Ulus Cerrahi Derg 2015; 31: 138-147
DOI: 10.5152/UCD.2015.2990

Peritoneal karsinomatoz tedavisinde sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK): Teknik detaylar ve başlangıç deneyimimiz

Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of peritoneal carcinomatosis: Our initial experience and technical details

Koray Topgül[1], Mehmet Bilge Çetinkaya[2], N. Çiğdem Arslan[3], Mustafa Kemal Gül[4], Murat Çan[5], Mahmut Fikret Gürsel[5], Dilek Erdem[4], Zafer Malazgirt[5]

ÖZET

Amaç: Bu makalede periton karsinomatozunda sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) tekniğini ve merkezimize ait başlangıç deneyimini güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kasım 2012-Eylül 2014 tarihleri arasında Medical Park Samsun Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü'nde periton karsinomatozu nedeniyle SRC ve HİPEK ile tedavi edilen ardışık 27 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi endikasyonu ve planı multidisipliner onkoloji konseyinde kararlaştırıldı. Tüm hastalarda tam sitoredüksiyon hedeflenerek SRC yapıldı ve HİPEK uygulandı. İntraoperatif evrelemede anrezektabl kabul edilerek palyatif yaklaşımlarla ameliyat edilen hastalar analize dahil edilmedi. Perioperatif cerrahi komplikasyonlar Clavien-Dindo, HİPEK'e bağlı yan etkiler National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) kriterleri ile sınıflandı. Hastaların demografik, klinik ve histopatolojik bilgileri analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 19'u kadın 8'i erkekti. Ortalama yaş 54 (32-72) idi. Primer tümör olguların 12'sinde kolorektal kanser, 12'sinde over kanseri, 2'sinde mide kanseri, 1'inde psödomiksoma peritonei idi. Ortalama Peritoneal Karsinomatoz İndeksi 12 (3-32) idi. Ortalama ameliyat süresi 420 (300-660) dakikaydı. Perioperatif morbidite 8 (%30), HİPEK'e bağlı toksisite 1 (%3,7) hastada, perioperatif mortalite 4 (%14,8) hastada görüldü. Ortalama 13 (1-22) aylık izlem süresinde genel ve hastalıksız sağkalım oranları %95,8 ve %82,6 idi. Kolorektal kanser kökenli iki hastada 9 ve 12. aylarda, over kökenli bir hastada 11. ayda intraabdominal nüks ortaya çıktı. Over kanserli bir hastada 13. ayda karaciğer metastazı saptandı ve segment 6-7 rezeksiyonu ile tedavi edildi. Diğer hastalar hastalıksız sağ şekilde izlenmeye devam edilmektedir.

Sonuç: Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK periton karisnomatozlu hastaların tedavisinde yüz güldürücü sonuçlara sahiptir. Literatürle karşılaştırıldığında kabul edilebilir sonuçları olan serimiz ülkemizde giderek yaygınlaşan bu tedavi için cesaret vericidir. Periton karsinomatozuna küratif yaklaşımda başarı için iyi bir periopertif değerlendirme, uygun hasta seçimi ve multidisipliner çalışma esastır.

Anahtar Kelimeler: Periton karsinomatozu, sitoredüktif cerrahi, hipek

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to present our initial experience in peritoneal carcinomatosis treatment and the technical details of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the light of current literature.

Material and Methods: Data of 27 consecutive patients who were treated with CRS and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in Medical Park Samsun Hospital, between November 2012 and September 2014 were retrospectively reviewed. Treatment indication and management were evaluated at the multidisciplinary oncology council. All patients underwent CRS and HIPEC with the aim of complete cytoreduction. Patients with unresectable disease and/or palliative surgery were excluded from analysis. Perioperative complications were classified according to Clavien-Dindo classification, and HIPEC-related side effects were identified using National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) criteria. Demographic, clinical and histopathological data of the patients were analyzed.

Results: The mean age was 54 (32-72). Nineteen patients were female. The origin of peritoneal carcinomatosis was colorectal cancer in 12 patients, ovarian cancer in 12 patients, gastric cancer in 2 patients and pseudomyxoma peritonei in 1 patient. The mean Peritoneal Carcinomatosis Index was 12 (3-32), with a mean operative time of 420 (300-660) minutes. Perioperative morbidity, HIPEC-related toxicity and perioperative mortality were observed in eight (30%), one (3.7%) and four patients (14.8%), respectively. During a mean follow up of 13 (1-22) months, overall and disease-free survival rates were 95.8% and 82.6%, respectively. Two patients with colorectal cancer (after 9 and 12 months) and one patient with ovarian cancer (after 11 months) had intra-abdominal recurrence. One patient with ovarian cancer had liver metastases 13 months after surgery, and underwent resection of segments 6-7. The remaining patients are being followed-up without any recurrence.

Conclusion: Cytoreductive surgery and HIPEC have favorable results in the treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. Compatible with the literature, surgical outcomes of the presented series are encouraging for this treatment modality that have been recently popularized in our country. Careful perioperative evaluation, proper patient selection and multidisciplinary approach are essential for success in curative treatment of peritoneal carcinomatosis.

Keywords: Peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, hipec

[1]İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

[3]Tatvan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bitlis, Türkiye

[4]Medical Park Samsun Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

[5]Medical Park Samsun Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence

Koray Topgül
İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 532 446 64 11
e-posta: ktopgul@gmail.com

Geliş Tarihi / *Received*: 17.11.2014
Kabul Tarihi / *Accepted*: 22.01.2015

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerrahidergisi.org

GİRİŞ

Periton karsinomatozu (PK) gastrointestinal ve jinekolojik kanserin yanı sıra peritoneal mezotelyomanın ileri evrelerinde görülen ve uzun dönem sağkalımı etkileyen ortak bir klinik tablodur. Bu grup hastalardan kolorektal kanserlerin (KRK) yaklaşık %15'inde tanı anında PK saptanmakta, bu hastalarda palyatif tedavilerle ancak 6 aylık bir sağkalıma ulaşılabilmektedir (1, 2). Geleneksel olarak evre 4 hastalık olarak kabul edilen bu tabloda yakın geçmişe kadar yalnızca palyatif tedaviler söz konusu iken 80'li yıllarda sırasıyla Spratt (3, 4) ve Sugarbaker PK'ya metastatik bir hastalıktan çok lokal ileri bir kanser gibi yaklaşıldığında yüz güldürücü sonuçlar alınabileceği fikrini ortaya attılar (5). Günümüzde sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HİPEK) yaygınlaşması ve yayınlanan olumlu sonuçlar PK'ya küratif yaklaşımı popüler hale getirmiştir.

Sitoredüktif cerrahi Sugarbaker (5) tarafından tanımlanmış bir dizi organ rezeksiyonu ve peritonektomi prosedürüdür. Amaç intraabdominal kavitede gözle görülebilir tümör bırakmayacak şekilde tümöral doku, organ ve/veya peritoneal yüzeylerin çıkarılmasıdır. Cerrahi sonrası uygulanan intraperitoneal kemoterapi makroskopik sitoredüksiyonun mikroskopik sitoredüksiyona tamamlanmasını hedeflemektedir. İntraperitoneal uygulama ile peritoneal boşluktaki terapötik konsantrasyonlara daha düşük doz kemoterapötiklerle erişilebilmekte, benzer etkinlik daha az sistemik yan etkiyle sağlanabilmektedir. İntraperitoneal uygulamanın farmakokinetik aktivitesi sistemik intravenöz kemoterapiye göre daha fazladır (6). Hipertermi peritoneal kan akımını artırması, direkt sitotoksisite ve tümör mikroçevresine etkisiyle intraperitoneal kemoterapinin etkinliğini artırmaktadır (7). Bu nedenle intraperitoneal kemoterapinin termal kemo-sensitizasyonun maksimum olduğu 40-42°C'de uygulanması önerilmektedir (8). Günümüzde HİPEK modern cihazlarla sabit bir sıcaklık ve basınçla uygulanabilmektedir.

Periton karsinomatozu tedavisinde başarılı sonuçlara ulaşmak için uygun hasta seçimi, tam sitoredüksiyon, perioperatif intraperitoneal kemoterapi ve postoperatif sistemik kemoterapiden oluşan ve bu üç temel uygulamanın adam akıllı uygulandığı multidisipliner bir yaklaşım şarttır. Doğru hasta seçiminde agresif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi sağkalımda uzama sağlamakta, doğal seyri oldukça kötü olan bu hasta grubu için küratif yaklaşımı mümkün kılmaktadır (9).

