








DOI: 10.38136/jgon.935432

Maksimal sitoredüksiyon sonrası Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi uygulamasının platin dirençli ve parsiyel duyarlı rekürren epitelyal over kanserinde sağ kalıma etkisi**Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy application on survival in platinum-resistant and partially sensitive recurrent epithelial ovarian cancer after maximal cytoreduction**Yigit Mehmet OZGUN ¹Murat OZ ²Volkan OTER ¹Muhammet Kadri COLAKOGLU ¹Erol PİSKİN ¹Osman AYDİN ¹Erdal Birol BOSTANCI ³ Orcid ID:0000-0002-9278-4820 Orcid ID:0000-0002-0629-5386 Orcid ID:0000-0002-0639-1917 Orcid ID:0000-0002-6283-943X Orcid ID:0000-0002-6149-3000 Orcid ID:0000-0001-8630-829X Orcid ID:0000-0002-0663-0156¹ Ankara City Hospital, Department of Gastroenterological Surgery, Ankara, Turkey.² Ankara City Hospital, Department of Gynecological Oncology, Ankara, Turkey.³ University of Health Science, Ankara City Hospital, Department of Gastroenterological Surgery, Ankara, Turkey.**ÖZ**

Amaç: Over kanserlerinde nüks genellikle peritoneal metastaz ile olmaktadır. Bu durumda tedavi seçenekleri arasında sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) önemli yer tutmaktadır. Özellikle platin dirençli ve parsiyel duyarlı rekürren epitelyal over kanserlerinde bu tedavi daha da önem kazanmaktadır. Çalışmamızda bu hasta grubuna uyguladığımız sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi tedavisinin sonuçlarını analiz ettik.

Gereç ve Yöntemler: 2014-2021 tarihleri arasında peritoneal nüks nedeni ile opere edilen platin dirençli ve parsiyel duyarlı patolojisi yüksek dereceli seröz over karsinom olan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya sadece makroskopik rezidü tümör kalmayacak şekilde SRC ve HIPEK uygulanan hastalar dahil edildi. Hastaların erken ve uzun dönem sonuçları, takip sürecinde nüks gelişimi, hastalısız ve toplam sağ kalım süreleri analiz edildi.

Bulgular: Toplam 13 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların, peritoneal karsinomatosis indeksi (PKİ), 3-25 arasında ve ortalanca yaş 54 (32-77 ± 11,5 SD) olarak saptandı. Bir hastaya hem sekonder hem tersiyer SRC ve HIPEK uygulandı. Ortanca hastane yatış süreleri ve takip süreleri sırası ile 14 gün ve 42 ay olarak bulundu. Beş hastada post operatif komplikasyon gözlemlendi. Tüm hastaların median hastalısız sağ kalım (DFS) 41 ay, median sağ kalım (OS) 49 ay olarak bulundu.

Sonuç: Platin dirençli ve parsiyel duyarlı rekürren epitelyal over kanserlerinde SRC ve HIPEK, kabul edilebilir morbidite oranları ile yapılabilmektedir. Makroskopik tümör bırakılmadan uygulanan sitoredüksiyon ile uzun sağ kalım sağlanabilmektedir. Sekonder ve tersiyer cerrahiler seçilmiş hastalarda faydalıdır.

Anahtar Kelimeler: sitoredüksiyon, Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi, epitelyal over karsinomu, sağ kalım

ABSTRACT

Aim: Recurrence in ovarian cancers is usually observed with peritoneal metastasis. In this cases, cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have an important role among the treatment options. This treatment modality becomes more important especially in platinum-resistant and partially sensitive recurrent epithelial ovarian cancers. In our study, we analyzed the results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment applied to this patient group.

Materials and Method: We retrospectively analyzed the patients with high-grade serous ovarian carcinoma with platinum-resistant and partially sensitive pathology who were operated for peritoneal recurrence between 2014-2021. We only included the patients who underwent SRC and HIPEC without macroscopic residual tumor in the study. Early and long-term results of the patients, the development of relapse during the follow-up period, disease-free and overall survival times were analyzed.

