

Tek Başına Sitoredüksiyon mu? Sitoredüksiyon+ HIPEK mi?

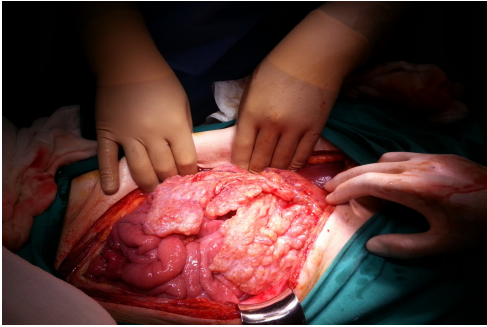
Dr. Metin ERCAN
Sakarya Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı



Peritoneal karsinomatozis (PK)

- PK değişik çap ve sayıda tümör nodüllerinin peritoneal yüzlerde dağılımı ile karakterize bir hastalıktır.
- Prognozu özellikle non-jinekolojik malignitelere kötüdür ve ortalama sağkalım süresi 5.2–12.6 ay'dır.
- PK'de en yaygın kabul edilen tedaviler herhangi bir kür ümidi olmaksızın yapılan sistemik kemoterapi, palyatif tedaviler ve bakım desteğidir.

Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O et al. Peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies: Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358–363.



SRC/HIPEK

SRC'de amaç gözle görülebilen tüm makroskopik peritoneal metastatik hastalığın tamamen rezeksiyon edilmesidir. Geride kalan mikroskobik peritoneal hastalık ise HIPEK ile tedavi edilir.

Primer tümörün tipi, peritoneal hastalığın volümü ve dağılımı ve hastanın performans durumu bu tedavi modelinden fayda sağlayacak olan hastaların seçiminde son derece önemlidir.

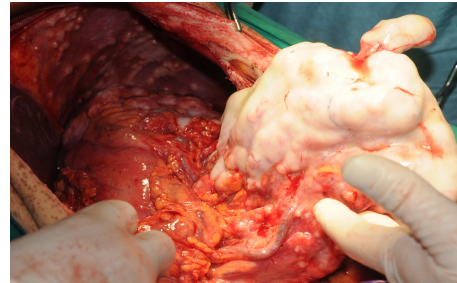
SRC+HIPEK'te Sağkalım

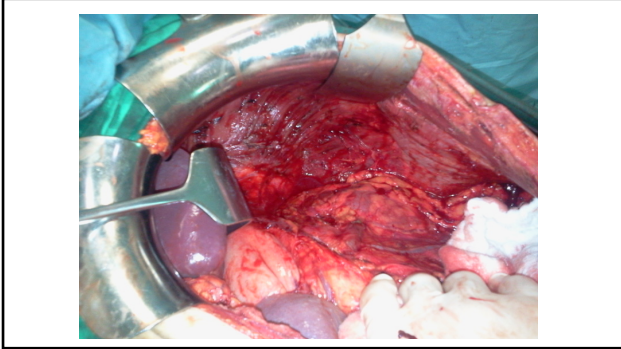
SRC+HIPEK sonrası 5 yıllık sağkalım oranları;

Pseudomiksoma peritononei'de	%50-90
Kolorektal kaynaklı karsinoma peritonitis'te	%22-51
Over kaynaklı karsinoma peritonitis'te	%17-55
Peritoneal mezotelyoma'da	%29-63

Vassos et al. *World Journal of Surgical Oncology* (2016) 14:42

Omental tutulum





HİPEK Uygulamaları

Başlıca 3 şekilde uygulanır.

