

# JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ CERRAHİSİNDE HIPEC TEDAVİSİNİN YERİ

## THE ROLE OF HIPEC THERAPY IN GYNECOLOGIC ONCOLOGIC SURGERY

Dr. Macit Arvas<sup>1</sup>, Dr. Nedim Tokgözoğlu<sup>1</sup>

### ÖZET

Birçok kanser abdomen ve pelvis içerisindeki organlardan kaynaklanmaktadır ve üç farklı yol ile yayılırlar. Bunlar; hematogen, lenfatik ve transçölemik yoldur. Çok sayıda hastada hastalık progresyonu, rezeksiyon bölgesi veya peritoneal yüzeyden olmaktadır. Peritoneal yayılan kanserlerde çoğunlukla ölüme peritoneal karsinomatozis sebep olduğu için, peritonun çıkarılması bu hastaların sağkalımına olumlu yönde etki edecektir. Buna ek olarak kemoterapötik ilaçların intraperitoneal olarak uygulanması ile tümör üzerinde direkt olarak yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılır. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi, peritonektomi ve sitoredüktif cerrahi gerçekleştirildikten sonra peroperatif intraperitoneal kemoterapi uygulanmasıdır. Cerrahi ile rezidüel tümör dokusunu mikroskopik düzeye indirmek amaçlanmalıdır. Literatür bulguları gösteriyor ki sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi kabul edilebilir toksisite oranları ile uygulanabilir. Morbidite ile ilişkili en önemli faktör, uygulanan barsak rezeksiyonu sayısı ve kemoterapötik ilacın serozal hasarın iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi gibi görünmektedir. Sonuç olarak yapılan çalışmalara baktığımızda hipertermik intraperitoneal kemoterapi tedavisinin gelecekte over tümörleri ve peritoneal yüzeysel karsinomatoziste, primer veya sekonder olarak geniş uygulama alanı bulacağını düşünmekteyiz. Bu konuda ki deneyimimiz son derece kısıtlı olmasına rağmen gelecek için umutlu bir yöntem olduğunu ifade edebiliriz. Ancak yöntemin uygulanmasında teknoloji gereği, operasyonu uzun sürmesi, deneyimli multidisipliner bir ekip ile çok iyi bir postoperatif bakım gerektiği unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** HIPEC, Jinekolojik Onkoloji, Kanser, Kemoterapi

### ABSTRACT

Many types of cancer originate from the organs in the abdominal and pelvic regions, and they spread via 3 different routes: namely, hematogeneous, lymphatic and transcoelomic. The dissemination of the cancer tends to occur via the resection area or peritoneal surface in many patients. Because peritoneal carcinomatosis is the most common cause of death in malignancies disseminated via the peritoneal route, removal of the peritoneum will have a positive impact on the survival of patients. Additionally, intraperitoneal instillation of chemotherapeutic medications reaches high concentrations with direct effect on the tumor. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) refers to application of perioperative chemotherapy following peritonectomy and cytoreductive surgery. Surgery should aim to reduce residual tumor burden to microscopic levels. The available literature reveals that cytoreductive surgery and HIPEC can be performed within acceptable toxicity ratios. The most important factors with potential effect on morbidity appear to be the number of bowel resections and the adverse impact of chemotherapy on healing of the serosal damage. In conclusion, on the basis of available data in the literature, we believe that HIPEC treatment will have widespread utility in primary or secondary management of ovarian tumors and peritoneal superficial carcinomatosis in the future. Although we have quite limited experience on this topic, we can state that it is a promising method in the future. However, it should be noted that an experienced multi-disciplinary team providing excellent postoperative care is mandatory owing to the high technology required in application of this method and the relatively long duration of the surgery.

**Key Words:** HIPEC, Gynecologic Oncology, Cancer, Chemotherapy

Geliş Tarihi: 12/01/2014

Kabul Tarihi: 02/07/2014

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bölümü

**İletişim:** Dr. Macit Arvas

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bölümü

**Tel:** 0532 705 68 65

**E-posta:** macitarvas@hotmail.com

## GİRİŞ

Çok eski yıllardan beri, özellikle malign mezoteliyoma, kolon kanser nüksleri ve jinekolojik onkolojide pseudomiksoma peritoneide kullanılan hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) over tümörlerinde yeterli sitoredüksiyon yapılmamış, sistemik kemoterapiye kısmi yanıt veren ya da stabil kalan olgularla birlikte nüks over tümörlerinde uygulanmaktadır. Son yıllarda primer ileri evre over tümörlerinde, komplet sitoredüktif cerrahi sonrası HIPEC kullanımı artmış olup gelecekte de yaygın olarak kullanılabilceği öngörülmektedir.