Results: A total of 13 patients were included in the study. The peritoneal carcinomatosis index (PCI) of the patients were between 3-25 and the median age was 54. One of our patient received both secondary and tertiary SRS and HIPEC. Median length of hospital stay and follow-up were 14 days and 42 months, respectively. Post operative complications were observed in five patients. The median disease-free survival (DFS) of all patients was 41 months, and the median overall survival (OS) was 49 months.

Conclusion: In platinum-resistant and partially sensitive recurrent epithelial ovarian cancers, SRC and HIPEC can be performed with acceptable morbidity rates. Long survival can be achieved with complete cytoreduction. Secondary and tertiary surgeries are beneficial in selected patients.

Keywords: cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, epithelial ovarian carcinoma, survival

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Volkan Öter

Adres: Ankara City Hospital, Department of Gastroenterological Surgery, Ankara, Turkey

E-mail: ottervolkan@gmail.com

Başvuru tarihi : 31.05.2021

Kabul tarihi : 17.06.2021

GİRİŞ

Epitelyal over kanseri (EOK) ovaryan maligniteler arasında en sık görülen histolojik tiptir ve tüm over kanserlerinin %95'ini oluşturur (1). Jinekolojik kanserlere bağlı mortalitenin en sık nedeni olmakla birlikte (2) geçtiğimiz 50 yıl boyunca radikal cerrahi teknikleri ve kemoterapi ajanlarındaki gelişmelere rağmen sağ kalım konusunda yeterli gelişme gösterilememiştir (1). EOK, primer olarak intraperitoneal olarak yayılım gösterir. En sık tutulan bölgeler intestinal mezenter peritonu, omentum ve diyafragma peritonudur (3).

EOK'de bilinen en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Ancak ne yazık ki hastalığın erken evrelerde semptom vermemesi nedeniyle hastalar genellikle ileri evre hastalıkla tanı alır (3).

EOK'de standart yaklaşım primer sitoreduksiyon ve ardından sistemik intravenöz kemoterapidir (4). İleri evre hastalıkta sağ kalımı artırmak için cerrahi sırasında makroskopik rezidü hastalık kalmaması konusunda maksimal çaba sarf edilmelidir. İleri evre hastalığa sahip hastaların yaklaşık %70-80 kadarı birinci basamak tedavide tam remisyona gösterir, bunların %15'i kür olurken, kalan hastalar rekürrens-remisyon döngüsüne girer ve nihayetinde platin rezistan hastalık gelişir (5-8). Her remisyonun ardından hemen daima daha kısa hastaliksız sağ kalım görülür ve tedaviye refrakter hale gelene kadar bu intervaller giderek kısalır (9, 10).

Cerrahi sırasında intraperitoneal kemoterapinin hipertermik olarak uygulanmasının özellikle ileri evre hastalıkta mikroskopik rezidüel hastalıkta faydalı olabileceği öne sürülmüştür (11). Hipertermi, intraperitoneal olarak verilen kemoterapötik ajanın hücrelere penetrasyonunu artırır (12). Hipertermi ayrıca ısı-şok protein aktivasyonu yoluyla hücre apoptozisini uyarır, doğal öldürücü hücreleri uyarır, anjiyogenezini inhibe eder ve protein denatürasyonu yaparak doğrudan sitotoksik etki gösterir (13, 14). Rekürren EOK'de median sağ kalım platin duyarlı hastalıkta 24 ay ile platin dirençli hastalıkta 7-12 ay arasında değişmektedir (5). Platin dirençli hastalarda kür şansı neredeyse ortadan kalmıştır ve uygulanan tedavi prosedürleri palyatif amaçla uygulanmaktadır. Sekonder sitoreduksiyon sırasında HİPEK yapılan platin dirençli rekürren EOK hastalarında sağ kalımın anlamlı derecede arttığını gösteren kanıtlar mevcuttur (15).