Bu makalede bir yandan SRC ve HİPEK uygulamasının teknik detayları paylaşılırken bir yandan da merkezimizde PK nedeniyle SRC ve HİPEK uygulanan hastaların sonuçlarını güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kasım 2012-Eylül 2014 tarihleri arasında Medical Park Samsun Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü'nde PK nedeniyle SRC ve HİPEK'le küratif amaçla tedavi edilen ardışık 27 hastanın prospektif olarak kaydedilen sonuçları analiz edildi. Hastaların tümünde torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT ile preoperatif evreleme yapıldı ve tümör belirteçleri görüldü. Bir grup hastada tanısal laparoskopi ile rezektabilite değerlendirildi ve tedavi stratejisi belirlendi. Tedavi endikasyonu ve planı multidisipliner onkoloji konseyinde kararlaştırıldı. Küratif cerrahiye aday hastalar tam sitoredüksiyona ulaşılabilirlik hedeflenerek seçildi. Radyolojik olarak mezenterik kök tutulumu, retroperitoneal invazyon, pankreas kapsülünde masif tutulum, toplam uzunluğun üçte birinden fazla rezeksiyon gerektireceği öngörülen ince bağırsak tutulumu, anrezektabl karaciğer metastazı ya da ekstraabdominal metastazları olan ve/veya ECOG performans skoru ≥3 olan hastalara palyatif yaklaşım planlandı. Cerrahiye aday hastalar ve yakınları uygulamanın detayları, komplikasyonları ve olası ostomi (kalıcı/geçici) ve organ rezeksiyonları gerekliliği hakkında detaylı şekilde bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı. Cerrahiye aday hastaların genel durum ve beslenme kondisyonları değerlendirildi, gerek duyulan hastalar ameliyat öncesi yatırılarak kan değerleri ve beslenme parametreleri düzeltilerek ameliyata hazırlandı. Perioperatif cerrahi komplikasyonlar Clavien-Dindo (10), HİPEK'e bağlı yan etkiler Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (11) kriterleri ile sınıflandı. Taburculuk sonrasında tüm hastalar düzenli aralıklarla tümör belirteçleri ve BT ile takip edildi. Bu sürede tekrarlayan hastalıklı olgular ve kaybedilen olgular belirlendi. Hastaların demografik, klinik ve histopatolojik bilgileri retrospektif olarak analiz edildi.

Teknik

Sitoredüktif Cerrahi

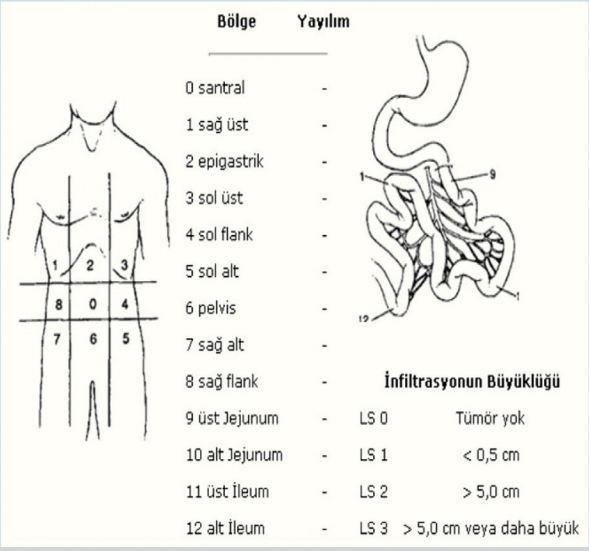
Tüm hastalara preoperatif düşük molekül ağırlıklı heparin, antiemboli çorabı ile derin ven trombozu profilaksisi uygulandı. Perioperatif idrar sondası ve gerekli olgularda üreter kateterizasyonu yapıldı. Antibiyotik profilaksisi için sefuroksim sodyum ve metronidazol kullanıldı. Antibiyotik dozları 3 saatte bir tekrarlandı. Ameliyatlar Lloyd-Davis pozisyonunda gerçekleştirildi. İnsiziyon ksifoidden pubise kadar orta hat kesisi şeklinde yapıldı. Varsa önceki orta hat insiziyon skarları ve umbilikus tümöral implant olasılığı nedeniyle eksize edildi. Üst kadran diyafragmatik (sağ veya sol) peritonektomi gerekli olan hastalarda ksifoid ve epigastrik yağ yastığı eksize edildi. Karın açıldıktan sonra varsa asit ve müsin dekompresyonu yapıldı. Şekil 1'de müsin dekompresyonu yapılan psödomiksoma peritonei (PMP) hastasının ameliyat görüntüsü verilmiştir. Ekartasyonda Thompson ekartörü kullanıldı. Hastalığın yaygınlığı Sugarbaker'ın tanımladığı Peritoneal Karsinomatoz İndeksi (PKİ) ile skorlanarak intraoperatif evreleme yapıldı (Şekil 2) (12). Radyolojik olarak saptanamayan anrezektabilite kriterleriyle karşılaşılması halinde palyatif girişimler (stoma, debulking, palyatif rezeksiyonlar) uygulandı, bu hastalara HİPEK yapılmadı ve bu hastalar analize dahil edilmedi. Şekil 3'te yaygın ince bağırsak tutulumu nedeniyle anrezektabl bulunan bir hastanın görüntüsü verilmiştir.

Sitoredüktif cerrahi kararı alınan hastalarda tüm girişimlerde makroskopik tam sitoredüksiyon hedeflenerek agresif organ ve peritoneal rezeksiyonlar gerçekleştirildi (13). Asit veya müsin dekompresyonunun ardından tüm karın eksplorasyonu ile çıkarılması gerekli organlar ve peritoneal yüzeyler belirlendi. Ameliyat stratejisi oluşturuldu. Sıklıkla önce omentektomi yapıldı (omental kek). Hastalık tutulumu görülen tüm peritoneal yüzeyler soyuldu (Şekil 4). Etkilenmemiş peritoneal yüzeylerde PMP dışında peritonektomi uygulanmadı. Peritonektomi yüksek derecelerde yuvarlak uçlu koter kullanılarak yapıldı. Bu hem küçük vasküler kanamaları kontrol etmek hem de tümöral dokuları



Şekil 1. Psödomiksoma peritoneili hastada müsin dekompresyonu

Peritoneal Karsinomatoz İndeksi (PKİ)



Peritoneal Yüzey Hastalık Şiddeti Skorlaması (PSDSS)

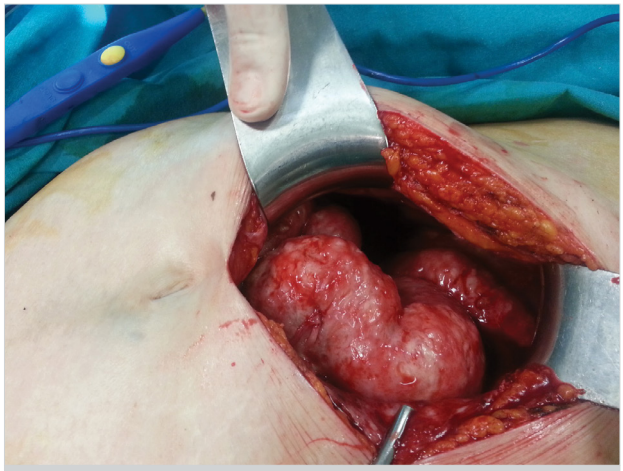
Klinik	Peritoneal Karsinomatoz İndeksi	Histoloji	
Semptom yok	PKİ<10	G1 G2 N -, L-, V-	
0	1		1
Hafif semptomlar	PKİ 10-20	G2 N+ Ve/veya L+ Ve/veya V+	
1	3		3
Ağır semptomlar	PKİ>20	G3 Taşlı yüzük	
6	7		9

Skor	Evre
2-3	Evre I
4-7	Evre II
8-10	Evre III
>10	Evre IV

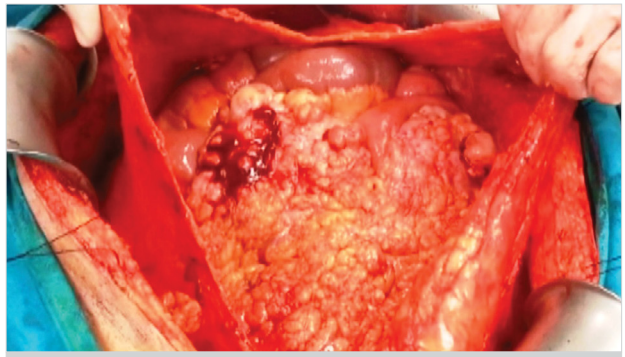
Klinik bulgular
Hafif semptomlar = vücut ağırlığının %10'undan az kilo kaybı, hafif şiddette karın ağrısı, ılımlı asit
Ağır semptomlar = vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı, sürekli karın ağrısı, semptomatik asit