- 1- Peritoneal metastazlarda sitoredüktif cerrahi ile kombine olarak
- 2- Lokal ileri kanserlerde adjuvan (profilaktik) tedavi olarak
- 3- Neoadjuvan olarak laparoskopik HİPEK

Başlıca histolojik tümör tiplerine göre intraperitoneal kemoterapide yaygın olarak uygulanan ilaçlar. de Bree et al.:
Pharmacological principles of intraperitoneal chemotherapy

Histological tumour type	Drug
Pseudomyxoma peritonei	Mitomycin C
	Oxaliplatin
	5-Fluorouracil
Colorectal and appendiceal adenocarcinoma	Mitomycin C
	Oxaliplatin
	Irinotecan
Malignant peritoneal mesothelioma	5-Fluorouracil
	Cisplatin
	Doxorubicin
Gastric adenocarcinoma	Paclitaxel
	Cisplatin
	Paclitaxel
	Docetaxel
Ovarian cancer	Cisplatin
	Carboplatin
	Doxorubicin
	Gemcitabine
	Paclitaxel
Docetaxel	

• Kolorektal Karsinomatozis'te Tek Başına Sitoredüksiyon mu? Sitoredüksiyon+ HİPEK mi?

Kolorektal Karsinomatozis'te SRC+HIPEK

- Kolorektal kanser dünyada üçüncü en sıklıkla rastlanan kanser türüdür.
- Periton kolorektal kanserli hastalarda ikinci en sıklıkla rastlanan rekkürens alanıdır (tüm rekkürenlerin %25-35'i).
- Peritoneal yayılım için en önemli risk faktörleri primer tümörün ileri evrede olması (pT4) ve tümörün perforasyonudur.

Kolorektal Karsinomatozis'te Tek Başına Sitoreduksiyon mu? Sitoreduksiyon+HIPEK mi?

- Peritoneal karsinomatozis'te
- Lokal ileri kanserde adjuvan tedavide
- Sekoond-look cerrahisinde
- Proaktif yaklaşımda

Kolorektal Karsinomatozis'te SRC+HIPEK ile Sağkalım

- Franko ve ark.** yaptığı çalışmada uygun hasta seçimi ile hastaların % 50 sinde 5 yıl sağkalım mümkün olmuştur. (Franko J, et al. *Cancer*. 2010;116:3756-62)
- Olgu kontrollü bir çalışmada SRC+HIPEK yapılan hasta grubu, eş zamanlı SRC+sistemik kemoterapi verilen hasta grubu ile karşılaştırılmış ve median sağkalım sırasıyla 34.7 ve 16.8 ay olarak bulunmuştur. (Esquivel J, et al. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:128-33)
- Glehen ve ark.** SRC+HIPEK uygulanan hastalarda ortalama sağkalımın 32 ay, sadece destek tedavisi uygulanan hastalarda ise 7 ay olduğunu göstermişlerdir.
- Elias ve ark.** 5 yıllık sağkalımın, SRC+HIPEK uygulanan hastalarda %51 ve palyatif kemoterapi uygulanan hastalarda %13 olduğunu göstermişlerdir.

Author, year	Study	Level of evidence	Therapy (treatment arm vs control arm)	Number of patients (n)	Median survival (months) or survival rate
Versnel et al. 2003 (15), 2008 (16)	prospective randomized	1b	SC vs. CRS + HIPEC-SC	105	12 vs. 22
Elias et al. 2009 (17)	retrospective, matched-pair	3b	SC vs. CRS + HIPEC	48	23 vs. 83
Franko 2010 et al. (18)	retrospective, matched-pair	3b	SC vs. CRS + EPIC	105	19 vs. 34
Mathne et al. 2004 (19)	historic comparison group	3b	CRS + EPIC vs. debulking + SC	18	22 vs. 14
Glehen et al. 2004 (20)	Multinational register	2b	CRS + HIPEC	506	19
Elias et al. 2010 (21)	French register	4	CRS + HIPEC	523	30
Cao et al. 2009 (22)	systematic meta-analysis	2a	CRS + HIPEC + SC	>2000 (47 studies)	15 to 60
Elias et al. 2010 (13)	retrospective comparative study	2b	CRS + HIPEC + SC (obese vs. not)	368	5 years: 30% vs. 38%
Elias 2004 et al. (65)	prospective randomized (not completed)	2b	CRS + SC vs. CRS + EPIC	35	2 years: 80% vs. 60%
Esquivel et al. 2007 (6)	consensus statement	3a	SC + CRS + HIPEC	—	—
Glehen et al. 2010 (66)	retrospective multi-center	2b	CRS + HIPEC + EPIC	1108	30

SC: systemic chemotherapy; EPIC: early post-operative intraperitoneal chemotherapy; CRS: cytoreductive surgery (peritonectomy); HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Colon cancer. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Version 2.2017—March 13, 2017.

