

Bölüm 22

SİTOREDÜKTİF CERRAHİ ve HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

Ferdi CAMBAZTEPE¹

TARİHÇE

Batın içi malignitelerin bir sonucu olabilen peritonitis karsinomatozada uygulanmak istenen tedavilerde asıl amaç hayat kalitesini ve süresini uzatmaktır. Geçtiğimiz yüzyılda bunu sağlamak için çeşitli teknikler denenmiştir. İlk olarak 1930'lar da lokal olarak gelişmiş over kanseri için tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda over kaynaklı peritoneal metastazlar için intraperitoneal kemoterapi uygulanmıştır. 1970'lerde ve 1980'lerde hipertermik kemoterapinin giderek daha fazla kullanılmasıyla, gastrointestinal tümörler için de sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) beraber kullanılarak seçilmiş hastalık ve hastalarda olumlu yönde önemli sonuçlar alınmıştır.

Sitoredüktif cerrahi bir dizi organ rezeksiyonu ve beraberinde peritonektomiye de içeren bir prosedürdür. Amaç intraabdominal kavitede makroskopik düzeyde tümör bırakmayacak şekilde tümöral doku, organ ve/veya peritoneal yüzeylerin çıkarılmasıdır. Cerrahi sonrası uygulanan HİPEK makroskopik sitoredüksiyonun mikroskopik sitoredüksiyona tamamlanmasını hedeflemektedir. Bu ikili tedavi kombinasyonu ilk olarak Sugarbaker ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır.

Periton tutulumu ile birlikteliği olan primer veya sekonder sindirim sistemi ya da jinekolojik malignite tanısı olan hastalarda SRC ve HİPEK bir tedavi seçeneğidir. Operasyonun cerrahi kısmında omentektomi yapılabildiği gibi, gastrointestinal organlar, pankreas, dalak, safra kesesi, uterus, overler, karaciğer ve 2,5 mm'den büyük lenf nodları da çıkarılabilir. SRC ile kanser dokuları makroskopik olarak tedavi edilirken; yüksek molekül ağırlığı ve hidrofilik olması sebebiyle sistemik emilimi az olan, yüksek konsantrasyonlu kemoterapötik ajanlar yaklaşık 60-90 dakika süre ile termal kemo-sensitizasyonun maksimum olduğu 40-42°C'de perfüze edilerek HİPEK aşaması gerçekleştirilir (2). HİPEK aşaması ile mikroskopik tümör hücreleri hedef alınır. Hipertermi, peritoneal kemoterapötik ajanın daha iyi penetre olmasını sağlayıp, DNA onarımını bozarak malign hücrelerin tedaviye duyarlılı-

¹ Uzm. Dr. Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, drferdictepe@gmail.com

ğını arttırır. Hipertermi ayrıca doğal öldürücü hücreler için reseptör görevi gören ısı şok proteinlerini aktive eder, apoptozisi indükler, anjiyojenezi inhibe eder ve proteinlerin denatürasyonunu teşvik ederek doğrudan sitotoksik etki gösterir (3).

SRC ve Hipek Hasta Seçimi

Uygun hasta seçimi SRC ve HİPEK başarısını arttıran en önemli husustur. Cerrahi öncesinde peritoneal sıvının sistemik absorpsiyonu, kan kaybı, akut böbrek hasarı, elektrolit bozukluğu, asit, hipotermi ve hipertermi ile karşılaşabileceği dikkate alınarak hastalara sistemik muayene yapılmalıdır. Kardiyopulmoner değerlendirmede hastaların operasyon sırasında oluşabilecek taşikardi, kardiyak indeks artışı ve oksijen tüketiminde artışı kompanse edebilmeleri prosedüre uygun hasta seçimi açısından dikkate alınmalıdır

Tümör biyolojisine göre örneğin taşlı yüzük hücreli tip mide ve kolorektal kanserler ,yüksek dereceli seröz over kanserleri, ekstra abdominal tutulumu olan tümörler tedavide başarı şansını azaltan faktörlerdir. Bunun dışında ileri yaş ve diğer komorbid faktörler de hastayı risk altına alabilir..Özellikle neoadjuvan tedavi almış olan hastalarda SRC ve HİPEK için hasta tekrardan değerlendirilmelidir.

