time of initial treatment and survival of patients diagnosed with advanced-stage ovarian cancer, treated primary cytoreductive surgery, subsequently with secondary cytoreduction + HIPEC following recurrence.

**Materials and Methods:** Patients diagnosed advanced-stage ovarian cancer, detected after primary treatment, and treated secondary cytoreductive surgery and HIPEC were retrospectively examined. Patients demographic characteristics, stages, laboratory, clinical courses were retrospectively analyzed.

**Results:** 29 patients with recurrent advanced-stage ovarian cancer treated with HIPEC were included in our study. During primary surgery, eight cases had R0, 20 had R1, one patient had R2 resection. Statistically significant higher survival rate was observed in patients undergoing R0 resection ( $p<0.003$ ), same relationship continued in the survival observed after HIPEC ( $p<0.004$ ). Our rates of side effects and complications were mostly at grade 1, 2 and were managed palliatively, with grade III in eight patients, grade IV in two patients.

**Conclusion:** HIPEC method allows the administration of high doses of chemotherapy with an acceptable rate of side effects. It is crucial to examine different parameters to determine the ideal application of HIPEC. We found that resection margins of the initial surgery had an impact on post-treatment survival rates. Based on these findings, HIPEC can be presented as an acceptable method in an appropriate patient profile.

**Keywords:** Cytoreductive surgery, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, Recurrent ovarian cancer.

## GİRİŞ

Over kanseri, cerrahi ve kemoterapi alanındaki gelişmeler karşın bilinen en ölümcül jinekolojik kanserlerden birisi olmaya devam etmektedir (1-2). Anatomik olarak overlerin derin yerleşimi, spesifik olmayan şikayetlerle hastanın başvurmasının yanı sıra hastalığın yayılım şekli de kanser hücrelerinin tamamen çıkartılmasını ve hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır. Over kanserinin en ayırt edici özelliklerinden birisi peritoneal yayılım göstermesidir (2-3). Primer tümörün over yüzeyi ve fallop tüplerine ulaşması neticesinde peritoneal sıvı ile birlikte tüm abdominal kaviteye yayılım gösterir (2-3).

Epitelyal over kanserlerinde intraperitoneal tedaviler arasında abdominal boşluğa yüksek ısı ile birlikte kemoterapi uygulaması (HİPEK) özellikle peritoneal ekilme gösteren nüks hastalarda tercih edilen bir yöntemdir (3-4). HİPEK'in tümör hücreleri üzerindeki doğrudan engelleyici etkisinin yanısıra immunolojik yolaklarla da etkinlik sağladığı düşünülmektedir (3-4).

Birçok avantajına karşın HİPEK'in etkinlik düzeyi hakkında farklı görüşler mevcuttur (5-7). Primer sitoredüktif cerrahiyle birlikte, interval sitoredüktif cerrahi veya nüks sonrası uygulama gibi farklı klinik senaryolarda değişken sonuçlar elde edilebilmektedir. Bunun yanı sıra HİPEK uygulamasının yaşam kalitesini düşürme veya mortaliteyi arttırdığına yönelik endişeler nedeniyle bunu değerlendirme amaçlı yapılan birçok çalışmada yöntemin güvenli olduğu gösterilmiştir (8-9). Son olarak maliyet ve temin sorunları yöntemin dünya üzerinde yaygın uygulanmasının ve sonuçların daha kesin tanımlanmasının önüne geçen diğer faktörler olarak sayılabilir.

HİPEK uygulama zamanlaması ve etkinliği konusuna bir görüş birliği bulunmamaktadır. İlk amacımız uygulama endikasyonu ve yöntemi konusunda standart olan bir grupta HİPEK uygulamasının etkinlik ve güvenilirliğinin incelenmesidir. İkincil olarak nüks over kanserinde yapılan uygulamalarda ilk cerrahinin genişliğinin HİPEK'in etkinliği ile ilişkisini araştırmaktır.

