

## Kolorektal orjinli senkron peritoneal karsinomatozis tedavisinde sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi uygulaması

### Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy treatment of colorectal originated synchron peritoneal carcinomatosis

Kağan Gökçe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
İletişim: kgngkc@hotmail.com

#### ÖZET

Sitoredüktif cerrahi (SC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HIPEK) temel amacı makroskopik ve mikroskopik malign peritoneal hastalığı tedavi etmektir. Sitoredüktif cerrahi ile makroskopik, mümkünse aynı operasyonda yapılan hipertermik intraperitoneal kemoterapi ile hücre boyutundaki mikroskopik peritoneal hastalık tedavi edilmektedir. SC+HIPEK peritoneal pseudomiksoma, peritoneal mezotelyoma ve limitli peritoneal yayılımı olan kolorektal kanserlerde standart tedavi yaklaşımıdır. Bu vaka sunumunun amacı SC+HIPEK operasyonu geçirmiş, senkron peritoneal yayılımı olan kolorektal kanserli 65 yaşındaki erkek hastanın değerlendirilmesidir. Hasta postoperatif dönemde 7 ay boyunca takip edildi, kanser lehine bulguya rastlanmadı. Hastanın cerrahi sonrasında işgücü ve yaşam kalitesi kaybı olmadı. Hasta halen takip altındadır.

**Anahtar Kelimeler:** Sitoredüktif Cerrahi, Peritoneal Metastaz, Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi, Kolorektal Kanser

#### SUMMARY

The main purpose of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy is to treat macroscopic malignant peritoneal disease with cytoreductive surgery (CS) and, to treat in the same operation (if it is possible) cell-sized peritoneal microscopic disease with intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). CS+HIPEC is the standart of care for the treatment of peritoneal pseudomyxomas, peritoneal mesotheliomas and colorectal cancers with limited peritoneal extension. The aim of this case report is to present a 65 years old, male patient with colorectal cancer and synchron peritoneal carcinomatosis, who underwent CS+HIPEC. The patient was followed up for 7 months in postoperative period, no evidence of malignancy was found. There was no loss of labor. Patient's quality of life was improved. The patient is still under follow-up.

**Keywords:** Cytoreductive Surgery, Peritoneal Metastases, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, Colorectal Cancer

## GİRİŞ

1980' li yılların başlarına kadar peritoneal yayılımı olan kanser hastalarına terminal dönemde yaşam beklentisi kısa hasta grubu olarak bakılmaktaydı. Hızlı ilerleyen ve oldukça ölümcül seyreden bu hastalıkta uygulanan tedaviler sistemik kemoterapi ve palyatif cerrahi yöntemleriydi, ortalama yaşam beklentisi 6 ay civarındaydı (1). İlk defa John S. Spratt 1980 yılında özellikle serozal yüzeyleri tutan kanserler için geliştirilen cihazla, sitoredüktif cerrahi (SC) ile birlikte hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HIPEK) tedavisini uygulamaya başlamıştır (2). Bu tedavi kombinasyonunun esas önderi ve gelişimine katkısı olan kişi ise PH Sugarbaker' dir (3,4). Paul Sugarbaker' ın bilinen, başlığı "Cerrahin görmediği şey hastayı öldürür" olan çalışması peritondaki mikroskopik yayılıma dikkat çeker (5). Günümüzde SC ve HIPEK tedavisi cerrahi tekniklerin ve deneyimin artması ile ağırlık kazanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar SC+HIPEK ile tedavi edilen hastaların sağkalım süresinde ümit vadeden artışlar olduğunu ortaya koymaktadır. Mide, over kaynaklı peritoneal hastalıkta ve nöroendokrin tümörlerde HIPEK kullanımı çok efektif olmamakla birlikte gelişim sürecindedir. SC+HIPEK peritoneal tutulumlu mezotelyoma ve psödomiksoma peritonei hastalıklarında standart tedavi protokolüdür. SC+HIPEK kolorektal orjinli karsinomatozis peritonei tanılı düşük peritoneal karsinomatoz indeks (PKİ) skoruna sahip seçilmiş hastalarda standart tedavi olarak kabul görmektedir (4). Bu grup hastalarda prognozu ve ortalama yaşam beklentisini belirleyen başlıca faktör PKİ' tir. PKİ ne kadar düşük olursa yapılacak tedaviden beklenen fayda o kadar yüksektir. PKİ ve rezeksiyon seviyeleri Dr. Sugarbaker tarafından daha önce tanımlanmıştır ve yıllardır kullanılmaktadır. PKİ 0 ve 39 arasında değerlendirilir. Batın 0' dan başlayıp son olarak 8' le numaralandırılır. 9 ana bölgeye ayrılır. İnce barsaklar ise 9' dan 12' ye kadar numaralandırılır; toplamda 13 ayrı bölge vardır. Santral bölge 0, sağ üst kadran 1, epigastrik bölge 2, sol üst kadran 3, sol flank bölge 4, sol alt kadran 5, pelvis 6, sağ alt kadran 7, sağ flank bölge 8 ile numaralandırılır. Treitz ligamanından itibaren ince barsaklar (İB) sırayla 9-12 arasında numaralandırılır. Üst jejunum 9, alt jejunum 10, üst ileum 11, terminal/alt ileum 12 ile temsil edilir. İnce barsak tutulumu da önemli bir prognostik faktördür. PKİ her bir bölgedeki en büyük tümör boyutuna göre hesaplanır. Bölgede tümör yoksa 0 puan, 0.5 cm' den küçükse 1 puan, 0.5 cm ile 5 cm arasındaysa 2 puan, 5 cm' den büyükse 3 puan verilir. Toplamda en yüksek skor 39' dur. SC' den sonra gözle görülen tümör kalmadıysa bu R0 rezeksiyon olarak adlandırılır. SC sonrası geride