Görüntüleme yöntemleri hiç birisi peritonitis karsinomatoza (PK) için ideal değildir. En sık kullanılan yöntem bilgisayarlı batın tomografisidir. Subdiyafragmatik tutulum ,transmural infiltrasyonu olan bağırsak tümörlerinde bazı dezavantajları vardır. Bu gibi durumlarda batın için magnetik rezonans görüntüleme (MRG) faydalı olabilir. Pozitron emisyon sintigrafisi (PET) rutin olarak kullanılmaz (4).

Kolorektal kaynaklı PK tanısı konan hastalardan 3 ve daha az karaciğer metastazı olan, biliyer obstrüksiyonu olmayan ve sistemik kemoterapiye iyi yanıt vermiş olanlar SRC ve HİPEK tedavisi için en uygun adaylardır (5). SRC ve HİPEK tedavisi aktif kardiyak şikayeti olmayan yada medikal tedavi ile stabil olan, ekstra-abdominal hastalığı olmayan, yaygın karaciğer metastazı olmayan, retroperitoneal yayılımı olmayan, 70 yaş altı ve peritoneal lezyonu tam ya da tama yakın rezeke edilebilecek hastalara yapılmalıdır (6).

Ameliyatın kapsamı, çoklu organ rezeksiyonları , ostomiler, ameliyat sonrası beklenen komplikasyonlar, genel nüks riski ve ameliyat sonrası yaşam kalitesi hakkında hasta ve yakınları detaylı olarak bilgilendirilmelidir.

Sitoredüksiyon Tamamlanma Skoru (CC)

Sitoredüktif cerrahide asıl amaç makroskopik tümörün tamamını hastadan uzaklaştırmak veya en azından kalan tümör rezidülerinin 2,5 mm'den küçük olmasını sağlamaktır. Bazı vakalarda , özellikle vital yapılara yakın veya invaziv metastazlar varlığında her zaman bu amaca ulaşılamamakta, hastada bazen rezidü tümör bira-

kılabilmektedir. Sugarbaker tarafından 1996 yılında “Completeness of Cytoreduction” (CC) skorlaması tanımlanmış ve bu tanımlama hastada kalan bakiye tümör üzerinden hesaplanmaktadır. Bu skorlamada CC-0 da rezidü hastalık yok, CC-1 de minimal rezidü hastalık (0-2,5mm arası rezidü), CC-2 de 2,5mm ve 2,5 cm arasında rezidüel hastalık, CC-3 de 2,5 cm üzeri rezidüel hastalık olarak değerlendirilmiştir (7-8).

Hipek Tekniği

Sitoredüksiyon sonrası genel anestezi altında açık ve kapalı teknik olmak üzere iki şekilde HİPEK uygulanır. Açık (kolezyum) teknikte, kemoperfüzatin, bir pompa ve ısıtma ünitesine bağlı akış ve çıkış hatları boyunca dolaştığı bir huni yaratmak için karın duvarı yükseltilir. Dört adet dren karın duvarından geçirilerek yerleştirilir. Perfüzyonun 30-90 dakikası boyunca cerrah, perfüzatin manuel olarak sürekli karıştırma işlemini gerçekleştirir. Bu şekilde açık teknik, abdominal içeriğin doğrudan manipüle edilmesini ve perfüzatin daha iyi dağılımını sağlar.

Kapalı teknikte batına 2 adet getirici (pelvis derinine ve en çok etkilenen alana) ve 2 adet götürücü (pelvis yüzeyel ve subhepatik alana) dren ve 2 adet ısı probu yerleştirildikten sonra cilt kapatılır. Abdominal kavite hacmine göre 3-5 lt perfüzyon solüsyonu içine kemoterapötikler eklenerek HİPEK perfüzyon cihazı yardımıyla 40-42°C de sabit sıcaklıkta 60-90 dakika intraperitoneal kemoterapi uygulanır.