- 2017 yılında, sitoreduktif cerrahi ve perioperatif kemoterapi, NCCN kılavuzuna onaylanmış bir tedavi seçeneği olarak dahil edilmiştir.
- R0 rezeksiyonunun gerçekleştirilebileceği sınırlı peritoneal metastazı olan seçilmiş hastalar için deneyimli merkezlerde tam sitoreduktif cerrahi ve / veya intraperitoneal kemoterapinin düşünülebileceği ifade edildi.

Leonardo Solaini, et al. Cytoreduction plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer patients: a single-center cohort study. *World J Surg Oncol*. 2019

- 38 hastaya SRC+HIPEK uygulandı ve hepsinin sitoreduksiyon skorunu tamıgı 0 (CC0) idi.
- Ortalama operasyon süresi 645 dakikaydı.
- 5 hastada (% 13.1) Clavien-Dindo derecesi> 2 postoperatif komplikasyon vardı.
- Medyan genel sağkalım (OS) 60 aydı.
- Periton kanseri indeksi (PCI)> 6 önemli nodal tutulum (N2) bağımsız prognostik faktörlerdi. Medyan hastalıkız sağkalım (DFS) 16 aydı.
- Çok değişkenli analizde sadece N2 DFS için anlamlı negatif prognostik faktördü.
- Sonuç:** SRC+HIPEK , kolorektal kansere bağlı KP'II hastalarda sağkalımı büyük ölçüde artırabilir. En iyi uzun vadeli sonuçları elde etmek için tam sitoreduksiyon (CCR-0) gereklidir. Yüksek PCI (PCI> 6) ve önemli nodal tutulumu (N2) olan hastalar prosedürden fayda görmeyebilir.

François Quénet, 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 Feb;22(2):256-266.

- Sitoreduktif cerrahiye HIPEK'i eklemenin spesifik faydası araştırılmış.
- Fransa'daki 17 kanser merkezinden randomize, faz 3 bir çalışma
- 2008-2014 tarihleri arasında toplam 265 hasta randomize edilmiş.
- 133 hasta SRC+HIPEK grubuna ve 132 hasta ise tek başına SRC grubuna dahil edilmiş
- Hastalar, 18-70 yaş arası, performans durumu WHO 0-1, PCI indeksi ≤ 25 ve en az 12 hafta yaşam beklentisi olan veya 6 ay süre ile KT alabilecek durumda
- Tam makroskopik rezeksiyon veya 1 mm'den az rezidüel tümör dokusu ile cerrahi rezeksiyonu tamamlanan hastalar, oksaliplatin temelli HIPEK ile veya olmadan sadece SRC olarak randomize edilmiş.
- Oksaliplatin temelli HIPEK kapak (360 mg / m²) veya açık (460 mg / m²) karın teknikleriyle uygulanmış ve HIPEK'ten 20 dakika önce intravenöz sistemik kemoterapi (400 mg / m² fluorourasil ve 20 mg / m² folinik asit) verilmiş.

François Quénet, 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 Feb;22(2):256-266.

- Tüm hastalar, ameliyattan önce veya sonra hedefe yönelik tedavi ile birlikte veya olmaksızın sistemik kemoterapi veya her ikisini birden almışlar.
- Ortalama takip süresi: 63.8 ay.
- **Sonuçlar:**
- Overall survival SRC+ HIPEK grubunda 41.7 ay , sadece SRC grubunda 41.2 ay (p=0.99)
- İlk 30 günde her iki gruptan da 2 mortalite olmuştur.
- **Grade 3 yan etkiler ilk 30 gün için benzer (p=0.083).**
- **Grade 3 yan etkiler ilk 60 gün HIPEK grubunda anlamlı olarak daha yüksek (p=0.035).**

François Quénet, 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 Feb;22(2):256-266.