Bu çalışmamızda maksimal sitoreduksiyon yapılan platin dirençli ve parsiyel duyarlı rekürren EOK hastalarında HİPEK uygulamasının sağ kalım sonuçlarını, komplikasyon oranlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Hastanemiz Etik Kurulundan 26/05/2021 tarihli E1-21-1817 numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

Tek merkezli, retrospektif çalışmamıza 2014-2021 tarihleri arasında rekürren EOK nedeniyle komplet sitoreduktif cerrahi ve HİPEK yapılan platin dirençli ve parsiyel duyarlı yüksek dereceli seröz karsinom patolojisine sahip hastalar dahil edildi. HİPEK sırasında makroskopik rezidüel hastalık kalan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar analize dahil edilirken HİPEK öncesi kaç basamak kemoterapi aldıkları ya da HİPEK öncesi kaç kez opere oldukları gözetilmedi. En önemli kriterler; primer patolojinin yüksek dereceli seröz karsinom olması, HİPEK sırasında makroskopik rezidüel hastalık kalmamış olması (komplet sitoreduksiyon başarılan hastalar) ve en son platin bazlı kemoterapi bitiminden rekürrense kadar geçen sürenin en fazla 12 ay olması olarak belirlendi.

Platin dirençli rekürrens, en son platin bazlı kemoterapinin ardından 6 aydan daha kısa sürede nüks izlenmesi olarak tanımlandı. Benzer şekilde en son platin bazlı kemoterapiden sonra 6-12 ay arasında nüks izlenen hastalar ise platin parsiyel duyarlı olarak tanımlandı. En son platin bazlı kemoterapinin ardından 30 gün içerisinde nüks eden ya da kemoterapi sırasında progresyon izlenen hastalar platin refrakter olarak kabul edilerek analiz dışında bırakıldı. ECOG performans skoru (16) 3 ve üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik verileri, önceki kemoterapi siklusları ve kullanılan ajanlar, daha önceki operasyon sayıları, operasyon notları, patoloji raporları, tedavi öncesi ve sonrası radyolojik görüntüleme raporları, nüks bilgileri, takip notları ve sağ kalım bilgileri elektronik hasta kayıtları sistemi ve hasta dosyaları taranarak elde edildi.

Kullanılan HİPEK protokolleri şu şekildeydi: cisplatin 80-100 mg/m² tek ajan 60-90 dk, adriyamisin 15 mg/m² tek ajan 60-90 dk, oksaliplatin 250 mg/m² tek ajan 60 dk, mitomisin-c 20-25 mg/m² tek ajan 60-90 dk, cisplatin 60-80 mg/m² adriyamisin 10 mg/m² kombinasyonu 60-90 dk süresince. Perfüzasyon sıcaklığı 42-43 santigrat derecede tutularak hipertermi elde edildi. Tüm hastalara kapalı sistem ile HİPEK işlemi uygulandı.

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Normal dağılıma uyan devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi

kullanıldı. Kategorik değişkenler sayısal ve yüzde olarak ifade edilirken değişkenlerin karşılaştırmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Hastalısız sağ kalım (DFS) ve kaba sağ kalım (OS) Kaplan-Meier metodu kullanılarak oluşturuldu. DFS, HİPEK uygulamasının ardından nüks ya da herhangi bir sebeple ölüme, nüks ya da ölüm yoksa en son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. OS, HİPEK uygulamasının ardından herhangi bir nedenle ölüme ya da en son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. $P < 0.05$ düzeyi %95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kriterlerini karşılayan toplam 13 hasta analize dahil edildi. Demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

	Platin parsiyel duyarlı (n=3)	Platin dirençli (n=10)	Toplam (n=13)	P
Yaş (medyan \pm SD)	42 \pm 6,8	55,5 \pm 9,7	54 \pm 11,5	NS
CA-125 (IU/L, medyan \pm SD)	123 \pm 306	111 \pm 416	123 \pm 382	NS
HİPEK protokolleri	1 hastada cisplatin tek ajan 2 hastada oksaliplatin tek ajan	4 hastada cisplatin tek ajan 3 hastada cisplatin-adriyamisin 1 hastada adriyamisin tek ajan 1 hastada oksaliplatin tek ajan 1 hastada mitomisin-c tek ajan		
ECOG performans skoru	1 hastada 0 2 hastada 1	8 hastada 1 2 hastada 2		
Yatış süresi (gün \pm SD)	11 \pm 3	17 \pm 12	14 \pm 11	NS
Komplikasyon				NS
Yok		5		
Minör	3	3		
Majör		2		
PKİ (min-maks)	3-7	3-25	3-25	NS
Operasyon süresi, saat (medyan, min-maks)	5 (5-8)	7,5 (6-12)	7 (5-12)	NS
Kan transfüzyonu	1	3	4	NS
Ostomi	2	1	3	NS
Splenektomi	0	4	4	<0,01