Epitelyal over tümörleri biyolojik davranışları ve doğal seyirlerinden dolayı öncelikle peritoneal kavitede yayılır ve burada sınırlı kalırlar. İlacın intraperitoneal olarak uygulanması ile tümör üzerinde direkt olarak yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılır. Üç büyük randomize çalışmada gösterilmiştir ki; over kanserinin ilk basamak tedavisinde intraperitoneal kemoterapinin kullanılması sağ kalım açısından avantaj sağlamaktadır (1, 2). İntraperitoneal normotermik kemoterapinin major teorik faydası: tümör üzerinde yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılırken düşük sistemik toksik yan etkilerin sağlanabilmesidir. İkna edici verilerin bulunmasına rağmen, post-operatif intraabdominal adezyonlara yol açması, fertilitenin korunması gereken hastalarda fertilitate kaybına yol açabilmesi ve morbiditeyi arttırmasından dolayı hala rutin tedavi yöntemleri arasına girememiştir(3).

İntraperitoneal hiperterminin ise olumlu etkilerini şöyle sıralayabiliriz (4):

- Dokuya ilaç penetrasyonunu artırır.
- Seçilen kemoterapi ajanının sitotoksitesini artırır.
- Isının antitümör etkisi vardır.
- Peritoneal yüzeylerdeki ısı artışı, sistemik kemoterapinin küçük tümör nodülleri üzerindeki sitotoksitesini artırır.
- İntraoperatif kemoterapi, ısının ve ilacın abdomen - pelvisin tüm yüzeylerine bir arada dağılmasını sağlar.
- Kemoterapinin renal toksisitesinden, HIPEC esnasında dikkatli idrar çıkışı takibi ile kaçınılabilir.
- Genel anestezi altında uygulandığı için bulantı ve kusma görülmez.
- HIPEC esnasında geçen süre bir çok fonksiyonel parametrenin(vücut ısısı, pıhtılaşma, hemodinami vb..) düzeltilmesine olanak sağlar.
- HIPEC esnasında barsak serozası ve mezenterdeki tümör nodülleri eksize edilebilir.

HIPEC'de en sık kullanılan başlıca kemoterapötik ajanlar; sisplatin, doksorubisin, mitomisin C, oxaloplatin ve melfalandır. Bu ajanların moleküler ağırlıkları yüksek olduğu için abdominal kavitede uzun süre sınırlı kalabilirler ve aktif farmakolojik formları ile tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerini intravenöz yola kıyasla daha fazla gösterirler (5). Epitelyal over kanserlerinde bu yaklaşımla ilgili çalışmaların çoğu retrospektif ve az sayıda hasta grubu ile yapılmış olup daha çok sisplatin ve karboplatin bazı tedavileri içermektedir.

Peritoneal yüzey malignitelerinde, cerrahiye başlamadan önce kantitatif prognostik bir gösterge olan prior surgical score(PSS) hesaplanmaktadır. Batın şekil 1'de görüldüğü gibi dokuz bölgeye ayrılır ve cerrahi diseksiyon yapılan bölge sayısı kaydedilir(5).

- PSS-0 : makroskopik tümör infiltrasyonu yok
  - PSS-1: 1 peritoneal bölgede tümör infiltrasyonu
  - PSS-2: 2-5 peritoneal bölgede tümör infiltrasyonu
  - PSS-3: 5-9 peritoneal bölgede tümör infiltrasyonu
- PSS-3 olarak hesaplanan hastalarda komplet sitoredüksiyon oranı düşük ve sağ kalım oranları kötüdür.

Operasyon başlangıcında eksplorasyonda hesaplanan diğer bir prognostik skorlama sistemi peritoneal cancer index'tir (PCI) (6). Eksplorasyonda tümöral nodüllerin boyutuna göre puanlama yapılır.