Peritoneal Karsinomatoz İndeksi (PKİ)
Görüntülemede ya da eksplorasyon (tanısal laparoskopi ya da senkron hastalıkta ilk ameliyat sırasında) ile hesaplanan PKİ skoru

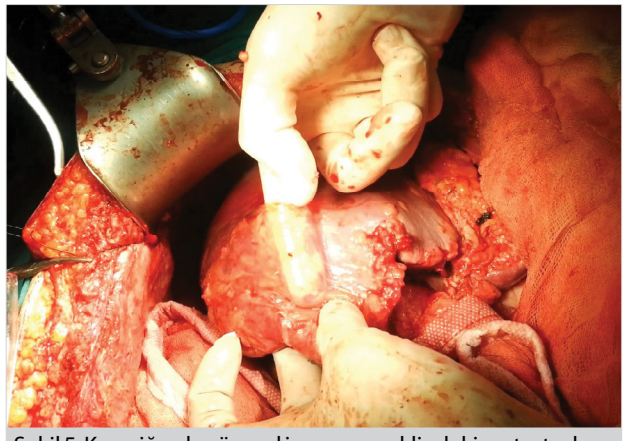
Şekil 2. Küratif tedaviye aday hastaların seçiminde kullanılan skorlama sistemleri. Sugarbaker'ın tanımladığı Peritoneal Karsinomatoz İndeksi (12) ve Esquivel'in tanımladığı Peritoneal Yüzey Hastalık Şiddeti Skorlaması (35)



Şekil 3. Yaygın ince bağırsak tutulumu nedeniyle anrezektabl kabul edilen bir hastanın intraoperatif görüntüsü



Şekil 4. Total peritonektomi uygulanan bir hastada parietal peritonektomi ve omental kek



Şekil 5. Karaciğerde yüzeyel invazyon şeklindeki metastazların Glisson kapsülü soyularak çıkarılması

yakarak tahrip etmeyi sağlamaktadır. Psödomiksoma peritonei hastasında tümör invazyonu olmayan alanlarda da komplet viseral ve parietal peritonektomi yapıldı. Karaciğer yüzeyindeki tümör nodülleri Glisson kapsülü soyularak çıkarıldı (Şekil 5). Sağ üst kadran peritonektomisinde diyafragmatik peritonektominin tam yapılması için karaciğer bağlarından serbestlenerek mediale çekildi. Diyafragmatik periton tam olarak çıkarıldı. Diyafragma yaralanması olan ya da kısmi rezeksiyonu gereken olgularda rezeksiyonu ya da yaralanmayı takiben akciğer şişirilerek onarım yapıldı. Hiçbir hastaya toraks dreni yerleştirilmedi. Kolesistektomi yapıldı. Gerekli olgularda hepatodoudenal bağ, küçük omentum çıkarıldı. Tutulum olmasa bile kemoterapi solüsyonunun her yere ulaşması için küçük omentum ve gastrokolik ligaman açıldı. Sol diyafragmatik peritonektomi de aynı şekilde yapıldı, gerekli olgularda splenektomi eklendi. Pelvik sitoredüksiyon gereken hastalarda pelvik peritonektomi ve organ rezeksiyonları (rektum, uterus ve/veya mesane) ekstraperitoneal yaklaşımla en-blok olarak gerçekleştirildi. Pelvik peritonektomi sırasında mesane üzeri periton çıkarılırken mesane içi doldurularak mesanenin yaralanması önlenmeye çalışıldı. Yaralanan ya da kısmi rezeke edilen mesaneler onarıldı. Ameliyat sonrası 7-15 gün idrar sondası ile takip edildi. Over kaynaklı PK hastalarında bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu rutin olarak uygulandı. Ameliyatlarda en son ince bağırsak ve kalın bağırsak mezosundaki küçük nodüler implantlar çıkarıldı ya da koterize edildi (Şekil 6). Bazı olgularda ince bağırsak mezenterik yüzde büyük tutulumları çıkarmak amacıyla kısmi rezeksiyonlar yapıldı ya da bağırsak duvarında küçük defektlere neden olundu. Rezeksiyon yapıldıysa anastomozlar HİPEK sonrasına bırakıldı. Küçük defekt yaratılan olgularda hemen kalıcı bağırsak onarımı yapıldı. Re-

zeksiyon gerçekleştirilmeyen viseral yüzeylerde tümör nodülleri eksize/koterize edildi. Cerrahi bitiminde sitoredüksiyon tamlığı rezidüel tümör skorlaması "completeness of cytoreduction" (CC) kullanılarak skorlandı (9). Bu skorlama sistemine göre ameliyat sonrası gözle görülebilir tümör kalmaması CC0; toplam rezidüel tümör boyutunun 2,5 mm'den küçük olması CC1, 0,25-2,5 cm arasında olması CC2 ve ≥2,5 cm olması CC3 olarak kabul edildi. Over kaynaklı PK ve PMP'de CC0 ve CC1, KRK ve mide kanserinde CC0 tam sitoredüksiyon olarak kabul edildi. Anastomoz gerekli olan olgularda karın geçici olarak kapatıldı ve HİPEK uygulandı. Geçici kapamada sadece cilt kesisi 2/0 keskin kenarlı ipek sütürlerle devamlı ve kilitlemeli teknikle kapatıldı. Bu sıvı geçirmez tarzda kapatma ile HİPEK sırasında kemoterapi solüsyonunun taşmasına ve sızmasına izin verilmedi. HİPEK uygulandığı sürece karın dışarıdan manipüle edilerek çalkalandı ve sıvının tüm boşluk ve yüzeylere erişmesine çalışıldı. Tüm anastomozlar HİPEK sonrası karın yeniden açılarak yapıldı. Anastomoz yapılmayan ya da ostomi ile biten olgularda HİPEK öncesi karın kalıcı olarak kapatıldı.

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Sitoredüksiyon sonrası genel anestezi altında kapalı abdominal teknikle HİPEK uygulandı. Batına 2 adet getirici (pelvis derinine ve en çok etkilenen alana) ve 2 adet götürücü (pelvise yüzeysel ve subhepatik alana) dren ve 2 adet ısı probu yerleştirildikten sonra cilt kapatıldı (Şekil 7). Abdominal kavite hacmine göre 3-5 lt perfüzyon solüsyonu içine kemoterapötikler eklenerek HİPEK perfüzyon cihazı yardımıyla 41-43^{0}C sabit sıcaklıkta 60-90 dakika intraperitoneal kemoterapi uygulandı. Hastaların 21'inde cisplatin (75 mg/m^2), 6'sında oksaliplatin (400 mg/m^2) kullanıldı. HİPEK solüsyonları hastanemiz onkoloji bölümünce hazırlandı ve onkoloji hemşiresi tarafından ameliyat odasına getirildi. Bu solüsyonların hazırlanması ve ameliyathanede uygulanması sırasında personel güvenliğine çok dikkat edildi. Ameliyathane personeli ve teknisyenleri bu konuda eğitildi. HİPEK uygulanan sürenin ortalarında hastanın kan ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Karaciğer, böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Kan gazları rutin olarak değerlendirilerek hastanın gereksinimleri monitörize edildi ve karşılandı. Albumin düzeyi düşük olan hastalara insan albumini replasmanı masada yapıldı. Altı saatten uzun süren, fazla sayıda organ rezeksiyonu olan ve preoperatif değerleri sınırda olan hastalara eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. HİPEK bitiminde cilt açılarak anastomozlar gerçekleştirildi ve batın kapatıldı. Perfüzyon için konulan drenler hastada bırakıldı ve postoperatif dönemde kademeli olarak çekildi.



Şekil 6. İnce bağırsak mezenteri üzerindeki nodüllerin eksizyonu

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ve dağılım, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle herhangi bir istatistiksel analiz ve sağkalım analizi yapılmamıştır.