- **Sitoreduktif cerrahiye HIPEK eklemenin genel bir sağkalım yararı olmadığı saptanmıştır.**
- Bu kombinasyonla daha sık postoperatif geç komplikasyonlar göz önüne alındığında, veriler tek başına SRC'nin kolorektal kanserin peritoneal metastazlar için iyileştirici terapötik stratejilerin temel taşı olması gerektiğini düşündürmektedir.

Charlotte E L Klaver et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Randomized Controlled Trial Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019

- Çalışma Hollanda'da HIPEK konusunda uzmanlaşmış dokuz hastanede yapılmış.
- Amaç: Lokal ileri kolon kanserli hastalarda adjuvan HIPEK'in etkinliği.
- Klinik veya patolojik T4N0-2M0-evre tümörleri veya perforasyonlu kolon kanserli olan hastalar randomize edilmiş.
- Primer tümörün rezeksiyonundan sonra bir gruba HIPEK ve ardından rutin adjuvan sistemik kemoterapi (deney grubu) diğer gruba rezeksiyon sonrası tek başına adjuvan sistemik kemoterapi (kontrol grubu) verilmiş.
- Hastalar, tümör özelliği (T4 veya perforasyon), yaş (<65 yaş veya ≥ 65 yaş) ve primer tümör rezeksiyonu (laparoskopik veya açık) cerrahi yaklaşımına göre sınıflandırıldı.

Charlotte E L Klaver et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Randomized Controlled Trial Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019

- Adjuvan HIPEK olarak, İV olarak verilen fluorourasil (400 mg / m²) ve İkkovorinden (20 mg / m²) ve ardından 42 ° C'de 30 dakika intraperitoneal oksaliplatin (460 mg / m²) uygulamasından oluşuyordu.
- Primer cerrahi rezeksiyon sonrasında nükleus kanıtı olmayan tüm hastalara 18. ayda tanısal laparoskopi yapılmış.
- 2015-2017 arasında 204 hasta randomize edilmiş (her grupta 102 hasta). HIPEK grubunda, iki hasta randomizasyondan sonra onayını geri çekmiş.
- HIPEK grubunda 100 hastanın 19'una (% 19) peritoneal metastaz tanısı konmuş (9 (%47) hastaya HIPEK öncesi primer cerrahi eksplorasyon sırasında, 8 (%42) hastaya rutin takip sırasında ve 2 hastaya (%11) 18. ayda laparoskopik tanı sırasında)
- Kontrol grubunda 102 hastanın 23'ünde (%23) peritoneal metastaz tanısı konmuş. (Takip sırasında 16 hastada ve 18 ayda yapılan laparoskopide 7 hastada)

Charlotte E L Klaver et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Randomized Controlled Trial Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019

- Tedavi amaçlı analizde, deney grubu ile kontrol grubu için 18. ayda periton-free sağkalım açısından fark saptanmamış.
- Adjuvan HIPEK alan 87 hastanın 12'sinde (%14) postoperatif komplikasyonlar ve bir tanesinde (%1) enkapsüli peritoneal sklerozis gelişmiş.
- **Yorum: T4 veya perforasyonlu kolon kanserli olan hastalarda, oksaliplatin ile adjuvan HIPEK, peritoneal metastazsız sağkalımı iyileştirmemiştir. Adjuvan HIPEK'in rutin kullanımı, bu çalışma temelinde savunulmamaktadır.**

Table 2 Patients with primary colorectal cancer identified to be at high risk for local-regional recurrence and/or peritoneal metastases. Groups 1–10 are candidates for prophylactic HIPEC or EPIC as part of the primary colorectal cancer resection. Groups 1–4 are candidates for proactive second-look surgery

1. Visible evidence of peritoneal metastases
2. Ovarian cysts showing adenocarcinoma suggested to be of gastrointestinal origin
3. Perforated cancer
4. Positive margins of excision
5. Positive cytology either before or after cancer resection
6. Adjacent organ involvement of cancer-induced fistula
7. T3 mucinous cancer
8. T4 cancer or positive "imprint cytology" of the primary cancer
9. Cancer mass ruptured with the excision
10. Obstructed cancer