- LS-0 makroskopik tümör odağının bulunmaması
- LS-1 tümöral nodülün 0.5 cm den küçük olması
- LS-2 tümöral nodülün 0.5-5 cm boyutları arasında olması
- LS-3 tümöral nodülün 5 cm den büyük olması

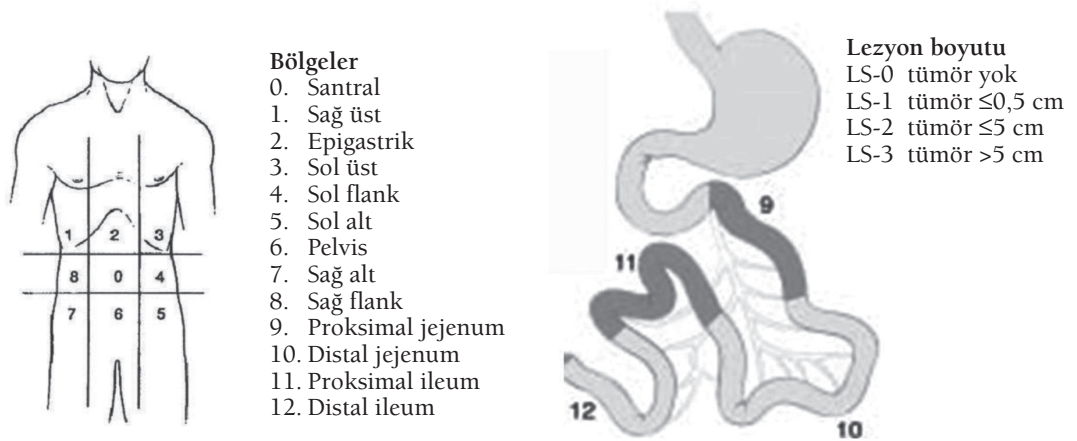
\*Tümör nodülleri birleşik ise bu nodüllerin hepsine birden 3 skoru verilir. (LS: lezyon boyutu)

Peritoneal yüzeydeki hastalığın dağılımını skorlamak için abdominopelvik bölgeler kullanılır. Şekil 1'deki gibi batın 13 bölgeye ayrılır ve her bölge içindeki lezyon boyutları skorlanır ve toplam skor hesaplanır. En fazla skor 39'dur (13\*3).

Riskli anatomik bölgelerde rezeke edilemeyecek tümöral infiltrasyonu bulunan hastaların peritoneal kanser indeksi düşük olsa bile prognozu kötüdür (örn: common bilier duktus).

Bir başka prognostik gösterge ise kalan rezidüel tümör dokusunun miktarını belirleyen komplet sitoredüksiyon skorudur(CC).

- CC-0 sitoredüksiyon sonrası makroskopik rezidüel tümör dokusunun kalmaması
- CC-1 sitoredüksiyon sonrası toplam rezidüel tümör dokusunun 2.5 mm den az olması
- CC-2 sitoredüksiyon sonrası toplam rezidüel tümör dokusunun 2.5mm-2.5 cm arasında olması



**Şekil 1** • Sugar Baker Prior surgical score ve Peritoneal Karsinomatozis İndeksi

- CC-3 rezeke edilemeyen tümör nodüllerinin 2.5 cm'den büyük olması

Yüksek gradeli tümörlerde ideal sitoredüksiyon skoru CC-0 olmalıdır. psödomiksoma peritonei gibi daha az invaziv malignensilerde komplet sitoredüksiyon skoru CC-0 ve CC-1 olmalıdır.

Özet olarak HIPEC için peritonektomi ve visseral organ rezeksiyonunu kapsayan sitoredüktif cerrahi peroperatif intraperitoneal kemoterapi ile kombine edilecek şekilde planlanır. Cerrahi ile rezidüel tümör dokusunu mikroskobik düzeye indirmek amaçlanmalıdır. Böylece intraperitoneal ve sistemik yoldan verilecek kemoterapötik ajanlar hipertermi ile kombine edilerek rezidüel tümör dokusunun eradike edilmesi sağlanabilir.