## MATERIALS AND METHODS

2014-2017 yılları arasında üçüncü basamak sağlık merkezinde yer alan bir jinekolojik onkoloji kliniğinde sitoredüktif cerrahi ile birlikte HİPEK ile tedavi edilen ileri evre over kanseri hastaları retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm hastalardan verilerinin değerlendirilmesi ile ilgili yazılı onam alınmıştır. Retrospektif veri incelemesi temeline dayanan bu çalışma için hastanenin lokal etik kurulundan E2-23-4887(11.10.2023) sayısı ile izin

alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Evre 3-4 over kanseri ile primer sitoredüktif cerrahi uygulanan; primer tedavi sonrasında nüks gelişen ve HİPEK uygulanmış olan ve iki yıldan uzun takip süresi olan olgular çalışmaya dahil edilmişlerdir. İlk ameliyatta HİPEK uygulanan, seröz kanser dışı patolojik tanısı olan ve eksik dokümantasyon ile yetersiz takibi (<2 yıl) olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

HİPEK tekniğinin primer sitoredüksiyon sonrası nüks gelişen olgularda sitoredüktif cerrahi sonrası uygulanması da uygulama endikasyonlarından en sık kullanılanlardan biridir. Bizim çalışmamızda Sugarbaker ve ark.'nın tekniklerinde olduğu gibi 42 derecede 2-2.5 litre periton diyaliz solüsyonunda seyreltilmiş kemoterapi ajanı ile HİPEK için kapalı bir teknik kullanılmıştır (10). Abdominal drenaj dört kanaldan uygulanmıştır. Belmont hipertermi pompası intraperitoneal ajanını tek bir giriş kateteri yoluyla iletmek için kullanılmış olup tüm olgulara 60 dakika boyunca HİPEK uygulanmıştır. Tüm hastalarda cisplatin ve doxorubisin kemoterapötik olarak tercih edilmiştir. İlaç dozları hastanın yaş, medikal durumu, boy ve kilosuna göre düzenlenmiştir. Sıcaklık problemleri intraperitoneal sıcaklığı izlemek için kullanılmıştır ve eşleşen drenlerin ucuna sabitlenmiştir. Uygulama sonrasında giriş kateteri çekilerek drenlerden bir veya iki tanesi ameliyat sonrası drenaj amacıyla kanama riski olan rezeksiyon bölgesine ve Douglassa bırakılarak takibi yapılmıştır.

Bütün analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences-17.0, Chicago, IL, ABD) uygulaması ile yapılmıştır. Sürekli olan tam değişkenler ortalama± standart sapma ve yüzdeler olarak belirtilmiştir. P-değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier sağkalım eğrileri kullanılmıştır. Rezeksiyon miktarları gibi klinikopatolojik parametrelerin sağkalım oranları ile ilişkisini incelemek için ki-kare testi kullanılmıştır. Cox regresyon analizi ise sağkalım üzerinde etkisi olması muhtemel parametrelerin birlikte değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

## RESULTS

Seröz epitelyal over kanseri tanısı ile primer sitoredüktif cerrahi ve adjuvan kemoterapi ile tedavi sonrası nüks gelişen 29 olgu incelendi. Hastaların ortalama yaşı 62.4 (27-76) idi. Hastaların tamamı jinekolojik onkoloji kliniğinde, bu alanda uzmanlaşmış cerrahlar tarafından ameliyat edilmiştir. Rezeksiyonun sınıflandırılması da aynı şekilde jinekolojik onkoloji alanında ihtisaslaşmış patologlar ve klinisyenler tarafından değerlendirilmiştir.

Hastaların tamamı primer cerrahilerinde total abdominal histerektomi (TAH) - bilateral salpingooferektomi (BSO) ve pelvik, para-aortik lenfadenektomiye standart olarak içeren debulking (primer sitoredüktif cerrahi) ile tedavi edilmişlerdir.

