

SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPEK

Mahsum BARÇIN¹
 Mehmet Tolga KAFADAR²

GİRİŞ

Peritoneal karsinomatozis (PK), jinekolojik ve gastrointestinal kanserlerin ileri evrelerinde ve ek olarak primer peritoneal mezotelyomadan kaynaklı bir durumdur. Peritoneal karsinomatoza uzun süreli sağkalımı etkileyen yaygın bir klinik tablodur. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %15'inde tanı konduğu anda peritoneal karsinomatoza mevcuttur. Peritoneal karsinomatozisli hastalarda paliyatif tedavi ile 6 aylık sağkalım sağlanabilmektedir (1,2). Geçmişte peritoneal karsinomatozis evre 4 hastalık olarak düşünülse de Spratt (3, 4) ve Sugarbaker, 1980'lerde peritoneal karsinomatozisin metastatik bir maligniteden ziyade lokal ileri malignite olarak ele alındığında daha umut verici sonuçlara ulaşılabileceği fikrini ortaya atmışlardır (3,4,5).

Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) ile ilgili gelişmeler, peritoneal karsinomatozis için küratif yaklaşımı popüler hale getirmiştir. SRC, Sugarbaker (5) tarafından tanımlanan, peritonektomiye ve çok sayıda organ rezeksiyonu barındıran cerrahi prosedürdür. SRC'de temel amaç batin boşluğunda görünür tümör bırakmadan tüm tümör dokularının, organının ve periton yüzeylerinin tamamen çıkarılmasıdır.

Operasyondan sonra uygulanan intraperitoneal kemoterapi, sitoredüksiyonu takiben makroskopik görülmeyen tümör hücrelerini sıcak kemoterapi etkisiyle mikroskopik sitoredüksiyonu tamamlamayı hedeflemektedir. Sistemik kemoterapiden daha düşük dozlarda kemoterapötik ilaçlar periton boşluğuna verilmektedir. Sistemik tedaviye göre daha az yan etki oluşmaktadır. İntraperitoneal verilen kemoterapötiklerin farmakokinetik aktivitesi sistemik intravenöz verilen kemoterapiye göre daha iyidir (6). Hipertermi, peritondaki kan akışını ve sitotoksiteyi artırarak intraperitoneal kemoterapinin etkinliğini artırır (7). Bundan dolayı maksimum sıcaklık kemosenzitivasyonun sağlandığı 40-42°C sıcaklıkta intraperitoneal kemoterapinin uygulanması önerilmektedir (8).

Peritoneal karsinomatozis tedavisinde başarılı sonuçlar elde edebilmek için; uygun hasta seçimi, tam sitoredüksiyon, HİPEK ve ardından postoperatif kemoterapi eksiksiz bir şekilde uygulanmalıdır. SRC ve HİPEK doğal seyri kötü olan bu hasta grubunlarında sağkalımı artırarak küratif yaklaşımı mümkün kılmaktadır. (9). Tablo 1 de SRC ve HİPEK in tarihsel gelişiminden bahsedilmektedir.

¹ Arş. Gör., Dicle Üniversitesi Genel Cerrahi AD., dr.mahsumbarcin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9313-9372

² Doç. Dr., Dicle Üniversitesi Genel Cerrahi AD., drtolgakafadar@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9178-7843

Tablo 4. Çeşitli merkezlerde HİPEK uygulama protokolleri

Tümör tipi	HİPEK protokolü	Eş zamanlı İV kemoterapi	
Apendiks/ Kolonorektal	Mitomisin C 15 mg/m ² Doksorubisin 15 mg/m ² 90 dakika HİPEK uygulaması	5-florourasil 400 mg/m ² Lökovorin 20 mg/m ² İV infüzyon	Sugarbaker protokolü
Apendiks/ Kolonorektal	Mitomisin C 35 mg/m ² 60 dakika HİPEK uygulaması	-	Hollanda protokolü
Apendiks/ Kolonorektal	Oksaliptin 360-460 mg/m ² 30 dakika HİPEK uygulaması	5-florourasil 400 mg/m ² Lökovorin 20 mg/m ² İV infüzyon	Fransa protokolü (Elias ve Glehen)
Kolonorektal	Mitomisin C 40 mg 90 dakika HİPEK uygulaması	-	ASPSM (American society of peritoneal surface malignancy) uzlaşığı protokolü
Mide	Cisplatin 50 mg/m ² Doksorubisin 15 mg/m ² 90 dakika HİPEK uygulaması	5-florourasil 400 mg/m ² Lökovorin 20 mg/m ² İV infüzyon	Sugarbaker protokolü
Mezotelyoma	Mitomisin C 0,5 mg/kg Cisplatin 0,7 mg/kg 60 dakika HİPEK uygulaması	-	Fransa protokolü (Lyon)

AMELİYAT SONRASI BAKIM

Ameliyat sonrası i.v hidrasyon desteği sağlanır. Antibiyotik olarak sefazolin günde 3 kez, postoperatif 3-7 gün arasında verilir. Diyafragmatik peritonektomi sonrası postoperatif plevral efüzyon gelişebilir. Plevral efüzyon gelişmesini önlemek için ameliyatta bilateral torasik drenler konulabilir ya da ameliyat sonrası bilateral toraks tüpü takılabilir. Postoperatif 1. ve 3. günlerde çekilen akciğer grafileri ile plevral efüzyon kontrol edilir ve tüplerde ossilasyon sabitlenince tüpler çekilir. Oral başlandıktan sonra drenler çekilir, sol subfrenik dren pankreatik fistül kontrolü açısından geç çekilir. Postoperatif 7. günde pelvisdeki dren de çekilerek iyileşmeye bırakılır. Rehabilitasyon postoperatif 1.günden başlanılır ve barsak hareketlerinden sonra da sıvı verilmeye başlanılır.