BULGULAR

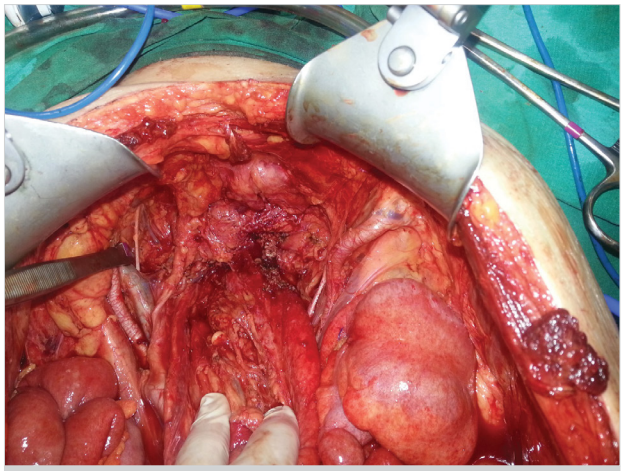
Hastaların 19'u kadın 8'i erkekti. Ortalama yaş 54 (32-72) idi. Primer tümör olguların 12'sinde KRK, 12'sinde over kanseri, 2'sinde mide kanseri, 1'inde PMP'ydi. Hastaların ikisinde (over kanseri) neoadjuvan KT uygulandı. Over kanserli hastaların 2'sinde ameliyat 'second look' yaklaşımıydı. Ortalama PKİ 12 (3-32) idi. Ortalama ameliyat süresi (cerrahi ve HİPEK) 420 (300-660) dakikaydı. On yedi hastada tüm kadranlarda peritonektomi, 3 hastada pelvik peritonektomiyle (Şekil 8) birlikte sağ diyafragmatik peritonektomi (Şekil 9) ve 2 hastada kısmi diyafragmatik peritonektomi gerçekleştirildi. Hastaların 3'ünde peritonektomi sırasında diyafragma açıldı ve primer onarım yapıldı. Hiçbir hastada göğüs tüpü gerekliliği olmadı. Ortalama çıkarılan organ sayısı 3,2 (1-7) idi. Sekiz hastada toplam 10 gastrointestinal anastomoz gerçekleştirildi. Kalıcı stoma uygulanan hasta sayısı 4'tü. Ortalama intraoperatif eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüzyonu sırasıyla 2 (1-5) ve 1,2 (1-2) üniteydi. Ortalama hastanede kalış süresi 10 (6-32) ve yoğun bakımda kalış süresi 3 (1-18) gündü.

Mide kanserli olgulardan birisi 36 yaşında nüks tümörlü bir hastaydı (primer ameliyattan 2,5 yıl sonra tekrarlayan taşlı yüzük hücreli mide kanseri) ve obstrüksiyon bulguları ile gelmişti. Hasta preoperatif BT bulguları ve daha sonra yapılan tanısal laparoskopi ile bu tedaviye aday olarak değerlendirildi. Ancak ameliyat sırasındaki bulguların daha agresif olduğu gözlendi. Hastanın yaşı ve genel durumu göz önüne alınarak bu hastaya total gastrektomi, pankreatikoduodenektomi, total kolektomi, TAH+BSO ve total peritonektomi uygulandı. Ancak hastamız önce ileorektal anastomoz ve ardından özofagojejunostomi ve biliyer anastomoz kaçakları ve bunlara bağlı sepsis nedeniyle ameliyat sonrası 22. gün kaybedildi. Over kanserli iki olguda pelvik ekzenterasyon yapıldı. Üçüncü kez intraabdominal tekrarlayan kolorektal kanserli bir olguda standart işlemlere ek olarak sağ nefrektomi ve koledok rezeksiyonu da yapıldı. Bu

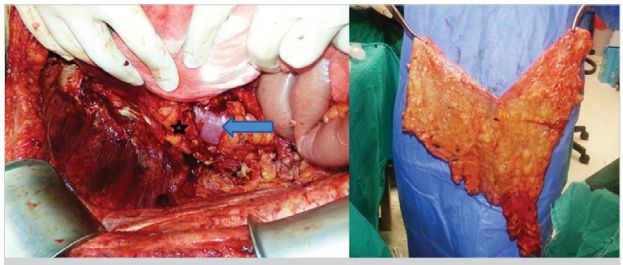


Şekil 7. Kapalı abdominal teknikle HİPEK uygulaması (anastomozları HİPEK sonrası yapılmak üzere geçici olarak kapatılmış karın). İnce beyaz kablolar ısı problarıdır

HİPEK: hipertermik intraperitoneal kemoterapi



Şekil 8. Pelvik peritonektomi ve lenf nodu diseksiyonu sonrası obturator sinirler ve iliak damarların görünümü



Şekil 9. Tamamlanmış sağ diyafragmatik peritonektomi, diyafragmatik liflerin çıplak görünümü ve çıkarılan spesimen (mavi ok sağ böbrek, siyah yıldız sağ adrenal bez)

hastada 10 aylık sağkalım elde edildi. Psödomiksoma peritonei hastasına omentektomi, genişletilmiş sol hemikolektomi, aşağı anterior rezeksiyon, apendektomi, kolesistektomi, splenektomi, pankreas kapsülü rezeksiyonu, falsiform ligaman ve küçük omentumun çıkarılması, karaciğer segment 4 ve 6'daki metastazlara metastazektomi, total peritonektomi uygulanarak tam sitoredüksiyona (CC0) ulaşıldı.

Perioperatif morbidite 8 (%30) hastada görüldü. Başlıca nedenler yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonu, paralitik ileus, gastrik parezi, anastomoz kaçağı (n=3), pulmoner emboli (n=1), intraabdominal sepsis ve plevral efüzyondu. HİPEK'e bağlı toksisite 1 (%3,7) hastada görüldü (minimal hematolojik toksisite, CTCAE 1). Perioperatif mortalite 4 (%14,8) hastada görüldü. Üç hastada ölüm nedeni intraabdominal sepsis, bir hastada intraabdominal hemorajiydi. İntra abdominal sepsis nedeni intestinal anastomoz kaçaklarıydı. Kolorektal kanser orijinli bir hastamızda sol karaciğer segmetlerinin nekrozuna sekonder gelişen sepsis ve kaçaklar mortalite nedeniydi. Yoğun tutulumlu küçük omentum rezeksiyonu sırasında gözden kaçan replase sol hepatik arter ligasyonuna bağlı bu segmentlerin beslenmesinin bozulduğu düşünüldü. Nekroze karaciğerin rezeksiyonu ve ileostomi açılması, karın içi debridmanları ve açık karın takibi yapılmasına rağmen bu hastamız postopertaif 22. gün sepsis nedeniyle kaybedildi. Kanama komplikasyonuyla kaybedilen hastamız mide kanseri nedeniyle ameliyat edilmişti. Postopertaif 11. gün serviste ani, abondan kanama ve kollapsla kaybedildi.

Ortalama 13 (1-22) aylık izlem süresinde KRK kökenli iki hastada 9. ay (koledok rezeksiyonu ve nefrektomi yapılan hasta) ve 12. aylarda, over kökenli bir hastada 11. ayda intraabdominal nüks ortaya çıktı. Bu hastaların ikisinde PKİ 20'nin üzerindeydi ve tam sitoredüksiyona ulaşılamamıştı. Over kanserli bir hastada postoperatif 13. ayda karaciğer metastazı saptandı ve segment 6-7 rezeksiyonu ile tedavi edildi. Bu hasta halen takiptedir. Diğer hastalar hastalıksız sağ şekilde izlenmeye devam edilmektedir. Perioperatif mortalite görülmeyen 23 hastanın hepsi adjuvan KT ile izlendi. Ortalama 13 aylık izlemde sağkalım oranımız %95,8, hastalıksız sağkalım oranımız %82,6'dır.

TARTIŞMA

Son yıllarda yayınlanan geniş seriler (14-18) ve randomize çalışmalar (19-23) PK'ya küratif yaklaşımın seçilmiş hastalarda sağkalımı uzatabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında PK tedavisinde radikal cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi seçeneği giderek artan bir yaygınlıkta uygulanmaktadır. Ülkemizde sınırlı sayıda merkezde (24) gerçekleştirilen bu prosedür merkezimizde 2012'den beri uygulanmaktadır. Hasta sayımızın az, izlem süremizin kısa olması ve sağkalım analizi yapılmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Tek merkezde ameliyat edilen ardışık hastalardan oluşan serimizin erken dönem sonuçları literatürle uyumlu ve cesaret vericidir.