Goere D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020

- Amaç: Kolorektal peritoneal metastaz geliştirme riski yüksek hastalarda sistematik sekond-look cerrahisi+ HIPEC'in sağkalm faydasını sürveyans ile karşılaştırmak.
- Hastalarda primer kolon kanseri ile senkronize ve lokalize peritoneal metastazlar, rezeke edilmiş over metastazları veya perfore tümör vardı.
- 6 aylık adjuvan sistemik kemoterapiden sonra hastalık nüks belirtisi olmayan hastalar randomize edilerek sekond-look cerrahisi yapılıyor.
- İkinci bakış cerrahisi, ksifopubik insizyon yoluyla karın boşluğunun tam olarak araştırılması ve rezeke edilebilirse tüm peritoneal implantların rezeksiyonundan oluşuyordu. HIPEC için oksaliplatin veya mitomisin C kullanılmış.

Goere D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020

- Kolorektal kanser rezeksiyonu sonrası gözetim Fransız Kılavuzlarına göre yapılmış.
- Çalışmaya 150 hasta alınmış ve rastgele bir tedavi grubuna (grup başına 75) atanmış.
- 50,8 aylık medyan takipten sonra, 3 yıllık hastaliksiz sağkalm sürveyans grubunda %53, sekond-look cerrahi grubunda %44 idi.
- Sekond-look cerrahi grubundaki 71 hastanın 29'unda (%41) grade 3-4 komplikasyon vardı. En yaygın grade 3-4 komplikasyonlar intraabdominal komplikasyonlar (kanama, enterik fistül) %23 ve hematolojik komplikasyonlar %18 oranlarında idi.
- Yorum: Sekond-look cerrahisi+oksaliplatin'li HIPEC, standart sürveyans ile karşılaştırıldığında hastaliksiz sağkalmı iyileştirmede. Halihazırda, kolorektal peritoneal metastaz geliştirme riski yüksek olan hastaların temel sürveyansı, sağkalm sonuçları açısından yeterli ve etkili görünmektedir.

Sammartino P, Sibio S, Accarpo F, Di Giorgio A. Long-term results after proactive management for locoregional control in patients with colonic cancer at high risk of peritoneal metastases. *Int J Color Dis*. 2014.

- Klinik T3 / T4, kolon kanseri hastalarını incelemiş. Deney grubundaki 25 hastaya komple omentektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, falsiform ligaman ve apendektomi de dahil olmak üzere karsinomatozu önlemeye yönelik rezeksiyonlar uygulanmış.
- Kolorektal kanser rezeksiyonu+ karsinomatozis önleme rezeksiyonlarının sonunda İV florourasil ile birlikte intraperitoneal oksaliplatin kullanılarak HIPEC uygulanmış.
- Bu hastalar, eşleştirilmiş 50 kontrol hastası ile karşılaştırılmış. Tüm hastalarda R-0 rezeksiyon yapılmış.
- İki hasta grubunun da morbiditesi aynıydı. Çalışma bittikten 48 ay sonra, HIPEC grubunda kontrol grubuna göre nüks oranı daha azdı (% 28'e karşın % 42).
- Periton metastazları ve lokal nüks, proaktif grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az gelişti (%4'e karşı % 28, p <0,03). Proaktif tedaviye alınan hastalarda medyan sağkalm 59,5 ay, kontrol grubunda ise 52 aydı. İki gruptaki hastaliksiz sağkalm p <0,04 ile farklıydı. İki gruptaki genel sağkalm p <0,03 ile farklıydı.

• Gastrik Karsinomatozis'te Tek Başına Sitoredüksiyon mu? Sitoredüksiyon+ HIPEC mi?