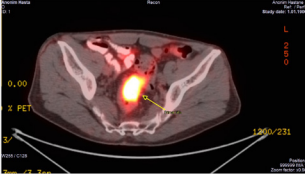
kalan tümör doku boyutu 2.5 mm' den küçükse R1, 2.5 mm ile 2.5 cm arasındaysa R2, 2.5 cm' den büyükse R3 olarak adlandırılır. Rezeksiyon seviyesi de prognoz açısından anlamlıdır (6,7). HIPEK uygulamasında daha önce yapılmış olan in vitro ve in vivo çalışmalar, lokal uygulanan kemoterapinin dokuya penetrasyon derinliğinin 1-2 mm olduğunu göstermiştir. Bu yüzden operasyon esnasında 1 mm' den büyük her lezyonun çıkarılması önerilir (8). HIPEK' te uygulanan protokoller, teknikler ve kullanılan kemoterapötik ajanlar çeşitlidir. Açık veya kapalı abdomen teknikleri kullanılabilir. Mitomisin-C (30-50 mg/m<sup>2</sup>) tek başına, oksaliplatin (450 mg/m<sup>2</sup>) tek başına, mitomisin-C (30-50 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatin (50-100 mg/m<sup>2</sup>) kombinasyonu HIPEK' te kullanılan başlıca kemoterapötik ajanlardır (9).

## OLGU SUNUMU

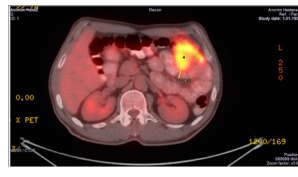
65 yaşında erkek hasta defekasyonda güçlük ve son 3 ayda 15 kilo kaybı şikayetleri ile polikliniğe başvurdu. Fizik muayenesinde özellik saptanmadı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde gaitada monoklonal hHb: negatif, Hgb: 11.6 gr/dl, Hct: 35.8 %, RBC: 4.12 M/ uL, Protein: 6.3 gr/dl, Albumin: 4 gr/dl, AFP: 2.76 ng/ ml, CEA: 1.28 ng/ml, CA19-9: 32.43 U/ml, CA-125: 51.7 U/ml, Anti Hbs: negatif, Anti HCV: negatif, Anti HIV: negatif, HBsAg: 1149.35 pozitif bulundu. Diğer tüm laboratuvar tetkikleri normal sınırlar dahilindeydi. Kolonoskopik incelemede rektosigmoid bileşkeden başlayan ve proksimale ilerleyen lümeni çepeçevre saran kolonoskopun geçişine izin vermeyen sert, vejetatif, frajil kitle tespit edildi ve kitleden biyopsiler alındı. Patolojik incelemede orta derece diferansiye adenokarsinom tespit edildi. Karsinoembriyonik antijen (CEA) değerinin normal sınırlarda iken karbonhidrat antijeni 125 (CA-125)' in yüksek olması peritoneal tutulum ihtimalinin yüksek olması açısından dikkat çekiciydi. Hastaya torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapıldı. BT sonucunda rektosigmoid bileşke düzeyinde uzun bir segmentte belirgin duvar kalınlaşması, çevre mezenterik dokuya doğru şüpheli uzanım ve çevre mezenterik yağlı dokular içerisinde metastatik olabilecek lenf nodları tespit edildi. Toraksta malignite lehine bulguya rastlanmadı. Pozitron emisyon tomografisi (PET) tetkikinde sigmoid kolon lojundan rektosigmoid bölgeye uzanan hipermetabolik kitlesel duvar kalınlaşması (SUVmax:18.79) (Şekil 1a), kitle komşuluğunda perimezenterik yağlı planlarda sağda 17 mm metastatik lenf nodu (SUVmax:3.75), inen kolon lojunda 66 mm' lik segment boyunca devamlılık gösteren lümene bası yapan malign ikinci bir tümöral lezyon (SUVmax:9.69), bu kitle komşuluğunda en büyüğü 2 cm çapında hipermetabolik lezyonlar