HIPEC üç ayrı teknik ile uygulanabilir. Bunlar Coliseum (açık) metod, kapalı metod ve yarı açık metottur (Tablo:1)

### HIPEC'te Mortalite ve Morbidite

Epitelyal over kanserinde primer sitoredüktif cerrahi sonrası ilk 30 gün içindeki mortalite oranı toplum bazlı çalışmalarda ortalama %3.7 (%2.5-%4.8) olarak bulunmuştur (7). Rekürren epitelyal over kanserinde sitoredüktif cerrahi sonrası mortalite oranı %1.4 (%0-%3.4)(8). Chua ve arkadaşları 19 çalışmayı içeren derlemesinde, epitelyal over kanserinde sitoredüktif cerrahi ve HIPEC kombinasyonu sonrası mortalite oranını %0 ile %10 arasında bulmuşlardır. 141 hastaya sitoredüktif cerrahi ve HIPEC yapılan HYPERO çalışmasında mortalite oranı %2.1 olarak bulunmuştur(9). 13 çalışma ve toplam 256 olguyu içeren meta analize bakıldığında rekürren epitelyal over kanserinde sitoredüktif cerrahi ve HIPEC kombinasyonu sonrası mortalite oranı %3.9 olarak saptanmıştır(10).

Sitoredüktif cerrahi ve HIPEC sonrası ortaya çıkan

morbiditeyi standardize eden ve Uluslararası Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından oluşturulan CTCAE (Common Terminology Criteria for Advers Events) sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama daha çok cerrahi sonrası giderilmesi için tekrar müdahale gerektiren komplikasyonları içermektedir(11). Postoperatif gelişen morbidite şiddetine göre 1 den 5 e kadar sınıflanmıştır.

- Grade 1 hafif; asemptomatik ya da hafif semptomlar; klinik veya tanışal gözlem yeterli olan; müdahale gerektirmeyen
- Grade 2 orta; minimal, lokal veya noninvasiv müdahale gerektiren
- Grade 3 şiddetli veya önemli fakat ani hayati tehlike yaratmayan; hastanede yatırılarak takip gerektiren ve hastanın kendi bakımını sınırlayan durumlar
- Grade 4 hayati tehlike yaratan sonuçlar; acil müdahale gerektiren
- Grade 5 ölüme yol açan durumlar

Tek merkezli 41 platin duyarlı rekürren epitelyal over kanseri hastasının optimal sitoredüksiyonu sonrası okzaloplatin bazlı HIPEC tedavisi ile %34.8'inde şiddetli komplikasyon gelişti ve bunların %14'ünün giderilmesi için tekrar operasyon gerekti. Cerrahi açıdan gelişebilecek en önemli komplikasyon kanamadır. Bu çalışmadaki olgularda %16.3 (7/43) oranında kanama gelişmiştir. Olguların 5'i hemoperitoneum, 3'ü rektal kanama ve 1'i hem hemoperitoneum hem rektal kanama şeklindeydi. Diğer major komplikasyonlar ise açık drenaj gerektiren pankreatik fistül sonrası gelişen subfrenik apse, 2 hastaneye yatış gerektiren geniş apse odağı, 1 portal ven trombozu ve bir sepsis olgusuydu. Plevral efüzyon oranı ise %19.5 olarak tespit edildi(12).

**Tablo 1 • HIPEC uygulama teknikleri.**

	<b>Coliseum (açık) Metod</b>	<b>Kapalı Metod</b>	<b>Yarı-açık Metod</b>
Etkinlik	Kemoterapi uygulanırken cerrahiye devam edilebilir	Kemoterapi uygulanırken cerrahi sürdürülemez	Kemoterapi uygulanırken cerrahi sürdürülemez
Çevresel tehlike	Çevreye dağılan aerosoller uygulayanları etkileyebilir (?)	Güvenlidir	Güvenlidir
Dağılım	Bütün yüzeylere yeterli dağılım	Kötü dağılım	Bütün yüzeylere yeterli dağılım
Basınç	Intraabdominal basıncı arttırmaz	Intraabdominal basıncı artırır ve doku penetrasyonunu artırır	Intraabdominal basıncı arttırmaz
Diyafram perforasyonu	Plevral boşluklara kemoterapötik ilaç geçişi olur ve plevral yayılım engellenebilir	HIPEC öncesi diyaframadaki perforasyon onarılır ve böylece plevra üzerinde terapötik etki olmaz	HIPEC öncesi diyaframadaki perforasyon onarılır ve böylece plevra üzerinde terapötik etki olmaz
Kateterlerdeki teknik problemlerin yönetimi	Kolaylıkla giderilebilir	Abdominal insizyonun tekrar açılması gerekebilir	Kapalı yöntemden iyi ama açık yöntem kadar iyi değil
Gizli barsak perforasyonunun saptanması	Kolaylıkla saptanabilir ve HIPEC sırasında onarılabilir	Saptanması çok zordur ve onarmak için HIPEC durdurulmalıdır	Saptanması zor değildir, onarmak için HIPEC durdurulmalıdır
Yaygınlık	Yıllardır tüm dünyada kullanılmakta	Yıllardır tüm dünyada kullanılmakta	Avrupada popülarite kazanmakta; USA'da mevcut değil