Komplikasyonlar

Komplikasyon gelişimi için risk faktörleri: İleri yaş, peritoneal kanser indeksi, önceki cerrahi sayısı, rezeke edilen organ sayısı, anastamoz varlığı, kan ve kan ürünü transfüzyonu, postoperatif anemi, akut böbrek hasarı vb.

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.
4. Jayne D, Fook S, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1545-1550.
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.
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.
8. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2546-2554.
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.

10. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 49-58
11. Gilly, F.N., et al., Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*, 2006. 32(6): p. 597-601.
12. 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
13. Sibio, S., et al., Epidemiology: Extent of the Problem, in *Treatment of Peritoneal Surface Malignancies: State of the Art and Perspectives*, A. Di Giorgio and E. Pinto, Editors. 2015, Springer Milan: Milano. p. 5-14.
14. Yan, T.D., et al., A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. *Cancer*, 2011. 117(9): p. 1855-63.
15. Baratti, D., et al., Lymph node metastases in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol*, 2010. 17(1): p. 45-53.
16. Steinhagen, P.R. and J. Sehouli, The involvement of retroperitoneal lymph nodes in primary serous-papillary peritoneal carcinoma. a systematic review of the literature. *Anticancer Res*, 2011. 31(4): p. 1387-94.
17. Honoré, C., et al., Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: Is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? *PLoS One*, 2017. 12(2): p. e0171639.
18. Shaib, W.L., et al., Appendiceal Mucinous Neoplasms: Diagnosis and Management. *Oncologist*, 2017. 22(9): p. 1107-1116.
19. Govaerts, K., et al., Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol*, 2021. 47(1): p. 11-35.
20. Carr, N.J., et al., A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*, 2016. 40(1): p. 14-26.
21. Smeenk, R.M., et al., Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol*, 2008. 34(2): p. 196-201.
22. Weaver, C.H., Mucocele of appendix with pseudomucinous degeneration. *American Journal of Surgery*, 1937. 36: p. 523-526.
23. Chua, T.C., et al., Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2012. 30(20): p. 2449-56.
24. Zhang, X., et al., Oxaliplatin versus mitomycin C in HIPEC for peritoneal metastasis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Colorectal Dis*, 2020. 35(10): p. 1831-1839.
25. Quénet, F., et al., Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22(2): p. 256-266.
26. Sugarbaker, P.H., Prevention and Management of Peritoneal Metastases from Gastrointestinal Cancer: A Short History of a Paradigm for Peritoneal Surface Malignancies, in *Treatment of Peritoneal Surface Malignancies: State of the Art and Perspectives*, A. Di Giorgio and E. Pinto, Editors. 2015, Springer Milan: Milano. p. 93-105. 81
27. Tan, Z., Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit*, 2019. 25: p. 3537-3541.
28. Roviello, F., et al., Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(12): p. 1309-16.
29. Yonemura, Y., et al., Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery*, 1996. 119(4): p. 437-44.
30. Sugarbaker PH. Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*, 2010. 101(8): p. 713-24
31. Stuart, O.A., et al., Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol*, 2002. 9(2): p. 186-91.
32. Van der Speeten, K., L. Lemoine, and P. Sugarbaker, Overview of the optimal perioperative intraperitoneal chemotherapy regimens used in current clinical practice. *Pleura Peritoneum*, 2017. 2(2): p. 63-72.
33. Valle, S.J., et al., Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Methodology, Drugs and Bidirectional Chemotherapy. *Indian J Surg Oncol*, 2016. 7(2): p. 152-9.
34. Elias, D., et al., Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig*, 2000. 1(5): p. 431-9.
35. Goldenshluger, M., et al., Core Body Temperature but Not Intraabdominal Pressure Predicts Postoperative Complications Following Closed-System Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Administration. *Ann Surg Oncol*, 2018. 25(3): p. 660-666.
36. Leiting, J.L., et al., Comparison of open and closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Results from the United States hyperthermic intraperitoneal chemotherapy collaborative. *World J Gastrointest Oncol*, 2020. 12(7): p. 756-767.
37. Glehen, O., et al., Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol*, 2008. 98(4): p. 242-6.
38. Sugarbaker, P.H., An instrument to provide containment of intraoperative intraperitoneal chemotherapy with optimized distribution. *J Surg Oncol*, 2005. 92(2): p. 142-6.
39. Van der Speeten, K., O.A. Stuart, and P.H. Sugarbaker, Pharmacology of perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy. *Surg Oncol Clin N Am*, 2012. 21(4): p. 577-97.
40. Kusamura, S., et al., Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*, 2008. 98(4): p. 247-52.