(SUVmax:7.04), majör pelvis girişinde orta hattın sağında 8 mm batın ön duvarı sağ lateralinde peritoneal yüzeyde 9 mm çapında hipermetabolik nodüler implantlar (SUVmax:3.50) tespit edildi. Toraksta malignite lehine bulguya rastlanmadı.

Kolorektal kanser ile senkron karsinomatozis peritonei tanısı konan, performans düzeyi iyi olan hasta operasyona hazırlandı. Peritoneal karsinomatozis indeksi (PKİ):13 olarak hesaplandı. Yapılan operasyonda PET' te tanımlı sol kolondaki 2. tümör odağının omentum üzerindeki metastatik kitle olduğu görüldü, bu tümöral kitle sol kolona bası yapmaktaydı (Şekil 1b).



Şekil 1a



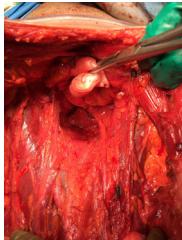
Şekil 1b

İnce barsaklar eksplere edildi. 12. bölgede 3 farklı, terminal ileumu serozadan tutup mukozaya doğru ilerleyen metastatik lezyon görüldü. Yapılacak olan segmenter rezeksiyonların kısa barsak sendromuna sebebiyet vermeyeceğine kanaat getirildi (Şekil 2a).



Şekil 2a

Geniş proksimal sınırla total mezokolik/mezorektal low anterior rezeksiyon, falsiform ligaman eksizyonu, ince barsak mezosu üzerinden multiple sayıda metastazektomi, Treitz ligamanından itibaren 210. cm' den, 260. cm' den ve ileoçekal valve 8 cm kala üçüncü bir odaktan 3 adet ileum segmenter rezeksiyonu, apendektomi, total omentektomi, sağ/sol alt kadranda ve pelvik peritonektomi uygulandı. R0 rezeksiyon seviyesine ulaşıldı (Şekil 2b).



Şekil 2b

Kolorektal anastomoz yapıldı ve Mitomycin- C kullanılacağı için kaçak ihtimaline karşı koruyucu loop ileostomi açıldı. HBSAg: 1149.35 seviyesinde olan hastada hepatotoksik yan etkileri azaltmak amaçlı doz

hesaplaması yapıldı. 30 mg. Mitomisin-C ve 300 mg karboplatin perfüze içinde kullanılarak 90 dakika 42 C' de HIPEK uygulandı.

CAP 2012' ye göre düzenlenen patoloji raporunda spesmen uzunluğu 34 cm, rektumdaki tümör büyüklüğü 5.5x4.5x2.5 cm olarak ölçülmüştü, mezorektum bütünlüğü tamdı. Tümörün histolojik tipi adenokarsinom, low grade ve orta diferansiye idi. Makroskopik olarak tümör, visceral periton yüzeyine penetre ve serozal çevre yapıları direkt olarak invaze etmişti. Proksimal, distal, radial ve mezenterik cerrahi sınırlarda invaziv karsinom tutulumu yoktu. Tümörün en yakın olduğu sağ anterolateral cerrahi sınıra uzaklığı 0.2 cm idi. Perinöral ve lenfovasküler invazyon mevcuttu. Disekte edilen 32 lenf nodundan 10 tanesinde karsinom metastazı mevcuttu. DNA mismatch repair proteinlerinde MLH1 +, MSH2+, MSH6+, PMS2+ olarak tespit edildi. İncelenen omentum, ince barsak, periton, ince barsak mezosu dokularında karsinom metastazı mevcuttu ve cerrahi sınırlarında karsinom invazyonu yoktu. Patolojik evreleme PT4aN2bM1 olarak rapor edildi.