SRC ve Hipek Klinik Kullanım Alanları

Psödomiksoma Peritonei

Psödomiksoma peritonei (PMP), müsinöz asitle karakterize, barsak obstrüksiyonuna yol açan ve sonucunda abdominal distansiyona sebep olan klinik tablodur. En sık apendiksten kaynaklanan müsinöz tümörlerde görülür (9). Sitoredüktif cerrahi (CRS) ve hipek PMP için standart tedavi olarak kabul edilmiştir (10). Sitoredüktif cerrahi tüm görünür tümörü çıkarmayı amaçlar ve peritonektomi ve ilgili organların rezeksiyonu içerir ve sonrasında hipertermik kemoterapi uygulamasıyla tamamlanır.

HİPEC ilaç rejimleri arasında mitomisin, oksaliplatin, fluorourasil ve lökovorin veya okzaliplatin, sisplatin, mitomisin kombinasyonları sıklıkla kullanılır.

Tümörün primer tipine göre HİPEK'in etkinliği değişkendir. Epiteyal over kanserinde (öncesinde neoadjuvan sistemik kemoterapi olduğunda) ve mide kanserinden kaynaklanan peritoneal metastazda faydalı olduğu, ancak kolorektal kanserden gelişen peritoneal metastazda yararlı olmadığı gösterilmiştir (11,12,13) .

Diffüz Peritoneal Malign Mezotelyoma

Diffüz peritoneal malign mezotelyoma (DMPM), çeşitli histoloji spektrumuna sahiptir. Histolojik olarak epitelioid (%75) , sarkomatoid, iyi diferansiye papiller, düşük dereceli tübüler-papiller, multikistik ve desiduoid tipleri vardır (14). Sarkomatoid çeşidi, kötü prognozlu agresif bir mezotelyal malignitedir. SRC ve HİPEK' den oluşan agresif tedavi yaklaşımı, sağkalımı önemli ölçüde arttırmıştır.

Intraperitoneal kemoterapiden önce SRC' nin amacı, intraperitoneal ilaçlara optimal maruz kalma beklentisiyle, makroskopik tümörün tam rezeksiyonu ve önceden var olan karın içi yapışıklıkların giderilmesidir. Özellikle anastomoz gerektiren cerrahi vakalarda tümör nüksünü azaltmak için rezeksiyonları takiben bağırsak rekonstrüksiyonunun kemoterapi perfüzyonu sonrasında ertelenmesi düşünülür. İntraperitoneal tedavi sadece 3 mm'den küçük rezidü tümör nodüllerinde faydalı olmaktadır. Ayrı ayrı veya kombine olarak uygulanabilen altı farklı peritonektomi prosedürü vardır: büyük omentektomi-splenektomi, sol üst kadran peritonektomi, sağ üst kadran peritonektomi, omental bursa soyulması ile küçük omentektomi-kolesistektomi, sigmoid kolonun sleeve rezeksiyonu ile pelvik peritonektomi , ve antrektomi gibi yapılabilmektedir (15).

DMPM için hala altın standart bir tedavi protokolü yoktur. DMPM'yi SRC ve HİPEK ile tedavi etme konusunda 405 hastayı içeren bir çalışmada ,53 aylık ortalama takip süresi sonrasında 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırası ile %60 ve %47 olarak bildirilmiştir. Tümörün epitel alt tipi, lenf nodu metastazının olmaması sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (16). Erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi alan hastalar ve Sisplatin bazlı intraperitoneal kemoterapiyi tek başına veya kombinasyon halinde alanlar daha iyi bir 5 yıllık sağkalım oranı sağlamıştır (17).