Çalışmaya katılan hastaların ortanca yaşı 54 (32-77 \pm 11,5 SD) olarak saptandı. 13 hastanın 10 tanesi (%76,9) HİPEK sırasında platin dirençli nüks geliştirmişken 3 hasta (%23,1) platin parsiyel duyarlı idi. Hastaların 10 tanesine primer sitoredüksiyon sonrası ilk nüksünde Sekonder sitoredüksiyon ile birlikte HİPEK yapılırken 2 hastaya ikinci nüksünde tersiyer sitoredüksiyon sırasında HİPEK işlemi yapıldı. Bir hastaya ise hem sekonder, hem de tersiyer sitoredüksiyon sırasında HİPEK işlemi uygulandı.

Tüm hastaların primer patoloji sonuçları yüksek dereceli seröz karsinom olarak raporlanmıştır. Hastaların HİPEK öncesi ortalama CA-125 düzeyi 311IU/L (15-1120 IU/L \pm 382 SD) olarak saptandı.

Peritoneal karsinomatozis indeksi (PKİ) 3-25 arasında değişmekteydi. Beş hastada HİPEK için tek ajan cisplatin kullanılırken, üçer hastada cisplatin + adriyamisin kombinasyonu ve tek ajan oksaliplatin, birer hastada ise tek ajan adriyamisin ve tek ajan mitomisin-c kullanılmıştır. Kemoterapötik dozları materyal ve metot bölümünde özetlendiği gibi uygulanmıştır. Hastaların ECOG performans skorlarına bakıldığında, bir hastanın skoru 0, 10 hastanın skoru 1, 2 hastanın ise skoru 2 olarak tespit edilmiştir. Olguların tamamında komplet sitoredüksiyon gerçekleştirilmiş olup gros rezidüel hastalık kalmamıştır. Komplet sitoredüksiyon amacı ile 13 hastanın 10 tanesinde agresif üst batin cerrahisi yapılmıştır bunlardan 3 tanesinde non-anatomik karaciğer rezeksiyonu, 1 hastada pankreas kuyruk ve gövde rezeksiyonu yapılmıştır. 3 hastada total peritonektomi, 4 hastada kolon rezeksiyonu, 2 hastada ince barsak rezeksiyonu, 1 hastada ise hem kolon hem de ince barsak rezeksiyonu, 4 hastada splenektomi, 1 hastada mide parsiyel rezeksiyonu yapılmıştır. İntestinal rezeksiyon yapılan 7 hastanın 3 tanesinde ostomi açılmıştır.

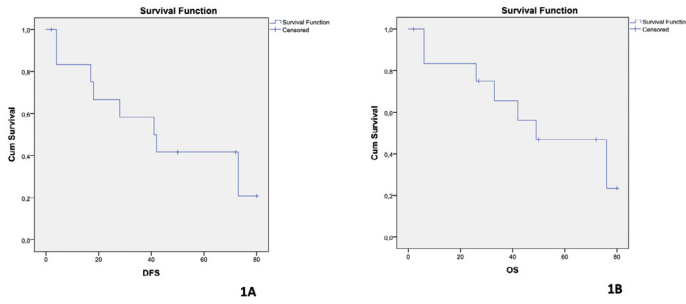
Medyan operasyon süresi 7 saat olarak saptanmış ve olgularda 5 saat ile 12 saat arasında değiştiği tespit edilmiştir. 4 hastada intraoperatif kan transfüzyonu ihtiyacı doğmuştur.