Epitelyal over kanserinde sitoredüktif cerrahi ve HIPEC uygulanan ve 19 çalışmayı kapsayan bir derlemede; grade 1 morbidite %6-70, grade 2 morbidite %3-50, grade 3 morbidite %0-40, grade 4 morbidite %0-15 oranında saptandı(13). En sık görülen postoperatif komplikasyonlar: ileus, plevral efüzyon, enfeksiyon (yara yeri), anastomoz kaçağı, fistül, kanama, geçici hepatit ve trombositopeniydi.

Rekürren ve persistan over kanserli hastalara sitoredüktif cerrahi ve HIPEC uygulanan ve 256 hastayı içeren bir derlemede; şiddetli toksisite oranları: hematolojik %4.3, kreatinemi %3.9, yara enfeksiyonu %4.3, anastomoz kaçağı %1.6, barsak perforasyonu %2.3, peritonit %0.8, apse formasyonu %1.2 oranında saptandı (10).

Bu bulgular gösteriyor ki sitoredüktif cerrahi ve HIPEC kabul edilebilir toksisite oranları ile uygulanabilir bir tedavi yöntemidir. Morbidite ile ilişkili en önemli faktör, uygulanan barsak rezeksiyonu sayısı ve HIPEC tedavisinin serozal hasarın iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi gibi görünmektedir.

Yapılan çalışmalarda HIPEC, epitelyal over kanserinin rekürren tedavisinde daha yaygın kullanılmakla beraber, primer hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır. Primer tedavide HIPEC ve sitoredüktif cerrahinin kullanıldığı çalışmalara göz attığımızda, İtalya'da yapılan çok merkezli 26 ileri evre epitelyal over kanseri olgusunun dahil edildiği prospektif ta-

sarlanan bir çalışmada; beş yıllık sağ kalımın %60.7, hastalısız sağ kalımın %15.2 oranında olduğu bulunmuştur(14). Bu verileri Chi ve arkadaşlarının yaptıkları, 210 ileri evre over kanseri hastasında maksimal sitoredüktif cerrahi ve adjuvant sistemik kemoterapi sonrası beş yıllık sağ kalımları ve hastalısız sağ kalımları sırasıyla %58.2 ve %31 oranında bulmuşlardır(15). HIPEC sitoredüktif cerrahi ile birlikte rekürren hastalığın tedavisinde önemli bir role sahip olacaktır. Literatürde rekürren hastalığın tedavisinde HIPEC kullanılan birçok çalışma mevcuttur fakat sayının fazla olmasına rağmen çalışma metodlarındaki heterojeniteden dolayı bunları standart parametreler ile karşılaştırmak oldukça zordur.

1991-2008 yılları arasında Fransa'da iki merkezde platinüm rezistan ve duyarlı hastalarda, HIPEC ve sitoredüktif cerrahi uygulanan rekürren epitelyal over kanserli 246 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş olup 62 hasta platin rezistan, 184 hasta platin duyarlıydı. Bu çalışmada HIPEC açık ve kapalı teknikle %95.5 sisplatin tek başına veya doksorubisin ve mitomisin C kombinasyonu ile uygulanmıştır. Çalışmadaki morbidite ve mortalite oranlarını inceleyecek olursak; bir hastanın operasyon sonrası anastomoz kaçağı nedeniyle 12. günde ex olduğu, 8 hastada grade 3 lökopeni, 6 hastada intraabdominal hemoraji, 12 hastada anastomoz kaçağı olduğu tespit edilmiştir. Takip süresi sonunda ortalama yaşam süresi 48.9 ay

olarak bulunmuştur (platin rezistan hastalar için 48 ay, platin duyarlı hastalar için 52 ay  $p=0.568$ ). Ortalama sağ kalım oranı 1, 3, 5. yıllar için sırasıyla %86, %60, %35 'ti. En önemli prognostik faktörler; hasta performansı, PCI, CC-skoru olarak bulundu. Ortalama hastaliksız sağkalım ise 12.8 aydı ve 1, 3, 5. yıllarda sırasıyla %50, %20, %9 olarak saptandı(15).