Kolorektal Kanserler

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %5-10'unun ilk başvurusu sırasında peritoneal metastaz olduğu görülmüştür (18). Peritoneal tutulum kolon kanserinde %10, rektum kanserine %4 oranında görülür (19). Nüks kolorektal kanserde periton tutulumu da görülebilir. Bu nedenle kolorektal kanserde SRC ve HİPEK'in rolü göz ardı edilemez.

Müsinöz tip kolorektal adenokarsinom hastalarının müsinöz olmayan tip kolorektal hastalıklara oranla peritoneal metastaz yapma olasılığı daha yüksek olduğu için 2014 yılında kolorektal kanserli hastalarda standartlaştırılmış bir HİPEK uygulama parametreleri geliştirildi. Bu parametreler arasında cerrahi yöntem, giriş sıcaklığı, perfüzyon hacmi, perfüzyon zamanı, ilaç dozu ve uygulama zamanlaması gibi anahtar parametrelerin HİPEK etkinliğini en üst düzeye çıkarması amaçlandı

(20). Müsinöz kolorektal adenokarsinom için ayrıntılı bir plan henüz iyi çalışılmamış olsa da, sitoredüksiyon sırasında intraoperatif olarak kolorektal kanserlerde peritoneal yayılım için kapalı bir teknik kullanılarak verilen standart tedavinin apendiks primer tümörlerinde de kullanıldığı rapor edilmiştir ve müsinöz kolorektal adenokarsinom için potansiyel bir terapötik de araştırılarak floksuridin, Mitomisin C (MMC) veya 5-Florourasil (FU) kullanan erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi (EPIC) de önerilmiştir (21). Bu nedenle HİPEK, peritoneal metastazları olan müsinöz kolorektal adenokarsinom hastaları için birinci basamak tedavi olarak önerilebilir ancak genel yanıt oranı ve sağkalım oranları için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Peritoneal ve karaciğer metastazı olan hastalarda HİPEK ile ilgili daha az sayıda çalışma yapılmıştır. Tek başına veya eşzamanlı karaciğer metastazı olan kolorektal peritoneal metastazlı hastalar arasında sağkalım açısından fark bulunmamıştır. Özellikle düşük periton kanseri indeksi ve 3'e kadar karaciğer metastazı olan hastalarda daha iyi sonuçlar alınmıştır (22).

Kolorektal peritoneal metastazda HİPEK için seçilecek ilaç hala tartışma konusudur ve sıklıkla Mitomisin C kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Oksaliptatin ile Mitomisin C karşılaştırılmış ve oksaliptatin mitomycin C'ye kıyasla anlamlı ölçüde ortalama sağkalım için daha faydalı olduğu görülmüştür (23).

Mide Kanseri

Periton metastazı olan mide kanseri en agresif tedaviye rağmen yaklaşık 7-10 ay arası ortalama sağkalıma sahiptir (24). Coccolini ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz, intraperitoneal kemoterapinin 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarını arttırdığı ve karaciğer, kemik, akciğer veya peritoneal metastaz nüksünde azalmaya sebep olduğu ancak miyelotoksisite ve böbrek yetmezliği insidansını arttırdığı görülmüştür. Alt grup analizinde profilaktik HİPEK'in peritoneal nüksü ve metastazı azalttığını gösterirken, küratif HİPEK etkisinin az olduğu gözlenmiştir (25).

Mide kanserinde kemoterapötik ajanlar bazı komplikasyonlara yol açabilir. Artmış enfeksiyon riski, yara iyileşmesinde gecikme ve anastomoz kaçaklarına sebep olabilir. Kemoterapötiklerin sistemik etkileri arasında anemi, lökopeni, trombositopeni veya tek veya çoklu organ fonksiyon bozukluğu yer alabilir (26).