HİPEK sonrası hospitalizasyon süreleri ise 7-46 gün arasında değişmekle birlikte ortanca 14 gün olarak bulundu. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon 5 hastada gözlemlendi. Bunların 2 tanesi grade 2, 1 tanesi grade 3, 2 tanesi ise grade 4 komplikasyon şeklinde izlendi.

Hastaların ortanca takip süresi 42 ay (2-80 \pm 26 ay) olarak saptanmış ve takip süresi boyunca 7 hasta exitus olarak saptanmıştır. Yine takip süresi içerisinde 7 hastada nüks tespit edilmiştir.

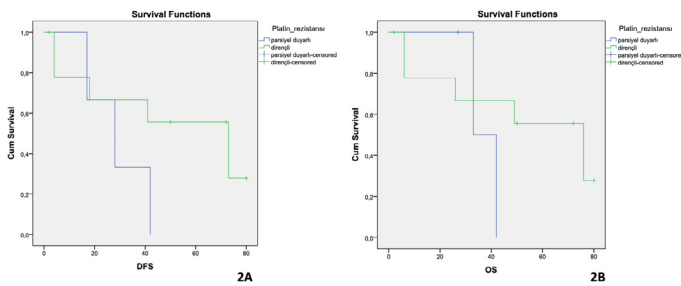
Tüm kohortta median hastaliksız sağ kalım (DFS) 41 ay, median kaba sağ kalım (OS) 49 ay olarak tespit edilmiştir (Şekil 1A ve 1B).

Şekil 1. Tüm kohort için DFS (A) ve OS (B) eğrileri



Hastalar platin sensitivitelere göre gruplandırıldığında platin parsiyel duyarlı ve platin dirençli hastalarda median DFS sırası ile 28 ve 73 ay olarak saptanırken ($p=0.19$), median OS sırası ile 33 ve 76 ay olarak saptanmıştır ($p=0.38$) (Şekil 2A ve 2B).

Şekil 2. Platin dirençli ve parsiyel duyarlı hastaların DFS (A) ve OS (B) eğrileri



TARTIŞMA

EOK'de sekonder ve daha sonraki sitoredüksiyon girişimleri hasta seçiminin çok dikkatli ve katı kurallar çerçevesinde yapıldığı zaman sağ kalım avantajı sağlayabilmektedir. Özellikle platin rezistan rekürrenlerde hastaların palyatif kemoterapiden başka makul seçenekleri kalmamaktadır. Bu nedenle platin rezistan ve parsiyel duyarlı EOK rekürrenlerinde maksimal sitoredüksiyon ile birlikte HİPEK yapılmasının sağ kalım sonuçlarını irdelemek üzere mevcut çalışmayı planladık.

Literatürde SRC sırasında HİPEK yapılan hastalarda sağ kalımın anlamlı olarak iyileştiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi (17-19) özellikle son yıllarda ek sağ kalım avantajı göstermediğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (20, 21). Bu nedenle EOK cerrahisinde HİPEK kullanımı konusunda literatüre eklenecek yeni veriler ile gelecekteki kullanımı daha da şekillenecektir.

2019 yılında yayınlanan geniş çaplı bir meta-analizin sonuçlarında göre SRC sırasında HİPEK yapılan hem primer hem de

rekürren EOK hastalarında anlamlı derecede OS avantajı tespit edilmiştir (Primer hastalarda SRC sonrası HR = 0.59, 95% CI:0.46 - 0.72, rekürren hastalarda SRC sonrası HR = 0.45, 95% CI:0.24 - 0.83) (22). Yine aynı meta-analizin sonuçlarına göre HİPEK yapılan hastalarda anlamlı DFS avantajı da tespit edilmektedir (HR = 0.45, 95% CI: 0.32 to 0.62) (22).