Hastaların biri (4 %) evre IIIA1, 22'i (76%) evre IIIC ve diğer 6'sı (20%) evre IV idi. Hastaların operasyon materyallerinin histopatolojik incelemesi ve intraoperatif rezidü tümör boyutunun değerlendirilmesi sonucunda sekizinde R0, yirmi hastada R1 ve bir hastada R2 rezeksiyon tespit edilmiştir. İlk operasyon sonrası patolojik değerlendirme sonucu üç hastada (%11) orta, diğer 26 hastada (%89) yüksek dereceli tümör tespit edilmiştir. Nüks sırasındaki uygulanan sitoredüktif cerrahide sekiz hastada (%27.5) visseral(yüzeyel) organ metastazı, yirmibir (72.5) hastada alt batin peritoneal ve seroza metastazı ve bir hastada da üst ve alt batin metastazı tespit edilmiştir. (Tablo1)

Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri.		Ölü	Sağ
Total hasta sayısı	29 (%100)	22	7
Median yaş (aralık), yıl	62 (27 – 76)		
Evre			
III A1	1	1	0
III C	22	15	7
IV	6	6	0
Histoloji			
Orta			
Yüksek	3	3	0
	26	19	7
Cerrahi			
RO	8	3	
R1	20	18	5
R2	1	1	2
HİPEK Kemoterapi			
Adriamisin	1	1	0
Sisplatin	3	2	1
Sisplatin+doksorubisin	25	19	6
Uzak organ metastazı			
Var	6	1	5
Yok	22	6	2

HİPEK uygulamasında bir hastada adriamisin üç hastada sadece sisplatin ve kalan 25 hastada sisplatin ve doksorubisin uygulanmıştır. Toplam sekiz hastada hiçbir komplikasyon gözlenmemiştir. Komplikasyon olarak, üç hastada medikal tedavi ile düzelen böbrek yetmezliği, üç hastada konservatif tedavi ile düzelen subileus tablosu gözlenmiştir. Bir hastada ise daha şiddetli böbrek yetmezliği tablosu nedeniyle geçici diyaliz ihtiyacı gereksinimi olmuştur. Plevral efüzyon toplam yedi hastada gözlenen en sık yan etki olarak raporlandı. Bir hastada toraks tüpü yerleştirilmesi ihtiyacı olmuştur. Bir hastada anastomoz kaçağı gözlenmiştir. Anastomoz kaçağı olan hasta yeniden anastomoz tamiri ile tedavi edilmiştir. Yine üç hastada yara yeri enfeksiyonu nedeniyle yatak başı pansuman ile tedavi edilmiş olup diğer hastalar konservatif yöntemlerle takip edilmişlerdir. (Tablo2)

Tablo 2. Hastalarda gözlenen komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	n (%) 21
Anastomoz kaçağı	1 (3,4%)
Atelektazi	3 (10,3%)
Ateş+ kan transfüzyonu gereksinimi	4 (13,7%)
Ağır böbrek yetmezliği	1 (3,4%)
Geçici böbrek yetmez	3 (10,3%)
Hematüri,ateş	1 (3,4%)
İleus+atelektazi	1 (3,4%)
Kusma,subileus	2 (6,9%)
Malign hipertermi	1 (3,4%)
Pulmoner emboli	1 (3,4%)
Trombositopeni+subileus	1 (3,4%)
Torosentez	1(3,4%)
Yara yeri infexionu	3 (10,3%)
Yok	8 (27.6%)

#### İstatistiksel analiz

Hastaların tanı anındaki CA-125 değerleri ortancası 600 (88–2200) IU/L iken; HİPEK öncesinde ortalama CA-125 değeri 230 (25-3300) IU/L sonrasında ise ortalama CA-125 değeri 210 (10-2249) IU/L olmuştur. Son kontrollerde hastaların yedisi sağ iken kalan 22 hasta ilk ameliyattan ortalama (24-124) ay sonra kaybedilmişlerdir. Hastaların toplam hastanede yatış süreleri ortalaması 16 gün (7-36) olup hastalar komplikasyonsuz olarak taburcu edilmişlerdir.

Hastaların sağkalım süreleri primer ameliyattan sonra ortalama (24-124) ay olup HİPEK sonrasında sağkalım süreleri ortalama (12-94) ay olarak tespit edilmiştir. R0,R1 ve R2 rezeksiyon yapılan grupların sağkalım olan etkisi incelendiğinde R0 rezeksiyonlarda R1 ve R2 rezeksiyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bir sağkalım gözlenmiştir. ( $p<0.003$ ) Aynı ilişki HİPEK sonrasında gözlenen sağkalımda da aynı yönde devam etmiştir. ( $p<0.004$ ) (Şekil 1).