Mide kanseri peritoneal metastazlarında HİPEK'in sadece palyatif veya terapötik etkisinden ziyade profilaktik olarak yapılabilmesi için daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Over Kanseri

Over kanseri jinekolojik kanserler içinde yüksek ölüm oranına sahiptir. Genellikle peritoneal metastaz sonrası tanı konulur. İleri evre over kanserinde cerrahi ile tümör yükü azaltıldıktan sonra karboplatin ve paklitaksel ile intravenöz kemoterapi uygulanır. Ayrıca üç kür kemoterapi sonrası aralıklı yapılan SRC ve HİPEK uygulaması sonrası rezidü mükroskopik peritoneal hastalığın ortadan kaldırılmasında daha etkili olduğu söylenebilir (27).

Evre III over kanserli hastalarda yapılan kombine intravenöz ve intraperitoneal kemoterapi ile primer SRC'den sonra genel sağkalım oranının arttığı gösterilmiştir (28,29).Çoğu ülkede SRC ve HİPEK uygulaması peritoneal metastazlı over kanserine yaklaşımda HİPEK ile ilişkili gastrointestinal ve renal yan etkilerinin gözlenmesine rağmen avantajlarının yüksek olması sebebiyle tedavide birincil seçenek olarak kabul edilmiştir (29).

Peritoneal Sarkomatozis

Yumuşak doku sarkomlarının intraperitoneal yayılımına peritoneal sarkomatozis denir. Sarkomların büyük bir kısmı karın iç organları veya retroperitoneal kaynaklı heterojen karekterde nadir görülen malignitedir. Mezankimal kökenli olan bu tümörler hematojen yolla peritona ,akciğere, karaciğere ve diğer komşu organlara metastaz yaparlar (30).Ortalama sağkalım oranı 13-18 ay olan karın içi sarkomların %60' dan fazlası ilk tedaviden sonra nüks etmektedir (31).

Peritoneal sarkomatozda tedavi önceliği adjuvan kemoterapi veya radyoterapi olmuştur. Ancak bu tedavinin sağkalım süresine katkısı ve nüks oranına etkisi istenilen düzeyde olmayınca alternatif olarak SRC ve HİPEK denenmiştir. Rossi ve arkadaşlarının 60 hastadan oluşan çalışmasında ortalama sağkalım süresi 34 ay ve lokal nüks için geçen süre ortalama 22 aydı. Prognozun temel belirleyicisinin yeterli SRC ve tümörün derecesi olduğunu belirtmişlerdir (32).

Birçok küçük ölçekli randomize olmayan çalışmaların sonuçlarında HİPEK'in karın bölgesindeki yararlı bir role sahip olduğunu söylemenin henüz çok erken olduğu kabul görmektedir. Özellikle uterus kaynaklı peritoneal sarkomatozisli hastaların belirli bir alt grubu olan leiomyosarkomlar HİPEK için potansiyel adaylardır (33,34).

Bazı araştırmacılar, SRC ve HİPEK tedavi prosedürünün standardizasyonunun sağlanması ile daha iyi lokal kontrol elde edilmesi düşünülmektedir. Çünkü optimal SRC ile hem birincil hem de nüks olan vakalarda en önemli prognostik faktör optimal olarak yapılan SRC olarak kabul edilmektedir.

SRC ve HİPEK Komplikasyonları

Src ve hipek kullanımının sağkalım yararı olduğunu öne süren tüm bu çalışmalara rağmen, bazı onkologlar, kısmen algılanan yüksek toksisitesi nedeniyle bu terapötik yaklaşıma şüpheyle yaklaşıyor. Cerrahi tekniklerdeki ve perioperatif bakımdaki gelişmelerle birlikte öğrenme eğrisi ilkesinin de etkisi ile komplikasyonlar son yıllarda azalmıştır.