Rekürren EOK'de sitoredüktif cerrahi ile birlikte HİPEK yapılmasının sonuçlarını gösteren bir randomize prospektif çalışmada 120 rekürren EOK SRC ile birlikte HİPEK yapılan ve yapılmayan 120 hasta randomize edilmiş ve bu çalışmada HİPEK yapılan grupta sağ kalımın HİPEK yapılmayan hastalara göre anlamlı olarak iyileştiği ($p=0.006$) gösterilmiştir (23). Yine aynı çalışmada HİPEK yapılan platin duyarlı hastalarda ortanca sağ kalım 26,8 ay olurken HİPEK yapılan platin rezistan hastalarda sağ kalım ise 26,6 ay olarak bulunmuştur (23). Karşılaştırma yapılması açısından yazarlar bu çalışmada HİPEK yapılmayan platin rezistan hastaların sağ kalımı 10,2 ay, HİPEK yapılmayan platin duyarlı hastalarda ise 15,2 ay olduğunu belirtmişlerdir (23). Bizim çalışmamızda median hastaliksız sağ kalım 41 ay ve toplam kaba sağ kalım 49 ay olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sağ kalımın yüksek olmasının sebebi hasta sayısının azlığı ve PKİ nin 3-25 arasında değişiyor olmasının yanı sıra bu çalışmaya sadece gözle görülür tümör kalmayacak şekilde komplet sitoredüksiyon yapılan hastaların alınmış olması olabileceğini düşünmekteyiz.

İleri evre EOK hastalarında 3 kür neoadjuvan tedavi sonrası interval SRC sırasında HİPEK yapılan ve yapılmayan hastaların randomize edildiği OVHIPEC çalışmasında, HİPEK yapılan grupta anlamlı olarak hem DFS hem de OS avantajı tespit edilirken yan etki ve komplikasyon oranları her iki grupta benzer bulunmuştur (11).

Literatürde platin rezistan rekürrenlerde HİPEK sırasında yine platin bazlı tek ajan ya da kombinasyon kemoterapisi tercih edilebilirken bazı çalışmalarda adriyamisin, doksorubisin ya da mitomisin-c gibi non-platin ajanlar da tercih edilebilir. Spiliotis ve ark. yaptıkları randomize prospektif çalışmada platin duyarlı rekürrenlerde cisplatin/paklitaksel kombinasyonu kullanırken platin dirençli rekürrenlerde ise paklitaksel/doksorubisin, paklitaksel/mitomisin-c kombinasyonları veya cisplatin ya da oksaliplatin tek ajan olarak kullanmışlardır (23). Bizim çalışmamızda da komplet sitoredüksiyon sonrası HİPEK için cisplatin, adriyamisin ve mitomisin-c kullanıldı. Bakrin ve ark. (24) ise yayınladıkları geniş çaplı retrospektif serilerinde tek ajan cisplatin, doksorubisin, mitomisin-c, oksaliplatin ya da cisplatin/doksorubisin kombinasyonu kullanmışlardır. Literatürdeki rekürren EOK'de

HİPEK sonuçlarını değerlendiren diğer çalışmalarda da benzer protokoller kullanıldığı görülmektedir (20, 25-27).

SRC sırasında HİPEK yapılan hastalarda sağ kalımı belirleyen en önemli faktör platin duyarlılığından sonra rezidüel hastalık miktarıdır. Hem platin duyarlı hem de platin dirençli hastalarda komplet sitoredüksiyona ulaşılması hem hastalısız sağ kalım, hem de kaba sağ kalım açısından bağımsız prognostik faktördür (22) ancak platin dirençli hastalarda komplet sitoredüksiyona ulaşmak platin duyarlı hastalardan çok daha zor olmaktadır (27).

Rekürren EOK'de her rekürrens sonrası verilen tedaviden sonrası hastalısız süre, hemen daima bir önceki rekürrensten sonra kaydedilen hastalısız süreden daha kısa olma eğilimindedir, bir süre sonra da hastalar tedaviye refrakter hale gelmektedir (28). Rekürrens sırasında HİPEK yapılan hastaların büyük bölümünde ise hem Costales ve ark. (27) hem de Fagotti ve ark. (25) bir önceki hastalısız intervelden daha uzun intervaller raporlamaktadır. Özellikle platin rezistan nükslerde SRC ile sağ kalım avantajı sağlanabilecek hasta popülasyonu oldukça kısıtlı olmasına rağmen özellikle komplet sitoredüksiyon uygulanabilmesi muhtemel oligometastatik, asit olmayan hastalarda HİPEK uygulanması sağ kalım avantajı sağlayabilmektedir (27, 29).