## TARTIŞMA

Lenfatik yayılım ve peritoneal yayılım jinekolojik kanserlerin yol açtığı mortalitenin önemli nedenleridir (2-3). Epitelyal over kanserlerinde tümör hücrelerinin over yüzeyinden veya Fallopiyan tüplerinden peritoneal boşluğa hastalığın görece erken dönemlerinde yayılması hastaların çoğunlukla ileri evrelerde tanı almasına neden olmaktadır (10-11). Yaygın hastalık olarak değerlendirilebilecek olan bu evrelerde sitoredüktif cerrahi ve adjuvan tedavi yöntemleri uzun zamandır bilinen tedavi yöntemleridir. Ancak kombine uygulamalarla bile global düzeyde yılda 6/100.000 olan insidansa karşın 4/100.000 olan ölüm oranları gözlenmektedir (12). Beş yıllık sağkalımları oldukça düşük olarak %50'den azdır. Peritoneal yüzeylerde cerrahi olarak ulaşımın güç olduğu veya görülemeyen alanlardaki kalıntı hücrelerin sistemik kemoterapi ile ortadan kaldırılması mümkün gözükmemektedir (13-14).

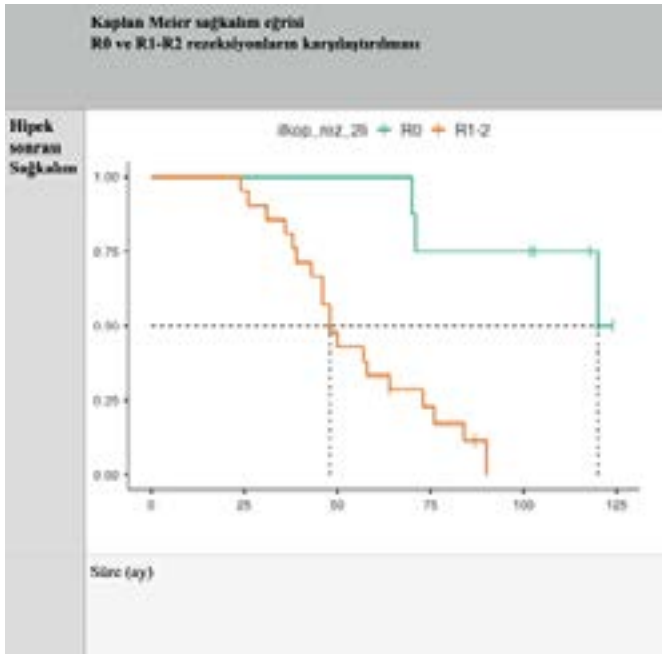
Hipertermik intraperitoneal kemoterapi kalıntı hücrelerin ol-

duğu varsayımı ile nüks tespit edilen ve sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Son yıllarda bu yöntem giderek daha sık uygulanır hale gelmiştir (9,14). Primer ve interval sitoredüktif cerrahi sırasında veya nüks sonrasında olmak üzere HİPEK genellikle üç farklı klinik senaryoda uygulanmaktadır (9). Hipertermi, klasik intraperitoneal kemoterapi uygulamasına ek olarak doğrudan sitotoksik etkisi, kemoterapötik ilaçlarla sinerjistik etkisi, ilaç penetrasyonunu artırması ve ısı şok proteinleri ile immunolojik etkisi nedeniyle tercih edilmektedir (3). Çalışmamıza konu olan grupta da primer cerrahi sonrasında nüks gözlenmesi sonrası peritoneal yayılımın kontrol altına alınması amacıyla HİPEK uygulaması tercih edilmiştir.