Postoperatif dönemde komplikasyon gelişmeyen hasta taburcu edildi. CA-125 değerinin operasyondan sonra düştüğü görüldü. Hastaya 6 ay boyunca iki haftada bir olmak üzere 12 kür FOLFOX6 kemoterapi protokolü uygulandı. Postoperatif 3. ayda yapılan torakoabdominopelvik BT, kranial manyetik rezonans (MR), kolonoskopi tetkiklerinde nükse rastlanmadı, yapılan laboratuvar tetkiklerinde CEA: 0.58 ng/ml, CA-125: 13.1 U/ml idi. Postoperatif 6. ayda tüm tetkikleri tekrarlandı ve nükse rastlanmadı. Postoperatif 7. ayında olan hasta için ileostomi kapatılması planlandı ve hasta halen takip altındadır.

## TARTIŞMA

Peritoneal yayımlı kolorektal kanser için geleneksel kemoterapi yöntemlerini savunan görüşler de vardır. Chao-Qun Huang ve arkadaşlarının 2016 yılında farklı ülkelerden geniş serilerle yaptıkları sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında çeşitli SC+HIPEK tedavileri geleneksel kemoterapi tedavileriyle karşılaştırılmıştır. SC+HIPEK uygulanan grup, kullanılan kemoterapi rejimlerine göre 3 alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplar mitomisin temelli HIPEK grubu, oksaliplatin temelli HIPEK grubu ve kombine kemoterapötiklerin kullanıldığı diğer HIPEK grubudur. Farklı kemoterapi rejimlerinin kullanıldığı bu gruplarda ortalama yaşam süresi ve hastalısız sağkalım sürelerinde istatistiksel anlamda farklılık görülmemiştir. Mitomisin ve oksaliplatin temelli 2 alt grup, yıl olarak ortalama yaşam süresi açısından geleneksel kemoterapi yöntemiyle bağımsız örneklem T testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Mitomisin-C temelli yapılan SC+HIPEK grubu geleneksel kemoterapi ile karşılaştırıldığında; Mitomisin-C temelli HIPEK grubunun 1-, 3-, 5-yıllık yaşam oranı % 79.5, % 38.8, % 34 iken geleneksel kemoterapi grubunun 1-, 3-, 5-yıllık yaşam oranı % 54.9, % 18.3, % 9.7 olarak tespit edilmiştir. Oksaliptatin temelli yapılan SC+HIPEK grubu geleneksel kemoterapi yöntemiyle karşılaştırıldığında; Oksaliptatin temelli HIPEK grubunun 1-, 3-, 5-yıllık yaşam oranı % 93, % 59, % 43 iken geleneksel kemoterapi grubunun 1-, 3-, 5-yıllık yaşam oranı % 63, % 25, % 14 olarak tespit edilmiştir. Diğer SC+HIPEK grubu geleneksel yöntemle karşılaştırıldığında sonuç yine SC+HIPEK grubunun ortalama yaşam süresine dikkat çekici katkı sağladığı yönündedir. Her 3 SC+HIPEK grubunun geleneksel kemoterapi yöntemleri karşısında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortalama yaşam süresini arttırdığı aşikardır ( $p < 0.00001$ ) (9). Kolorektal kanserlerin peritoneal yayılımını teşhis etmek oldukça güçtür. CA-125 hastalığın teşhisinde kullanılabilir. CEA ile CA-125 karşılaştırıldığında CA-125 'in sensitivitesi % 61.4, spesifitesi % 89.6, tanı kesinliği % 87.4 iken CEA' nın sensitivitesi % 75.4, spesifitesi % 62.8, tanın kesinliği % 63.7 olarak tespit edilmiştir. CA-125 konsantrasyonunun peritoneal yayılımın derecesi ile orantılı olduğu tespit edilmiştir. BT ile CA-125' in peritoneal yayılımın teşhisindeki sensitivitesi karşılaştırıldığında CA-125' in sensitivitesi, % 61.4' e karşı % 52.6 oranı ile hafifçe BT' den daha yüksek bulunmuştur (10). BT' nin peritoneal implantları göstermede sensitivitesinin düşük olduğu bilinmektedir. Preoperatif dönemde PET kullanımı rutin değildir. Preoperatif dönemde BT' de şüphe uyandıran görüntüler ve CA-125 yüksekliği varsa PET peritoneal tutulumun teşhisi için rutinde yer almasa da kullanılabilir.