Çok sayıda organ rezeksiyonu, ameliyat süresinin uzun olması ve intraperitoneal kemoterapinin yanı sıra hastaların bir kısmının neoadjuvan kemoterapi almış, birden fazla abdominal girişim geçirmiş ve düşük performanslı olması PK hastalarını komplikasyonlar açısından yüksek riskli bir grup haline getirmektedir. Literatürde SRC ve HİPEK sonrası genel morbidite %12-56, perioperatif mortalite %0-12 arasında bildirilmiştir (25-28). Morbidite oranının ilişkili olduğu faktörler arasında hastalığın yaygınlığı, sitoredüksiyonun genişliği, çıkarılan organ sayısı, yaş, perioperatif kan kaybı ve ameliyat süresi sayılabilir (29, 30). Komplikasyonlar üzerinde etkili bir diğer faktör de öğrenme eğrisi (>200 prosedür) ve merkez tecrübesi olarak gösterilmekle birlikte (31) orta ölçekli merkezlerden bildirilen kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranları vardır (32). HİPEK sonrası toksisite bu hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Preoperatif değerlendirmede HİPEK için kullanılacak ilaç ve dozu böbrek ve kemik iliği fonksiyonları dikkatle değerlendirilerek seçilmeli, hastalar postoperatif erken dönemde renal ve hematolojik toksisite ve geç dönemde özellikle hematolojik toksisite açısından yakından takip edilmelidir (26). Serimizde 8 hastada ortaya çıkan komplikasyonlardan yarısı (%15) ciddi (grad 3-5) komplikasyonlardı. Bu hastalardan nüks mide kanseri nedeniyle pankreatikoduodenektomi ve aşağı anterior rezeksiyonun dahil olduğu geniş sitoredüksiyon yapılan hastada özofagojejunostomi ve rektal anastomozdan kaçak sonucu perioperatif mortalite gelişti. Bu hastada eksplorasyonda PKİ=22 saptanmış, hastanın genç olması ve performansının iyi olması üzerine agresif cerrahi kararı alınmıştı. Morbidite bu büyük cerrahi yaklaşımda yukarıda saydığımız nedenlerle neredeyse kaçınılmazdır. Serimizin morbidite oranları literatür ile uyumludur. Mortalite oranımız ise yüksektir. Bunda merkezin deneyim azlığı, hasta seçimindeki kararların tartışılır olmasının rol aldığını düşünmekteyiz. Moran ve ark.'larının (33) 100 olguluk çalışmasında ilk 33 olguda %18, ikinci 33 olguda %3, üçüncü 33 olguda %3 mortalite oranı bildirilmiştir. Onlar deneyim arttıkça mortalite oranının azaldığını belirtirken deneyimin tüm ekip tarafından kazanılması gerektiğini vurgulamaktadırlar.

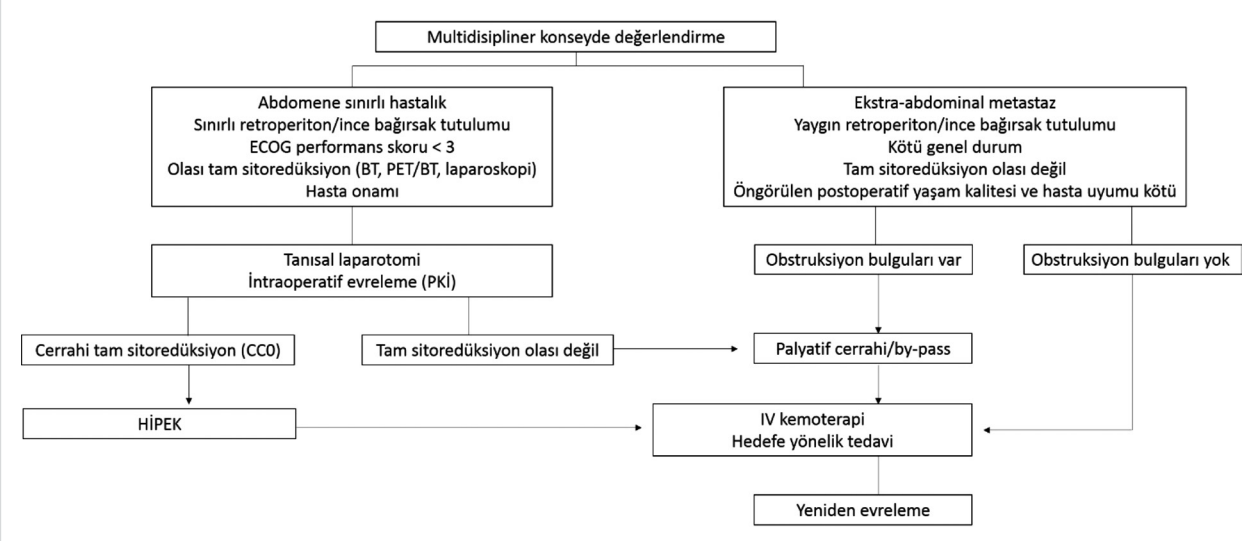
Hastalığın yaygınlığı ve tam sitoredüksiyona ulaşabilmek için gereken girişimlerin genişliği hem perioperatif cerrahi sonuçlar (mortalite ve morbidite) hem de uzun dönem onkolojik sonuçlar üzerinde etkili en önemli prognostik faktörlerdir (9). Küratif tedaviye aday hastaların seçimi hasta ve tümöre ait birçok faktörün bir arada değerlendirilmesini gerektiren oldukça zor bir karardır. Piso ve ark.'nın (34) derlemesinde küratif yaklaşım kararını etkileyen faktörler şöyle sıralanmıştır: Tümörle ilişkili

faktörler; tümör orijini, histolojik derece, uzak metastaz varlığı, paraaortik lenf nodlarının durumu, PKİ, ince bağırsak tutulumu, hepatogastrik ligaman tutulumu, biliyer/üriner obstrüksiyon ve önceki kemoterapilere yanıt. Diğer faktörler; hasta performansı, komorbidite, öğrenme eğrisi, aydınlatılmış onam, öngörülen postoperatif yaşam kalitesi ve multidisipliner konsey kararı. Tanısal laparoskopi ve PET/BT hasta seçiminde yararlı diğer araçlar arasında gösterilmiştir. Bunlar içinde birçok çalışmada komplikasyonlar ve sağkalım için bağımsız prognostik belirteçler olarak gösterilen sitoredüksiyon tamlığı, tümör volümü (PKİ) ve histolojik derecenin en önemli faktörler olduğu vurgulanmıştır. İntraoperatif evreleme ve Sugarbaker'ın tanımladığı PKİ'nin belirlenmesi tam sitoredüksiyonun öngörülmesinde kullanılan en yaygın yöntemdir (Şekil 2) (12). Esquivel (35) tarafından tanımlanan Peritoneal Yüzey Hastalık Şiddeti Skorlaması (PSDSS) klinik, radyolojik ve histolojik parametreleri içeren daha geniş kapsamlı bir sistemdir. Bu sistemde hastanın semptomları (kilo kaybı, asit, karın ağrısı, obstrüksiyon), radyolojik olarak saptanan PKİ ve primer tümöre ait histopatolojik bulgular (tümör derecesi, lenf nodu tutulumu, lenfatik/venöz invazyon, taşlı yüzük hücreli histoloji) skorlanarak hastalık 4 evreye ayrılmıştır (Şekil 2). Çalışmalarda bu evrelemenin SRC ve HİPEK'le tedavi edilen KRK ve PMP hastalarında uzun dönem onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiş, tedaviden fayda görecek popülasyonun seçiminde güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (35, 36).

Periton karsinomatozlu hastalarda bizim serimizde de olduğu gibi tanı ve evreleme sırasında BT ve PET/BT'den yararlanılmaktadır. Ancak hasta seçiminde preoperatif radyolojik bulgular yetersiz kalabilmektedir (37). Evrelemede, inoperabl hastaları saptamada ve tedavi stratejisini belirlemede tanısal laparoskopinin de bu hastalarda büyük önemi olduğunu düşünmekteyiz. Biz serimizde 5 hastada tanısal laparoskopiyi kullandık. Bu hastalardan biri mide kanseri, biri PMP, diğer üçü over kanseriydi. İki hasta sekonder olgu iken üç hasta primer hastaydı. Bu olgulardan primer over kanseri olanlarda biyopsi ile tanı konulurken aynı zamanda asit dekompresyonu yapıldı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası SRC ve HİPEK tedavisi kararı alındı. Mide kanserli hastada tanısal laparoskopi bulgularına göre SRC ve HİPEK tedavisi kararı alındı. Diğer sekonder over tümörü de SRC ve HİPEK tedavisine yönlendirildi. PMP olgusu da direk olarak SRC ve HİPEK ile tedavi edildi. Laparoskopi son dönemde SRC ve HİPEK için hem preoperatif değerlendirme hem de direk ameliyat tekniği olarak kullanılmaktadır. Sitoredüktif cerrahi öncesi periton karsinomatozu olmadığını ya da hastalığın inoperabl/anrezektabl olduğunu gösterebilen bir teknik olarak değerlidir (38). Ancak hastalığın evresini olduğundan fazla gösterme ya da düşük gösterme riski olduğunu da bilmek gerekir (39). Laparoskopi kullanılan olgularda preoperatif BT ile retroperiton, mezenter kökü, pankreas invazyonu çok iyi değerlendirilmiş olmalıdır. Tanısal laparoskopi özellikle PET BT ve BT de gözden kaçan milier tarzda ince bağırsak seroza tutulumlarının değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Merkezimizde hasta seçimi ve tedavi için izlediğimiz algoritma Şekil 10'da verilmiştir.