Bu çalışmanın en önemli limitasyonları retrospektif natürde olması ve hasta sayısının nispeten kısıtlı olmasıdır. Bu limitasyonlarına rağmen incelenen hastalar bias oluşturmayacak şekilde homojen bir gruptan oluşmaktadır. Tüm hastalar rekürren EOK tanısı almış ve histolojik subtip olarak yüksek dereceli seröz karsinoma sahiptir. Ayrıca platin sensitif hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Bunun yanında tüm hastalarda komplet sitoredüksiyona ulaşabilmek için agresif cerrahi prosedürler uygulanmış ve hiçbir hastada makroskobik rezidüel hastalık kalmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kurman RJ, Shih le M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011;42(7):918-31.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
3. Vaughan S, Coward JI, Bast RC, Jr., Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(10):719-25.

4. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med.* 1995;332(10):629-34.
5. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist.* 2002;7 Suppl 5:20-8.
6. Leitao MM, Jr., Chi DS. Surgical management of recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol.* 2009;36(2):106-11.
7. Sehouli J, Grabowski JP. Surgery in recurrent ovarian cancer. *Cancer.* 2019;125 Suppl 24:4598-601.
8. Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. *Oncology (Williston Park).* 2013;27(4):288-94, 98.
9. Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leisewitz GS. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):491-7.
10. Rose PG, Java JJ, Salani R, Geller MA, Secord AA, Tewari KS, et al. Nomogram for Predicting Individual Survival After Recurrence of Advanced-Stage, High-Grade Ovarian Carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):245-54.
11. 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;378(3):230-40.
12. Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, Zwelling LA, Bull JM. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;34(4):302-6.
13. Panteix G, Beaujard A, Garbit F, Chaduiron-Faye C, Guillaumont M, Gilly F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res.* 2002;22(2B):1329-36.
14. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellinghen 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(1):148-54.

15. Jou J, Zimmer Z, Charo L, Yau C, Saenz C, Eskander R, et al. HIPEC after neoadjuvant chemotherapy and interval debulking is associated with development of platinum-refractory or -resistant disease. *Gynecol Oncol.* 2021;161(1):25-33.
16. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
17. Warschkow R, Tarantino I, Lange J, Muller SA, Schmied BM, Zund M, et al. Does hyperthermic intraoperative chemotherapy lead to improved outcomes in patients with ovarian cancer? A single center cohort study in 111 consecutive patients. *Patient Saf Surg.* 2012;6(1):12.
18. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):325-32.
19. Safra T, Grisaru D, Inbar M, Abu-Abeid S, Dayan D, Matcyevesky D, et al. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients- a case-control study. *J Surg Oncol.* 2014;110(6):661-5.
20. Baiocchi G, Ferreira FO, Mantoan H, da Costa AA, Faloppa CC, Kumagai LY, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy after Secondary Cytoreduction in Epithelial Ovarian Cancer: A Single-center Comparative Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1294-301.
21. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, Brown JV, 3rd, Mori KM, Lopez KL, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(2):405-10.
22. Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. 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.
23. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou 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.
24. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, 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(12):1435-43.
25. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Margariti PA, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol.* 2012;127(3):502-5.
26. Classe JM, Glehen O, Decullier E, Bereder JM, Msika S, Lorimier G, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for First Relapse of Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(9):4997-5005.
27. Costales AB, Chambers L, Chichura A, Rose PG, Mahdi H, Michener CM, et al. Effect of platinum sensitivity on the efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in recurrent epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(5):101844.
28. Eng KH, Hanlon BM, Bradley WH, Szender JB. Prognostic factors modifying the treatment-free interval in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;139(2):228-35.
29. Musella A, Marchetti C, Palaia I, Perniola G, Giorgini M, Lecce F, et al. Secondary Cytoreduction in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4211-6.