Peritoneal boşluğa sistemik olarak verilemeyecek yüksek doz kemoterapi verilmesinin hem etkinliği arttıracığı hem de sistemik yan etkilerden korunmayı sağlayacağı düşüncesi ile Avrupa da yürütülen HİDOC (High dose ovarian cancer) çalışması

yüksek doz intraperitoneal kemoterapinin sağkalıma olumlu etkisini gösterememiştir (15). Benzer şekilde 1590 hasta içeren ve evre II-III over kanseri olan (Rezidü <1cm) hastaların dahil edildiği çalışmada da intraperitoneal tedavinin anlamlı bir sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir (16). OVHIPEC-2 faz III randomize kontrollü klinik çalışmasında ise 500'ün üzerinde yeni tanıli Evre III over kanseri hastalarında HİPEK eklenmesinin total sağkalım üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlanmaktadır. Halen devam eden bu çalışmada da tam veya tama yakın (<2.5 mm) rezeksiyonlar dahil edilmektedir (17-18). Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde temel olarak evre ve dahil edilme kriterleri olarak kullanılan rezidü tümörün miktarındaki farklılık nedeniyle çalışmaların doğrudan karşılaştırılması ve HİPEK'in klinik yeri konusunda net bir kanaat elde edilmesi son derece zordur. Çalışmamızda primer cerrahide R0 rezeksiyon elde edilen hastalarda anlamlı şekilde sağkalımın arttığını gözlemledik. (P<0.001) Bu ilişki hem primer cerrahiden sonra geçen toplam sağkalımda hem de HİPEK sonrası geçen sağkalımda devam etmiştir. (Şekil 1)

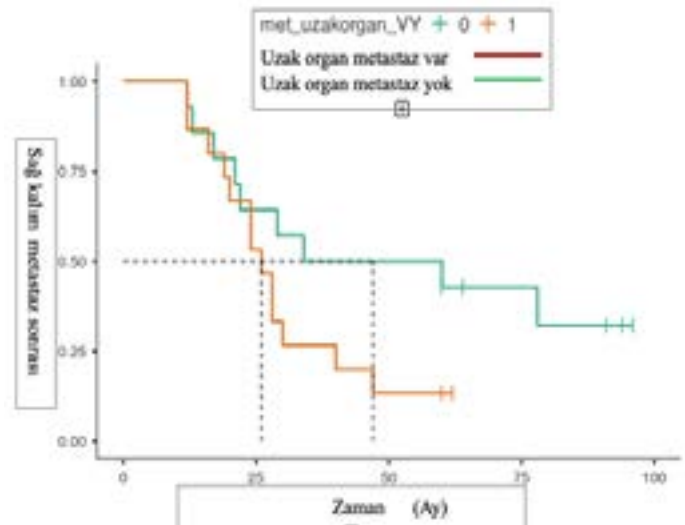
Şekil 1. R0 ve R1/R2 rezeksiyonların sağkalım analizi ,



Filis ve ark. toplam 737 hastayı içeren altı randomize kontrollü çalışmayı incelemişler ve HİPEK uygulamasının interval sitoredüktif cerrahi ile birlikte uygulanmasının sağkalımı olumlu yönde etkilerken nüks olgularda anlamlı etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (8). Ancak çalışmalarında yer alan hastaların sadece küçük bir bölümü nüks hastalardan oluşmaktadır. Diğer yandan Bakrin ve ark. ise çoğunluğunu nüks hastaların oluşturduğu ve 500 den fazla hastanın yer aldığı çok merkezli çalışmalarında kemoterapi dirençli olgularda dahi ortalama 4 yıla yakın sağ-

kalım bildirmişler ve bu yöntemi nüks olgularda özellikle önermişlerdir (13). Serimizde tercih edilen klinik yaklaşım, primer cerrahi ve sonrasında adjuvan kemoterapiyi takiben nüks gözlenen hastalarda HİPEK uygulanmasıdır. Hastalarımızın tamamı ileri evre olmakla birlikte önemli kısmı peritoneal yayılıma ek olarak organ metastazı da gözlenen olgulardır. Bu alt grupta sağkalım önemli ölçüde düşük gözlenmektedir. Genel olarak HİPEK uygulamasının tercih edildiği alt grup bizim serimizde de gözlemlendiği üzere Evre IIIc over kanseri olgulardır (3). Literatürde tedavi sonuçları değerlendirilirken de bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim serimizde de uzak organ metastazı gözlenen ve metastazektomi ile organ rezeksiyonunu da içeren operasyon sonrası HİPEK uygulanan hastalarda da sağkalımın daha düşük olduğunu gözlemledik. (P<0.001) (Şekil 2).