Mide kanseri nedeniyle potansiyel küratif cerrahi yapılan hastaların %5-30'unda PK ile karşılaşılmaktadır ve bu hastalarda sistemik kemoterapi ile elde edilen ortanca sağkalım 1-3 aydır (40, 41). Mide kanserinde SRC ve HİPEK'in yeri halen tartışmalıdır. 2010'da Glehen ve ark.'nın (42) 15 merkezden 150 hastada SRC ve HİPEK için bildirdiği ortanca sağkalım 9,2 ay ve 5-yıllık genel sağkalım %13'tür. Yang ve ark.'nın (43) gerçekleştirdiği ilk randomize faz III klinik çalışmada SRC ve HİPEK yapılan 68 hastada ortanca sağkalım 11 ay, tam sitoredüksiyon sonrası 13,5 ay olarak bildirilmiştir. Sadece SRC yapılan grupta ortanca sağkalım 6,5 ay ile anlamlı olarak daha kısadır. Bir başka çalışmada SRC ve HİPEK yapılan 441 hastanın sonuçları derlenmiş, ortanca sağkalım 7 ay ve tam sitoredüksiyona ulaşılabilen hastalarda 11 ay olarak bildirilmiştir (40). Literatürdeki veriler mide kaynaklı PK'da en önemli prognostik faktörün tam sitoredüksiyon olduğunu ortaya koymaktadır. Serimizdeki iki mide kanserli hastada tam sitoredüksiyona ulaşılmasına karşın hastalar cerrahi komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

Hastaların yaklaşık %10'unun tanı anında PK ile başvurduğu KRK'de SRC ve HİPEK'in onkolojik sonuçlar üzerindeki olumlu etkisini gösteren çok sayıda çalışma vardır (Tablo 1) (15, 17, 19, 20, 44-47). Hedefe yönelik tedavi gibi çok sayıda yeniliğe karşın tek başına sistemik kemoterapinin sonuçları halen SRC ve HİPEK'ten daha kötüdür (48). Tam sitoredüksiyon ve PKİ skorları sağkalım için en güçlü prognostik faktörlerdir. Hastaların yalnızca %80'inde tam sitoredüksiyona ulaşılabilmektedir (49). Tam sitoredüksiyona ulaşılamadığında SRC ve HİPEK KRK kökenli PK'da sağkalımı artırmamaktadır (20). Bu nedenle R0 rezeksiyona ula-



Şekil 10. Merkezimizde peritoneal karsinomatozlu hastalara yaklaşımda izlenen algoritma

HİPEK: hipertermik intraperitoneal kemoterapi; ECOG: ECOG performance status; BT: bilgisayarlı tomografi; PET/BT: pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

şılamayan hastalarda HİPEK'in yeri tartışmalıdır. Öte yandan tek başına SRC ve SRC + HİPEK sonuçlarını karşılaştıran çok sayıda çalışma HİPEK'in olumlu etkisini ortaya koymaktadır (45, 49). Terzi ve ark.'larının (50) çalışmasında KRK kaynaklı PK hastalarına yaklaşımdaki genel kabul gören bir algoritma tanımlanmıştır. Bu algoritmaya göre ekstra-abdominal metastazı olmayan, genel durumu iyi, sınırlı ince bağırsak tutulumu olan hastalar tanısal laparotomiye adaydır ve cerrahi tam sitoredüksiyona ulaşılabilen hastalarda HİPEK önerilmektedir. Bizim serimizde yineleme gelişen iki hastanın PKİ'leri 20'nin üzerindeydi. İki hastada da CC1 sitoredüksiyon skoru vardı. Bunun dışındaki hastalarımız halen takiptedir. Kolorektal kanser kökenli PK hastalarında SRC ve HİPEK için genel kabul gören kontrendikasyonlar kötü genel durum, ekstra-abdominal metastazlar ve 3'ten fazla sayıda karaciğer metastazı olmasıdır (51).

Over kanseri kökenli PK'da geleneksel tedavilerle ortalama sağkalım 12-25 aydır (52). Yapılan çalışmaların olumlu sonuçları over kanserinde tam sitoredüksiyona ulaşılan hastalarda intraperitoneal kemoterapiyi önermekte ve evre III over kanserinde bu yaklaşım standart kabul edilmektedir (53). Over kanserli hastalarda SRC ve HİPEK'in rolünü araştıran çalışmalar randomize kontrollü değildir. Bununla birlikte geniş seriler üzerinde yapılan çok sayıda gözlemsel çalışmada SRC ve HİPEK ile 22-64 ay ortalama sağkalım ve %12-66 5 yıllık genel sağkalım bildirmekte ve tedaviden en büyük yararı tam sitoredüksiyona ulaşılabilen hastaların gördüğü vurgulanmaktadır (54). Tablo 2'de over kökenli PK'da SRC ve HİPEK'in sonuçlarıyla ilgili önemli çalışmalar verilmiştir (55-62). Merkezimizde SRC ve HİPEK'le tedavi ettiğimiz evre III over kanserli 12 olgunun 10'unda CC0, 2'sinde CC1 ile tam sitoredüksiyona ulaşıldı. Over kanseri kökenli iki olgu takip sırasında yineledi. Olgulardan biri 11. ayda (karın içi yaygın tutulum), diğeri 13. ayda (karaciğer metastazları) tekrarlama ile geldi. İlkine sistemik kemoterapi tedavisi kararı verilirken ikincisine yeniden cerrahi ve karaciğer segment 6 ve 7 rezeksiyonu uygulandı. Bu hasta ikinci ameliyatının 6. ayında hastalıksız sağ olarak izlenmektedir.

Peritoneal yüzey maligniteleri içinde en iyi prognozlu grup olan PMP'de SRC ve HİPEK sonrası artık 10 yıllık sağkalım oranlarından söz edilmektedir. Çok merkezli bir çalışmada SRC ve HİPEK'le tedavi edilen 2296 hastada ortanca sağkalım 196 ay, 10 yıllık genel sağkalım %63 olarak bildirilmiştir (63). Aynı çalışmada ortalama PKİ 20, tam sitoredüksiyona ulaşma oranı %83'tür. Genel sağkalım üzerinde etkili bağımsız kötü prognostik faktörler adjuvan kemoterapi öyküsü, majör komplikasyonlar, CC2/CC3 sitoredüksiyon, HİPEK verilmeksizin yapılan SRC, yüksek PKİ skoru ve yaş olarak gösterilmiştir. Bu hasta grubunda PKİ ve R0 rezeksiyona ulaşılamaması HİPEK için kontrendikasyon teşkil etmemekte, diğer gastrointestinal kökenli PK olgularının aksine hastalık tarafından etkilenmese dahi tüm peritoneal yüzeylerin çıkarılması önerilmektedir (64). Psödomiksoma peritonei PKİ yüksekliğine bakılmaksızın bu tedaviden en iyi yanıt alan hastalıktır. Serimizdeki tek PMP hastasının intraoperatif evrelemede

Tablo 1. Kolorektal kanserde sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapiyle ilgili yapılmış geniş serilerin sonuçları

Yazar, Merkez, Yıl	Çalışma dizaynı	Hasta sayısı	Tam SRC (%)	İntraperitoneal kemoterapi	Ortanca izlem süresi (ay)	Ortanca sağkalım (ay)
Verwaal, Amsterdam, 2003 (44)	Randomize	105	*	HİPEK	21,6	22,3
Glehen, çok merkezli, 2004 (19)	Retrospektif	506	53.5	HİPEK/EPİK	53	19,2
Da Silva, Washington, 2006 (17)	Retrospektif	70	100	HİPEK/EPİK	46,5	33
Levine, Wake Forest, 2007 (15)	Retrospektif	133	*	HİPEK	55,4	16,4
Shen, Wake Forest, 2008 (46)	Retrospektif	121	45	HİPEK	86	34
Elias, Fransa, 2009 (45)	Retrospektif	48	*	HİPEK	63	62,7
Elias, Fransa, 2010 (20)	Retrospekif	523	84	HİPEK/EPİK	45	30,1
Quenet, Fransa, 2011 (47)	Retrospektif	146	90	HİPEK	48,5	41

SRC: sitoredüktif cerrahi; HİPEK: hipertermik intraperitoneal kemoterapi; EPİK: erken postoperative kemoterapi; *veri yok

Tablo 2. Over kaynaklı periton karsinomatozunda sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapiyle ilgili yapılmış bazı çalışmaların sonuçları

Yazar, Merkez, Yıl	Çalışma dizaynı	Hasta sayısı	Tam SRC (%)	Ortanca izlem süresi (ay)	Ortanca sağkalım (ay)
Ryu, Seul, 2004 (55)	Retrospektif	57	84	47	49**
Cotte, Fransa, 2007 (56)	Retrospektif	81	56	47	28
Guardiola, Fransa, 2009 (57)	Retrospektif	47	*	23	14**
Pavlov, Belgrad, 2009 (58)	Retrospektif	56	93	60	38
Helm, çok merkezli ABD, 2010 (59)	Retrospektif	83	58	18	30
Parson, Wake Forest, 2011 (60)	Retrospektif	51	40	98	29
Deraco, Milan, 2011 (61)	Retrospektif	26	58	25	30**
Bakrin, Fransa, 2013 (62)	Retrospektif	473	75	40	35-45***

SRC: sitoredüktif cerrahi; HİPEK: hipertermik intraperitoneal kemoterapi; EPİK: erken postoperative kemoterapi; *veri yok, **hastalıksız sağkalım, ***lokal ileri hastalar-nüks hastalar

PKİ'si 32 olarak bulundu. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK sonrası 21. ayında sorunsuz olarak takip edilmektedir.