SRC ve HİPEK ile tedavi edilen hastaların cerrahisi sırasında peritoneal tutulumun etkisiyle veya önceki cerrahiye sekonder gelişen yapışıklıkların etkisi ile bozulmuş ve karmaşık hale gelmiş bir anatomi ile karşılaşılır. Bu durum ameliyat sonrası ince barsak fistüllerinin yüksek oranda görülmesine sebep olabilir. Ayrıca HİPEK’de kullanılan hipertermi ve yüksek konsantrasyonlu kemoterapi kombinasyonu, anastomoz kaçaklarının insidansını ve gastrointestinal komplikasyon oranlarını artırabilir[35,36]. Perioperatif kemoterapi için kullanılan giriş kateterlerinin ucunda fokal ısı yaralanması, çıkış kateterinin emme etkisiyle de intestinal fistül olma ihtimali vardır.

Diğer gastrointestinal komplikasyonlar arasında periton içi apseler, pankreas fistülleri, biliyer fistüller, lenfatik sıvı sızıntısı, uzamış ileus ve gastrik staz bulunur. Peritoneal tutulan alan , cerrahi süresi, gastrointestinal anastomoz sayısı, uygulanan peritonektomi prosedürü ve perioperatif kan kaybı, SRC ve HİPEK sonrası ciddi morbidite ile ilişkilendirilmiştir (37,38).

Batın içi cerrahiden sonra pulmoner komplikasyonların oranı sıktır ve uzun süreli hastanede yatışın temelinde yer alır . SRC ve HİPEK uygulamasında , abdominal diyafragma yüzeylerinin peritonektomisi, özellikle sistematik torasik drenajın olmadığı durumlarda, postoperatif plevral efüzyonları önemli ölçüde artırır. Bununla birlikte, bu strateji, ikinci en yaygın pulmoner komplikasyon olan plevral efüzyonun intrinsik riskini azaltabilir ancak ortadan kaldıramaz (39).

Peritonektomi prosedürleri uygulanan hastalarda, postoperatif pnömoni oranını %3,2-10 olarak bildirilmektedir. Birkaç çalışmada cerrahi ekip deneyimi, daha iyi perioperatif sıvı ve glisemik kontrol ve SRC ve HİPEK uygulanan hastaların multidisipliner yönetimi ile pulmoner komplikasyonların azaltılabileceğini gösterilmiştir (40,41,42).

SRC ve HİPEK uygulamalarında hematolojik toksisite insidansı %4- 39 arasında değişmektedir. HİPEK sırasında kullanılan ajana, uygulama süresine , uygulama sıcaklığına ve seyreltmedeki belirgin heterojenlik ile ilgili olduğu düşünülmektedir. 1290 hastayı içeren çok kurumlu bir Fransız çalışmasında hematolojik toksisite, hastaların %13’ünde en yaygın komplikasyondur (43). Mitomisin-C uygulanan hastalarda nötropeni %4-39 arasında görülmektedir (44,45).

Nötropeni insidansı ile ilişkili faktörler arasında anemi, obezite, intravenöz kemo-terapiye önceden toksisite, kadın cinsiyet ve HİPEK için kullanılan Mitomicin C dozu sayılabilir. Kullanılan bir diğer ajan olan Okzaliptatin'in hematolojik toksisitesinde mitomicin C ile benzer hematolojik toksisitesiye sahip olduğu görülmüştür (46).

Görülebilecek diğer komplikasyonlar arasında ise böbrek yetmezliği, venöz tromboembolizm, idrar yolu enfeksiyonları sayılabilir. Bu komplikasyonların görülme sıklıkları kurumsal uygulamalar, veri toplama ve raporlamadaki heterojenlik, merkezlerin deneyimi ve HIPEC protokollerinin heterojenliği gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol.* 1989;16(4 Suppl 6):83-97.
2. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2546-2554.
3. Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res* 2002;22(2B):1329-1336.
4. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, et al. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *J Surg Oncol* 2008;98:224-7.
5. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al; Society of Surgical Oncology Annual Meeting. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol* 2007;14:128-33.
6. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Anesth Analg* 2008;106:685-712
7. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1082–87.
8. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-74.
9. Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix: a clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1995;75:757-768.
10. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* 2006;7(1):69-76.
11. van Driel WJ, Koole SN, Sirkorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:230-240.
12. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. ; FREGAT and BIG-RENAPE Networks . Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis. *J Clin Oncol.* 2019;37(23):2028-2040.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları II

13. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. . A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol*. 2018;36(18 suppl).
14. Sugarbaker PH. Update on the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7:599–608.
15. Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, et al. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:365–374.
16. Manzini DP, V., et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Annals of oncology*, 2010, 21.2: 348-353.
17. Helm, J.H., Miura, J.T., Glenn, J.A. et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* **22**, 1686–1693 (2015).
18. Alexander Jr, H. Richard, et al. “Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma.” *Surgery* 153.6 (2013): 779-786.
19. J Segelman, F Granath, T Holm, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer, *British Journal of Surgery*, Volume 99, Issue 5, May 2012, Pages 699–705.
20. Turaga K, Levine E, Barone R, et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014; **21** 5: 1501–1505.
21. Kelly KJ. Management of appendix cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015; **28** 4: 247–255.
22. T.C. Chua, T.D. Yan, J. Zhao, et al. (2009). *Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection.* , 35(12), 0–1305.
23. Leung, V., Huo, Y. R., et al. (2017). *Oxaliplatin versus Mitomycin C for HIPEC in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis.* *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 43(1), 144-149.
24. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, 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 Nov 1;104(6):692-8.
25. Seshadri RA, Glehen O. *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer.* *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21;22(3):1114-30.
26. Desiderio, Jacopo, et al. “The 30-year experience—A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer.” *European Journal of Cancer* 79 (2017): 1-14.
27. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. *Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* *Gynecol Oncol* 2016;143:3-15.
28. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. *Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study.* *J Clin Oncol* 2015;33:1460-1466.
29. Wright AA, Cronin A, Milne DE, et al. *Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer.* *J Clin Oncol* 2015;33:2841-2847.
30. Demetri, George D., et al. “Soft tissue sarcoma.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 8.6 (2010): 630-674.
31. Ferrario T, Karakousis CP. *Retroperitoneal sarcomas: grade and survival.* *Arch Surg*. 2003 Mar;138(3):248-51.

32. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: phase I study. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):492-9.
33. Goéré D, Passot G, Gelli M, et al. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis issue of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Int J Hyperthermia*. 2017 Aug;33(5):520-527.
34. Matsuzaki, Shinya, Satoko Matsuzaki, Erica J. Chang, Maya Yasukawa, Lynda D. Roman, and Koji Matsuo. "Surgical and oncologic outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for uterine leiomyosarcoma: A systematic review of literature." *Gynecologic oncology* 161, no. 1 (2021): 70-77.
35. Sugarbaker PH, Ronnett BM, et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg*. 1996;30:233-280.
36. Casado-Adam A, Alderman R, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Gastrointestinal complications in 147 consecutive patients with peritoneal surface malignancy treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:468698.
37. 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(5):1144-1153. doi: 10.1002/cncr.21708.
38. Hansson J, Graf W, Pahlman L, et al. Postoperative adverse events and long-term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):202-208.
39. Preti V, Chang D, Sugarbaker PH. Pulmonary complications following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy in 147 consecutive patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:635314. doi: 10.1155/2012/635314.
40. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, et al. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(1):53-58. doi: 10.1016/j.ejso.2004.09.011.
41. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J*. 2009;15(3):196-199.
42. Muller H, Hahn M, Weller L, et al. Strategies to reduce perioperative morbidity in cytoreductive surgery. *Hepato-Gastroenterology*. 2008;55(86-87):1523-1529.
43. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010;116(24):5608-5618. doi: 10.1002/cncr.25356.
44. Schnake KJ, Sugarbaker PH, Yoo D. Neutropenia following perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Tumori*. 1999;85(1):41-46.
45. Becher RD, Shen P, Stewart JH, et al. Splenectomy ameliorates hematologic toxicity of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2011;2(2):70-76.
46. Elias D, Glehen O, Pocard M, et al. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg*. 2010;251(5):896-901.