PKİ peritoneal yayımlı kolorektal kanserlerde HIPEK uygulaması için uygun hasta seçim kriteridir. Bununla birlikte 12. bölge olan alt ileum başta olmak üzere İB tutulumu da kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. D. Elias ve arkadaşlarının 139 peritoneal tutulumu olan, SC+HIPEK uygulanmış kolorektal hastayla yaptıkları çalışmada 100 hasta İB tutulumu gösterirken 39 tanesi göstermemiştir. PKİ ile İB tutulumu arasında yüksek korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.0001$ ). PKİ 15 ve üzeri olan hastaların tamamında İB tutulumu saptanmıştır. COX çok değişkenli analizine göre PKİ > 15 ( $p = 0.02$ ; HR=1.8) ve bölge 12 (alt ileum) tutulumu ( $p = 0.0018$ ; HR=3.1) bağımsız negatif prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı PKİ 15' in altında olan grup için % 70 iken; PKİ 15 ve üzeri olan grupta % 12, PKİ 15 ve altı olan ancak İB tutulumu olan grup için % 15' tir. PKİ 15' in üzerinde ise ya da PKİ 15 ve altında aynı zamanda 12. bölge

tutulumu varsa; her iki durum SC+HIPEK uygulaması için rölatif kontrendikasyon olarak değerlendirilebilir (11).

## SONUÇ

Halen sistemik kemoterapiyi savunan görüşler olmasına rağmen izole peritoneal yayımlı kolorektal kanser hastaları için SC+HIPEK tedavisi seçilmiş vakalarda standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte hangi grup hastalara SC+HIPEK uygulanacağı dikkatle belirlenerek seçilmelidir. Bu seçim yapılırken hastanın yaşı ve kondisyonu, PKİ skoru, ince barsak tutulumu ve cerrahi sonrası kısa barsak sendromu gelişme ihtimali, solid organ metastazı, hastanın ko-morbiditeleri gibi hastayla ilgili faktörler önem arz eder. Hastalığın evresi, yapılacak cerrahi işlemin mortalite ve morbidite oranları, uygulanacak kemoterapötik ajanların yaratabileceği toksik etkiler, cerrahi ekibin bu konudaki deneyimi ve teknik imkanları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Seçilmiş hastalarda uygulanan SC+HIPEK prosedürünün hastanın beklenen yaşam süresini uzattığı, yaşam kalitesini arttırdığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu alanda yapılacak olan çalışmalar ve artan cerrahi tecrübe gelecekte daha iyi sonuçlar alınacağına dair umut vadetmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. C. Cao, T.D. Yan, D. L. Morris. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann. Surg. Oncol.* 16 2009;2152-2165
2. Spratt JS, Adcock RA, Muscovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256-260
3. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Beliveau JF, et al. Rationale for perioperative intraperitoneal chemotherapy as a surgical adjuvant for gastrointestinal malignancy. *Reg Cancer Treatment* 1988;1:66-79
4. D. Elias, D. Goere, F. Dumont, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *European Journal of Cancer* 2014;50:332-340
5. Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see kills the patient. *J Nippon Med Sch* 2000;67:5-8
6. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42
7. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-374
8. Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 1989;49:3380-3384
9. Chao-Qun Huang, Yao Min, Shu-Yi Wang, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget* 2017;8:55657-55683
10. Chi-Jung Huang, Jeng-Kai Jiang, Shih-Ching Cahng, et al. Serum CA125 concentration as a predictor of peritoneal dissemination of colorectal cancer in men and women. *Medicine* 2016;95:47
11. D. Elias, A. Mariani, A.-S. Cloutier, et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *EJSO* 2014;40:1467-1473