Roviello ve arkadaşlarının 53 epitelyal over kanserli olguyu içeren çalışmasına göz attığımızda; sitoredüktif cerrahi ve HIPEC (sisplatin 100 mg/mq ve mitomisin C 25 mg/mq, 41°C, 60 dk, kapalı teknik) yapılan ve sonrasında sistemik kemoterapi verilen olgular (45 primer, 8 rekürren) ortalama 27 ay takip edilmiş olup, hastaların %70'inde komplet sitoredüksiyon (CC-0) sağlanmıştır. Ortalama operasyon süresi 7 saat, post operatif hastanede kalış süresi ortalama 10 gün, major morbidite ise %23 hastada görülmüştür. İkincil bir operasyon %4 hastada gerekli olmuş, bu hastalarda post operatif mortalite gelişmemiştir. Bu çalışmada 5 yıllık sağkalım CC-0 sağlanabilen vakalarda %71, CC-1 sağlanabilen vakalarda %44 olarak saptanmıştır. CC-0 sağlanabilen vakalarda 5 yıldaki kümülatif rekürrens riski ise %54 bulunmuştur(17).

Fagotti ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları bir diğer çalışmada; platin sensitif rekürren over kanserli hastalara sitoredüktif cerrahi ve HIPEC uygulanması ile sitoredüktif cerrahi ve sistemik kemoterapi kombinasyonu sonrası hastaların sağkalım verileri karşılaştırılmıştır. HIPEC grubunda 30 ve kontrol grubundaki 37 hasta en az 24 ay takip edilmiştir ve HIPEC grubunda oxaloplatin ile 460 mg/m<sup>2</sup>, 41.5°C de, 30 dk boyunca kapalı teknik ile uygulanmıştır. Barsak anastomozu HIPEC sonrasında yapılmıştır. HIPEC yapılan hastalarda mortalite izlenmemiş olup, şiddetli toksisite oranı %34 tür ve HIPEC sonrası sistemik kemoterapiye ortalama 40. günde(30-51 gün) başlanabilmiştir. Bu çalışma sonrasında tek odak relaps oranı kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p:0.011$ ). HIPEC grubu 45 ay, kontrol grubu ise ortalama 36 ay takip edilmiştir. Rekürrens oranı HIPEC grubunda %66.6, kontrol grubunda %100 olarak saptanmıştır ( $p:0.001$ ). Takip süresi boyunca HIPEC grubunda ölüm oranı %23.3 ve kontrol grubunda %62.2 oranında görülmüştür( $p:0.003$ ). Sekonder tedaviye cevap süresi HIPEC grubunda 26 ay ve kontrol grubunda 15 ay saptanmıştır( $p:0.004$ )(18).

2009 yılları arasında yine İtalyada prospektif olarak tasarlanan faz 2 çalışmasını incelediğimizde 39 primer ve rekürren epitelyal over(30 rekürren, 9 primer) kanserli hasta prospektif olarak incelenmiştir. HIPEC 11 hastada sisplatin+paklitaksel, 26 hastada sisplatin+doksorubisin, 1 hastada paklitaksel+doksorubisin, 1 hastada sadece dokso-