Şekil 2. Uzak organ metastazı olan hastalarda sağkalım analizi



Nüks over kanserinde hastalar arasında klinik farklılıklar arttığı ve yapılan cerrahiler de standart olmaktan uzaklaştığından HİPEK tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi oldukça güçtür. Spiliotis ve ark. yaptıkları ve 120 nüks over kanseri hastasının dahil edildiği faz III çalışmalarında sitoredüktif cerrahiye ek olarak uygulanan HİPEK etkinliğini değerlendirmişlerdir. HİPEK grubunda 26.7 aya karşın kontrol grubunda 13.4 ay sağkalım ile anlamlı fark göstermişlerdir (19). Ancak çalışmanın, yan etki, progresyonsuz sağkalım veya kemoterapi rejimleri gibi birçok veriyi içermemesi ve son olarak kemoterapi duyarlı ve dirençli olgularda sağkalım farkı bulunmaması nedeniyle eleştiriye uğramıştır (4).

Diğer yandan HİPEK uygulamasının etkinliğini sorgulayan çalışmalar da mevcuttur (6). Van Driel ve ark. Hollanda da yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarında inter-

val sitoredüktif cerrahi sırasına HİPEK eklenmesi ile ortalama sağkalımın 34 aydan 46 aya çıktığını bildirmişlerdir (20). Ancak Vergote ve ark. bu çalışmayı eleştirmiş tedavi kollarında ileri evre epitelyal over kanserinden farklı doğal seyri olan düşük gradeli lezyonların veya kötü prognozu ile bilinen şeffaf hücreli kanser gibi olguların eşit dağılmamasının sonuçları etkilediğini savunmuşlardır (7). Serimizde de epitelyal over kanseri dışında yer alan şeffaf hücreli kanser tanısı olan hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Özellikle küçük sayılabilecek tek merkez serilerinde bu hastaların dahil edilmesinin sonuçların sağlıklı değerlendirilmesine engel olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif doğası ile kısıtlı hasta sayısı gösterilebilir. Diğer yandan HİPEK uygulamasının etkinliğini daha sağlıklı değerlendirmek için kontrol grubunun da mevcudiyeti önemlidir. Ancak çalışmamızda over kanserinin tek merkezde standart bir şekilde tedavi edilmesi, standart bir kemoterapi tedavisinin olması ve tecrübeli jinekopatologlar tarafından sonuçların değerlendirilmesi ise güçlü yanlarıdır.

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulamasının eleştirilen bir diğer yönü ise olası yan etkileridir. Bu etkiler hafif ateş yükselmesinden başlayarak malign hipertermiye giden bir aralıkta gözlenmektedir. Friedrich ve ark yaklaşık 40 hastalık serilerinde HİPEK yan etkilerini inceledikleri çalışmalarında hastaların sadece %37'lik bir bölümünde yan etki gözlenmediğini bildirmişlerdir (21). Bunun yanı sıra Grade IV yan etki sadece %5 oranında tespit etmişlerdir. Grade III yan etkilerin toplamı %44 olup bunların yarısından fazlası peritoneal komşusuna bağlı olarak gözlenen plevral efüzyondur. Bunu kemoterapinin sitopeni veya kan tranfüzyon ihtiyacı gibi hematolojik yan etkileri takip etmektedir (21). Bizim çalışmamızda da yan etki ve komplikasyon oranlarımız literatürle uyumlu olarak makul oranlarda bulunmuştur. Clavien Dindo cerrahi komplikasyon sınıflamasına göre, dört hastada Grade IIIa (bunlar 2 hastada cerrahi gerektirmeyen yara yeri enfeksiyonu, bir hastada torosentez ihtiyacı bir hastada ise tedaviye dirençli hipertermi) idi. Bir hastada Grade IIIb komplikasyon olarak anastomoz kaçağı gözlenmiş olup postoperatif 3.günde başarılı bir şekilde tekrar opere edilerek kaçak onarılmıştır ve komplikasyon sorunsuz olarak sonuçlandırılmıştır. Bir hastada Grade IVa yan etki olarak diyaliz ihtiyacı olan ancak daha sonra kronik diyaliz olarak gereksinim gerektirmeyen böbrek yetmezliği gözlenmiştir. Onaltı hastada grade I-II komplikasyon tesbit edildi. Bunlar analjezik ve ateş düşürücülere cevap veren ateş, geçici trombositopeni, operasyon büyüklüğü ile ilişkili olarak kan transfüzyonu gereksinimi, mobilizasyon ve motilite artırıcılarla tedavi edilen subileus ve