Bu tedavi yönteminde birçok kemoterapi ilacı incelenmiştir. Bunlar arasında özellikle yüksek sıcaklıkta aktivitesi artan; cisplatin, mitomisin C, paklitaksel, lipozomal doksorubisin, oksaliplatin, carboplatin, dosetaksel ve irinotekan gibi merkezden merkeze değişkenlik gösteren çok çeşitli ilaçlar yer alır (65). Kolorektal kanser, over kanseri ve primer periton tümörü tedavisinde uygulanan HİPEK tedavisinin ortak kemoterapötik ilacı 'cisplatin'dir. Cisplatin; klinik çalışmalar sonucunda en sık tecrübe sahibi olunan ilaçtır (66). Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan ilaç cisplatindi. Oksaliplatin ikinci en sık kullanılan ilaç oldu. Günümüzde over kökenli PK'da cisplatin ve mitomisin-C, KRK'da cisplatin, mitomisin-C ve oksaliplatin, PMP'de mitomisin-C, mide kanserinde cisplatin ve mitomisin-C tek başına ya da kombinasyon şeklinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (65). Son yayınlar KRK kökenli PK'da tek başına oksaliplatinin kombinasyonlara göre daha az yan etki ile benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir (67). Günümüzde yalnızca kemoterapötik ilaçlar değil aynı zamanda biyolojik tedaviler de HİPEK için düşünülmektedir, özellikle üç fonksiyonlu antikor catumaxomab ile olan çalışmalar umut vericidir (68). Bir başka sık kullanılan bevacizumab adlı anjiogenez inhibitörü monoklonal antikorun ise HİPEK tedavisindeki yerini inceleyen çalışmalar umut verici sonuçlarla devam etmektedir (69). Yeni ilaçlar ve çalışmalarla, daha etkin hasta seçimi ve de daha iyi perioperatif yönetim ile HİPEK'e sekonder morbiditede azalma ve etkinlikte artış sağlanacaktır.

Tedavide sıkça kullanılan ilaçlardan en fazla toksik olanı cisplatin olarak bilinir. Özellikle bulantı-kusma ve renal toksisite önemli yan etkilerdir. Bu yan etkilere karşı HİPEK öncesi ve esnasında birtakım önlemler alınmalıdır (70). Bunun dışında özellikle paklitaksele bağlı miyelosupresyon ve nörotoksisite; oksaliplatine bağlı nörotoksisite ve tüm ilaçlara sekonder görülen enfeksiyon riskinde artış önemlidir (71). Bizim çalışmamızda sadece bir hastada minimal kemik iliği depresyonu dışında toksik yan etki görülmedi. Bulantı-kusma, gastrik parezi, geçici ileus gibi durumların geniş radikal cerrahiye mi yoksa kemoterapötik ilaca mı bağlı olduğunu söylemek güçtür. Bu nedenle bu gibi klinik tablolar genel morbidite kavramı içinde değerlendirilmiştir.

Son iki dekattaki yenilikler ve yayınlanan olumlu sonuçlarla SRC ve HİPEK, PK tedavisinde küratif tek tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Günümüzde tedavinin sonuçlarını araştıran birçok randomize kontrollü çalışma devam etmekle birlikte peritoneal metastaz gelişimi açısından riskli olan hastaların saptanması ve profilaktik HİPEK uygulaması ve/veya 'second look' cerrahi ile proaktif yönetim son yıllarda çalışmaların odaklandığı bir alandır. Peritoneal metastaz saptanmamış mide kanserli olgularda HİPEK'in profilaktik rolü birçok çalışma ve meta-analizlerde ortaya konulmuştur (72-74). Elias ve ark. (75) PK açısından yüksek riskli KRK hastalarında 6 ay adjuvan sistemik kemoterapi sonrası cerrahi eksplorasyon önermektedir. Sugarbaker'ın önerdiği proaktif risk yönetimi tümör perforasyonu, T4 tümör, obstrüksiyon gibi lokal nüks ve PK açısından yüksek risk taşıyan hastalarda yakın izlem ve gerekirse "second look" cerrahisini içeren; muayene, CEA düzeyleri ve BT ile yakından izlenmelerine dayanan bir algoritmadır (76). Bu algoritmaya göre CEA yüksekliği gibi yineleme açısından kuşku oluşturacak bir bulgu ortaya çıktığında beklenmeden reoperatif cerrahi planlanmaktadır. Yüksek riskli hastaların tümü klinik kuşku olmaksızın birinci yılın sonunda planlı laparotomiyle değerlendirilmektedir. "Second look" cerrahisinde lokal yineleme ya da PK saptanan hastalar yukarıda söz edilen tedavi ilkeleriyle yönetilmekte, herhangi bir bulgu saptanmayan hastalara omentektomi, ooferektomi ve HİPEK uygulanmaktadır. Profilaktik HİPEK ve 'second look' yaklaşımı over, mide ve KRK'de yüksek riskli hastalarda önerilmektedir (77). Konuyla ilgili randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Bizim serimizde over kanserli 2 hasta ilk cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi aldıktan sonra planlı laparotomiyle değerlendirilmiş, PK saptanması üzerine SRC ve HİPEK'le tedavi edilmiştir.

SONUÇ

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK PK'lı hastalarda sağkalımı artırmaktadır. Tam sitoredüksiyon hastaların bu yaklaşımdan maksimum fayda görmesi için en önemli kriterdir. Küratif yaklaşım her PK hastasında endike değildir. Hastanın iyi durumda olması, ekstraabdominal metastaz olmaması, peritoneal hastalık hacminin (tümör yükünün) R0, en kötü olasılıkla R1 rezeksiyona izin vermesi ve HİPEK'in tam SRC yapılan hastalara uygulanması güncel literatür ışığında genel kabul gören endikasyonlardır. Uygun hasta seçimi ve merkezin deneyimi cerrahi sonuçları ve sağkalım oranlarını etkileyecek önemli faktörlerdir.

Etik Komite Onayı: Yaptığımız çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için etik kurul onayına başvurmadık ve verileri hasta dosyalarından elde ettik.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - K.T.; Tasarım - K.T., N.Ç.A.; Denetleme - K.T., M.B.Ç, M.K.G., Z.M.; Malzemeler - N.Ç.A., M.Ç.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.K.G., M.Ç., M.F.G.; Analiz ve/veya yorum - K.T., N.Ç.A., M.K.G., Z.M.; Literatür taraması - K.T., N.Ç.A., D.E.; Yazıyı yazan - K.T.; Eleştirel İnceleme - K.T., Z.M., M.B.Ç., N.Ç.A.; Diğer - D.E., M.F.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Since it is a retrospective study, we did not apply for ethical committee approval and obtained our data from patients' files.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - K.T.; Design - K.T., N.Ç.A.; Supervision - K.T., M.B.Ç, M.K.G., Z.M.; Materials - N.Ç.A., M.Ç.; Data Collection and/or Processing - M.K.G., M.Ç., M.F.G.; Analysis and/or Interpretation - K.T., N.Ç.A., M.K.G., Z.M.; Literature Review - K.T., N.Ç.A., D.E.; Writer - K.T.; Critical Review - K.T., Z.M., M.B.Ç., N.Ç.A.; Other - D.E., M.F.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. Cancer Res 1980; 40: 253-255.
2. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res 1980; 40: 256-260.
3. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. Cancer 1989; 63: 364-367. [CrossRef]
4. Jayne D, Fook S, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Br J Surg 2002; 89: 1545-1550. [CrossRef]
5. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JL Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective randomized trial of intravenous vs intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer. Semin Oncol 1985; 12: 101-111.

6. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. Expert Rev Anticancer Ther 2001; 1: 142-148. [CrossRef]
7. Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (> or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. Int J Hyperthermia 2004; 20: 131-139. [CrossRef]
8. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. Eur J Cancer 2008; 44: 2546-2554. [CrossRef]
9. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. J Surg Oncol 2008; 98: 263-267. [CrossRef]
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004; 240: 205-213. [CrossRef]
11. National Cancer Institute (NCI)/National Institute of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm [accessed 30 April 2012].
12. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. J Exp Clin Cancer Res 1996; 15: 49-58.
13. An overview of peritonectomy. Visceral Resections, and Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy. "Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy, textbook and Video Atlas, Ed. Paul H. Sugarbaker, Cine-Med Publishing, Inc. 2013.p.1-30.
14. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. Ann Surg Oncol 2004; 11: 178-186. [CrossRef]
15. Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. J Am Coll Surg 2007; 204: 943-945. [CrossRef]
16. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Longterm survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Ann Surg Oncol 2005; 12: 65-71. [CrossRef]
17. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. J Am Coll Surg 2006; 203: 878-886. [CrossRef]
18. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? Ann Surg 2008; 248: 829-835.
19. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. J Clin Oncol 2004; 22: 3284-3292. [CrossRef]
20. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol 2010; 28: 63-68. [CrossRef]
21. Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the peritoneal surface disease severity score on survival in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2010; 17: 1330-1336. [CrossRef]
22. Cavaliere F, De Simone M, Virzì S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. Eur J Surg Oncol 2011; 37: 148-154. [CrossRef]
23. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multiinstitutional study of 1,290 patients. Cancer 2010; 116: 5608-5618. [CrossRef]
24. Füzün M, Sökmen S, Terzi C, Canda AE. Cytoreductive approach to peritoneal carcinomatosis originated from colorectal cancer: Turkish experience. Acta Chir Iugosl 2006; 53: 17-21. [CrossRef]
25. Di Miceli D, Alfieri S, Caprino P, Menghi R, Quero G, Cina C, et al. Complications related to hyperthermia during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment. Do they exist? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16: 737-742.
26. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2013; 20: 1082-1087. [CrossRef]
27. Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): Postoperative outcome and risk factors for morbidity. World J Surg 2006; 30: 2033-2040. [CrossRef]
28. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: A systematic review of morbidity and mortality. Ann Surg 2009; 249: 900-907. [CrossRef]
29. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. Cancer 2006; 106: 1144-1153. [CrossRef]
30. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. Ann Surg Oncol 2003; 10: 863-869. [CrossRef]
31. Andréasson H, Lorant T, Påhlman L, Graf W, Mahteme H. Cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: aspects of the learning curve. Eur J Surg Oncol 2014; 40: 930-936. [CrossRef]
32. Kerscher AG, Mallalieu J, Pitroff A, Kerscher F, Esquivel J. Morbidity and mortality of 109 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) performed at a community hospital. World J Surg 2010; 34: 62-69. [CrossRef]
33. Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. J Public Health (Oxf) 2006; 28: 375-378. [CrossRef]
34. Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, Sulaiman T, Popp F, Dahlke M, et al. Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. Cancer J 2009; 15: 236-242. [CrossRef]
35. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multiinstitution evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2014; 21: 4195-4201. [CrossRef]
36. Esquivel J, Garcia SS, Hicken W, Seibel J, Shekitka K, Trout R. Evaluation of a new staging classification and a Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 229 patients with mucinous appendiceal neoplasms with or without peritoneal dissemination. J Surg Oncol 2014; 110: 656-660. [CrossRef]
37. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. J Surg Oncol 2010; 102: 565-570. [CrossRef]
38. Jayakrishnan TT, Zacharias AJ, Sharma A, Pappas SG, Gamblin TC, Turaga KK. Role of laparoscopy in patients with peritoneal metastases considered for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). World J Surg Oncol 2014; 21: 270. [CrossRef]
39. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. Br J Surg 2013; 100: 285-292. [CrossRef]
40. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. J Surg Oncol 2011; 104: 692-698. [CrossRef]

41. Saito H, Kihara K, Kuroda H, Matsunaga T, Tatebe S, Ikeguchi M. Surgical outcomes for gastric cancer patients with intraperitoneal free cancer cell, but no macroscopic peritoneal metastasis. J Surg Oncol 2011; 104: 534-537. [CrossRef]
42. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2010; 17: 2370-2377. [CrossRef]
43. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann Surg Oncol 2011; 18: 1575-1581. [CrossRef]
44. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3737-3743. [CrossRef]
45. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. J Clin Oncol 2009; 27: 681-685. [CrossRef]
46. Shen P, Thai K, Stewart JH, Howerton R, Loggie BW, Russell GB, et al. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients. Ann Surg Oncol 2008; 15: 3422-3432. [CrossRef]
47. Quenet F, Goéré D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. Ann Surg 2011; 254: 294-301. [CrossRef]
48. Klaver YL, Lemmens VE, Creemers GJ, Rutten HJ, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. Ann Oncol 2011; 22: 2250-2256. [CrossRef]
49. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Ann Surg Oncol 2009; 16: 2152-2165. [CrossRef]
50. Terzi C, Yılmaz U, Yakut C, Özbilgin M, Obuz F, Sarıoğlu S, ve ark. Kolorektal kanser kaynaklı peritoneal karsinomatozis olgusunda sitoredüksiyon ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulaması ve literatürün gözden geçirilmesi. Ulus Cerrahi Derg 2008; 24: 31-39.
51. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 632-636. [CrossRef]
52. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. Ann Oncol 2007; 18: 1943-1950. [CrossRef]
53. Trimble EL, Christian MC. Intraperitoneal chemotherapy for women with advanced epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2006; 100: 3-4. [CrossRef]
54. Deraco M, Baratti D, Laterza B, Balestra MR, Mingrone E, Macrì A, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. Eur J Surg Oncol 2011; 37: 4-9. [CrossRef]
55. 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: 325-332. [CrossRef]
56. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. World J Surg 2007; 31: 1813-1820. [CrossRef]
57. Guardiola E, Delroeux D, Heyd B, Combe M, Lorgis V, Demarchi M, et al. Intraoperative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. World J Surg Oncol 2009; 7: 14. [CrossRef]
58. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer -- 12-year single center experience. Eur J Surg Oncol 2009; 35: 1186-1191. [CrossRef]
59. Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefer R, et al. Hyperthermic intraperi-toneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 61-69. [CrossRef]
60. Parson EN, Lentz S, Russell G, Shen P, Levine EA, Stewart JH 4th. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms Am J Surg 2011; 202: 481-486. [CrossRef]
61. Deraco M, Kusamura S, Virzì S, Puccio F, Macrì A, Famulari C ve ark. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. Gynecol Oncol 2011; 122: 215-220. [CrossRef]
62. 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: 1435-1443. [CrossRef]
63. Bollinger DJ, Wick MR, Dehner LP, Mills SE, Swanson PE, Clarke RE. Peritoneal malignant mesothelioma versus serous papillary adenocarcinoma. A histochemical and immunohistochemical comparison. Am J Surg Pathol 1989; 13: 659-670. [CrossRef]
64. Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). J Surg Oncol 2008; 98: 277-282. [CrossRef]
65. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. Cancer J 2009; 15: 216-224. [CrossRef]
66. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354: 34-43. [CrossRef]
67. Quenet F, Goéré D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. Ann Surg 2011; 254: 294-301. [CrossRef]
68. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P. The trifunctional antibody catumaxomab fort he treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. Int J Cancer 2010; 127: 2209-2221. [CrossRef]
69. Passot G, Dupré A, Rivoire M, Mohamed F, Bakrin N, Glehen O. Intraperitoneal bevacizumab combined with cytoreductive surgery: a pre-clinical study of tolerance and pharmacokinetics in an animal model. Clin Transl Oncol 2012; 14: 931-936. [CrossRef]
70. Information on IP chemotherapy from the Gynecologic Oncology Group (GOG) available online. www.gog.org/IPChemoEd/ipchemoed.html (Accessed on April 26, 2012).
71. Marth C, Walker JL, Barakat RR, Casado A, Gadducci A, Miller B, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. Cancer 2007; 109: 645-649. [CrossRef]
72. Huang JY, Xu YY, Sun Z, Zhu Z, Song YX, Guo PT, et al. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13: 4379-4385. [CrossRef]
73. Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. BMC Cancer 2012; 12: 526. [CrossRef]
74. Janunger KG, Hafström L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. Acta Oncol 2001; 40: 309-326. [CrossRef]
75. Elias D, Honoré C, Dumont F, Ducreux M, Boige V, Malka D, et al. Results of systematic second look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. Ann Surg 2011; 254: 289-293. [CrossRef]
76. Sugarbaker PH. Early intervention for treatment and prevention of colorectal carcinomatosis: a plan for individualized care. Surg Oncol Clin N Am 2012; 21: 689-703. [CrossRef]
77. Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. Eur J Cancer 2014; 50: 332-340. [CrossRef]