rubisin verilerek uygulanmıştır. HIPEC açık teknik ile, sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> ve/veya paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup>, doksorubisin 35 mg/m<sup>2</sup> dozlarında önceki kullanılan kemoterapi rejimlerine göre belirlenmiştir. 90 dk boyunca ortalama 41.5°C sıcaklığında uygulanmıştır. Ortalama operasyon süresi 10.9 saat (7.0-16.3 saat) olup 27 hastanın (%69)PCI<15, 12 hastanın (%31)PCI ≥15'tir. Mikroskopik komplet sitoredüksiyon(CC-0) 35 (%90) hastada, makroskopik sitoredüksiyon (CC-1)3 hastada, gros tümöral debulking(CC-3) 1 hastada sağlanmıştır. Ortalama hastanede kalış süreleri 23.8 gün(14-39 gün), ortalama yoğun bakımda kalış süresi 4.97 gündür(2-29 gün). Postoperatif komplikasyon 7 hastada (%18) gelişmiştir ve 3 hastada reoperasyon(kolon iskemisi, apse, hemoraji) gerekli olmuştur. Bir hastada postoperatif ölüm gerçekleşti (peritonit ve sepsisemi). Post operatif 27 hastaya ise sistemik kemoterapi verildi. Hastalar ortalama 19.8 ay takip edilmiştir. 23(%59) hastada rekürrens gelişmiş olup, ortalama rekürrens süresi 14.4 aydır(19).

Deraco ve arkadaşlarının İtalya'da 1995 ve 2005 yılları arasında gerçekleştirdiği multimerkezli bir çalışmada sekonder sitoredüktif cerrahi sonrası HIPEC uygulanan 56 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. HIPEC kapalı teknik ile sisplatin (42 mg/lt) + doksorubisin (15 mg/lt) veya sisplatin+mitomisin-C (3.3 mg/lt) ajanları 4-6 lt sıvı içerisinde 90 dk boyunca ortalama 42.5°C sıcaklığında uygulanmıştır. Ortalama operasyon süresi 563 dakikadır (240-840 dk). Ortalama hastanede kalış süresi 27.6 gün(7-108 gün), ortalama PCI:15.2 olarak bulunmuştur. 47 hastada CC-0, 7 hastada CC-1, 1 hastada CC-2 sitoredüksiyon sağlanabilmiştir. 15 hastada major komplikasyon gelişmiş olup işleme bağlı ölüm 3 hastada gerçekleşmiştir. Ortalama takip süresi 23.1 ay, ortalama sağkalım 25.7 ay ve hastaliksız sağkalım 10.8 ay saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım %23 ve hastaliksız 5 yıllık yaşam %7 olarak bulunmuştur(20).

Günümüze dek HIPEC tedavisiyle ilgili yapılan çalışmaların bulguları Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 3'te ise rekürren epitelyal over kanserinin tedavisinde cerrahi ve/veya sistemik kemoterapi uygulanan çalışmaların sonucunda bulunan ortalama sağ kalımlar derlenmiştir.

HIPEC tedavisi ile ilgili devam eden randomize çalışmalar Tablo 4'de belirtilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda HIPEC tedavisi ile ilgili daha sağlıklı sonuçlar elde edilecektir.

Sonuç olarak yapılan tüm bu çalışmalara baktığımızda HIPEC tedavisinin gelecekte over tümörleri ve peritoneal yüzeysel karsinomatoziste, primer veya

**Tablo 2 •** Rekürren EOC tedavisinde CRS sonrası HIPEC uygulanan hastalarda ortalama ve hastaliksız sağ kalımlar.

Yazar	Yıl	N	Hastaliksız sağ kalım Ortalama(ay)	Ortalama sağ kalım Ortalama (ay)
Deraco ve ark.(21)	2001	27	21,8	-
Zanon ve ark.(22)	2004	30	-	28,1
Rufian ve ark.(23)	2006	14	-	57
Raspa, gliesi ve ark.(24)	2006	40	23,9	41,4
Helm ve ark.(25)	2007	18	10	31
Cotte ve ark.(26)	2007	81	19,2	28,4
Helm ve ark.(9)	2010	83	13,7	23,5
Fagotti ve ark.(12)	2011	25	24	38

**Tablo 3 •** Rekürren epitelyal over kanserinde cerrahi ve/veya kemoterapi tedavisi ortalama sağ kalımlar

Yazar	N	Ortalama sağ kalım(ay)
Bristow ve ark.(27)	2019	30.3
Harter ve ark.(28)	250	29.5
	125 lokalize nüks	45.3
	125 peritoneal karsinomatozis	19.9
Helm ve ark.(9)	83	23.5