paralitik ileus, yatak başı pansumanla tedavi edilen yara yeri in-feksiyonu, nefes egzersizi ile ve antitrombolitik ajanlarla tedavi edilen atelektazi ve hafif pulmoner embolidir. (Tablo2-3)

## SONUÇ

HİPEK yüksek doz kemoterapinin intraperitoneal olarak, ekilme şeklinde yayılım gösteren tümör hücrelerine doğrudan uygulanması sağlayan bir yöntemdir. Primer veya interval sitoredüktif cerrahiden farklı olan nüks olgular, daha çok olumsuz prognostik parametreleri içeren geniş bir klinik spektrum göstermektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere dayanarak, ileri evre nüks over kanseri olgularında HİPEK uygulaması sonrası sağkalım da, cerrahideki rezeksiyonun R0 veya R1 olması ile arasında anlamlı farklılık gözlenmektedir. HİPEK uygun vakalarda kabul edilebilir bir yan etki oranı ile güvenle uygulanabilir.

## Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

## KAYNAKLAR

1. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;12(6):943-964.
2. Marrelli D, Ansaloni L, Federici O, Asore S., Ludovico C., 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;14(23):6010.
3. Mishra M, Singh N, Ghatage P. Past, present, and future of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian Cancer. *Cureus.* 2021;13(6):e15563
4. Dellinger TH, Han ES., Raoof M., Lee B., Cho X.W.H., He T-F. et al. State of the Science: The role of HIPEC in the treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;160(2):364-368
5. Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. et al. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):33.
6. Vergote I, Harter P, Chiva L. Is there a role for intraperitoneal chemotherapy, including HIPEC, in the management of ovarian cancer? *J Clin Oncol.* 2019;37(27):2420-2423.
7. Vergote I, Harter P, Chiva L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy does not improve survival in advanced

ovarian cancer. *Cancer*. 2019;125:4594-4597.

8. Filis P, Mauri D, Markozannes G, Tolia M, Filis N, Tsi-lidis 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;7(5):100586.
9. Lim MC, Chang SJ, Park B., Yoo H.J., Yoo C.W., Nam B.H., et al. HIPEC for ovarian cancer collaborators. 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.
10. Sugarbaker PH. Optimizing regional chemothe-rapy for epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(6):1306-1317.
11. Kim SI, Kim JW. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *ESMO Open*. 2021;6(3):100149.
12. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pé- rez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(4):47.
13. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe J.M., Msika S., Lorimier G., et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Che- motherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients, *Eur. J. Surg. Oncol*. 39 (2013):1435–1443.
14. Tsuyoshi H, Inoue D, Kurokawa T, Yoshida Y. Hypert- hermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gynecologi- cal cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(9):1661-1671
15. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Cham- pion K, Kimming R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support com- pared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol*. 2007;25:4187-4193.
16. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming G.F., Huang H.Q., DiSilvestro P.A., et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in ad- vanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2019;37:1380-1390.
17. Koole S.N., Van Stein R.M, Sikorska K, Barton D.P., Perrin L., Brennan D. et al. OVHIPEC-2 Steering Committee and the Dutch OVHIPEC group. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HI- PEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):888-892.
18. van Driel VJ, Koole SN, Sonke G.S., van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM et al. Hyperthermic intraperi- toneal chemotherapy for ovarian cancer: the heat is on, *Cancer* 2019;125:4587–4592.
19. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recur- rent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1570-5.
20. van Driel WJ, Koole SN, Sonke G.S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:230-240
21. Friedrich M, Zinn W, Kolnsberg L, Kraft C, Kuhn W. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovari- an cancer: Evaluation of side effects in a single institution co- hort. *Anticancer Res*. 2020;40(3):1481-1486.