**Tablo 4 •** HIPEC ve HIPEC yapılmayan debulking cerrahiye karşılaştıran ve devam eden randomize klinik çalışmaları

Protokol	Klinik çalışma	Faz	KT rejim	Tarih
Kore Kanser Enstitüsü	Optimal debulking RT≤1 cm primer EOC	II/III (170)	CDDP 75 mg/msq	2013
CHORİNE İtalya	Stage III unrezektabıl EOC NACT sonrası	III (94)	CDDP 100 mg/msq Paklitaksel 175 mg/msq	2014
OVHIPEC Hollanda	Stage III-IV unrezektabıl veya suboptimal debulking yapılabilen EOC(RT>1cm) NACT sonrası	III (280)	CDDP 100 mg/msq	2013
HORSE İtalya	Platinum sensitif rekürren EOC	III (158)	CDDP 75 mg/msq	2015
MSKCC USA	Platinum sensitif rekürren EOC	II (98)	CBDA 100 mg/msq	2018
CHIPDR Fransa	Platinum sensitif rekürren EOC NACT sonrası	III(444)	CDDP 100 mg/msq	2018

sekonder olarak geniş uygulama alanı bulacağını düşünmekteyiz. Bu konuda ki deneyimimiz son derece kısıtlı olmasına rağmen gelecek için umutlu bir yöntem olduğunu ifade edebiliriz. Ancak yöntemin uygulanmasında teknoloji gereği, operasyonu uzun sürmesi, deneyimli multidisipliner bir ekip ile çok iyi bir postoperatif bakım gerektiği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med 1996;335:1950–1955.
2. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354: 34–43

3. Lhomme C, Morice P, Planchamp F, et al. Clinical practice guidelines 2008 for the surgical treatment, medical first-line and consolidation treatments of patients with epithelial ovarian cancer—Update. According to the methodology of Standards, Options: Recommendations (SOR). *Bull Cancer* 2008; 95: 881–886.
4. Paul H. Sugarbaker, FACS, FRCS technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy 5th edition March 2010.
5. Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, Oliff L, Schlag P: Rationale for early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 5790-5794.
6. Esquivel J, Sugarbaker PH: Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: When to and when not to proceed. (Editorial). *Cancer Therapeutics* 1998; 1:321-325.
7. Gerestein CG, Damhuis RA, Burger CW, et al. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review [review]. *Gynecol Oncol* 2009;114:523-527.
8. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 273–280.
9. Helm CW, Richard SD, Pan J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 61–69.
10. Helm CW. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist* 2009; 14: 683–694.
11. Criteria NCICT for adverse events (CTCAE) version 4.0. Available at: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). Accessed June 3, 2012.
12. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2011;122:221-225.
13. Chua TC, Robertson G, LiauwW, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:1637–1645.
14. Marcello Deraco, Shigeki Kusamura, Salvatore Virzi, Francesco Puccio, Antonio Macrì, Ciro Famulari, Massimiliano Solazzo, Serena Bonomi, Domenico Rosario Iusco, Dario Baratti. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multi-institutional phase-II trial *Gynecologic Oncology* 2011; 122: 215–220.
15. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Aburustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 26–31.
16. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly FN, Freyer G, Helm W, Glehen O, Bereder J.M. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Persistent and Recurrent Advanced Ovarian Carcinoma: A Multicenter, Prospective Study of 246 Patients *Ann Surg Oncol* 2012;19: 4052–4058.
17. Roviello F, Pinto E, Corso G, Pedrazzani C, Caruso S, Filippeschi M, Petrioli R, Marsili S et al. Safety and Potential Benefit of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Peritoneal Carcinomatosis From Primary or Recurrent Ovarian Cancer *Journal of Surgical Oncology* 2010; 102: 663–670.
18. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M 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 *Gynecologic Oncology* 2012; 127: 502–505.
19. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori S.A et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy(HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer *International Journal of Gynecological Cancer* 2012; 22(5).
20. Deraco M, Virzi S, Iusco DR et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study *BJOG Gynaecological Oncology* 2012;119:800-809.
21. Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001; 87: 120–126.
22. Zanon C, Clara R, Chiappino I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004; 28: 1040–1045.
23. Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceno J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 316–324.
24. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 671–675.
25. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS 3rd, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 90–96.
26. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients [see comment]. *World J Surg* 2007; 31: 1813–1820.
27. Bristow RE, Puri I, Chi DS, et al. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265–274.
28. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1324–1330.