Giriş

- Gastrik kanser tüm dünyada en sık rastlanan 4. kanser tipidir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır
- Peritoneal yayılım gastrik kanserli hastalarda en yaygın görülen metastaz tipi ve ölüm sebebidir.
- Potansiyel küratif rezeksiyona yapılan gastrik kanserli olguların %5-20'sinde karsinomatozis bulunabilir.
- 1980'lerde yeni cerrahi tekniklerle kombine HIPEC prosedürünün gelişmesi gastrik karsinomatozisin tedavisi için yeni bir umut kaynağı oluşmasına neden olmuştur.

Cancers 2019, 11, 1662

9 of 19

Table 2. Prospective or Randomized controlled studies evaluating the effect of HIPEC in established peritoneal carcinomatosis.

Author	Year	Country	Number of Patients	Agent	Duration (min)	Outcome
Fujimoto [65]	1990	Japan	20 (CRS + HIPEC) vs. 7 (CRS only)	MMC 10 µg/mL	120	6-mo survival: 94% vs. 57%, $p < 0.001$
Yonemura [66]	1991	Japan	41	MMC 5 µg/mL, Cisplatin 30 µg/mL	40-60	Median survival: 14.5 mo; 3-yr survival: 28.5%
Yonemura [67]	1996	Japan	83 (surgery + HIPEC)	MMC 30 mg Cisplatin 300 mg Doxorubicin 150 mg	60	3-yr survival (overall): 11%; CCR01: 17%; CCR2: 2%
Fujimoto [68]	1997	Japan	48 (CRS + HIPEC) vs. 18 (CRS only)	MMC 10 µg/mL	120	1, 3, 5, 8-yr survival (CRS + HIPEC vs. CRS): 54% vs. 11%, 42% vs. 0%, 31% vs. 0%, 25% vs. 0% ($p = 0.001$)
Glehen [69]	2004	France	49 (CRS + HIPEC)	MMC 40-60 mg	90	Median survival (overall): 10.3 mo; CCR01 vs. CCR2: 21.3 vs. 6.6 mo, $p < 0.001$
Yang [70]	2010	China	28 (CRS + HIPEC)	MMC 30 mg Cisplatin 120 mg	90-120	2-yr survival: 43%; Median survival (PCI ≤ 20 vs. PCI > 20): 27.7 vs. 6.4 mo, $p = 0.0001$
Yang [71]	2011	China	34 (CRS + HIPEC) vs. 34 (CRS only)	MMC 30 mg Cisplatin 120 mg	60-90	Median survival (CRS + HIPEC vs. CRS): 12 vs. 6.5 mo, $p = 0.02$
Magge [72]	2014	USA	23 (CRS + HIPEC)	MMC 40 mg	100	Median survival: 9.5 mo; 3-yr survival: 18%

CRS—cytoreductive surgery, HIPEC—hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, MMC—mitomycin C.

Fujimoto S, et al. Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1990

- Özellikle peritoneal metastazı olan ileri gastrik kanserli hastalarda HIPEC'in etkinliğini değerlendirmek için gastrektomi ile birlikte intra-abdominal organ rezeksiyonu yapılan 59 hasta çalışmaya alınmıştır.
- Cerrahi ile birlikte HIPEC verilen 30 hasta, verilmeyen 29 hastadan daha uzun yaşamış ($p = 0.001$).
- HIPEC verilen grupta 1 yıllık sağkalım oranı %80.4, verilmeyen grupta ise %34.2 idi.
- Peritoneal metastazı olan cerrahi sonrası HIPEC verilmeyen hastaların (7 hasta) 6 aylık sağkalım oranı %57.1 idi ve 9 aydan fazla hayatta kalan hasta yoktu. Buna karşın cerrahi sonrası HIPEC verilen hastaların (20 hasta) 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %78.7 ve %45.0 idi. ($p = 0.001$).
- Peritoneal metastazı olmayan hastalarda ise HIPEC verilen grupta 1 yıllık sağkalım %85.4, HIPEC verilmeyen grupta ise %45.3 idi. ($p = 0.015$)
- **Sonuç:** Kombine tedavi, ileri mide kanserli hastalarda için uzun süreli sağkalım sağlar.

Fujimoto S, et al., Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997

- Peritoneal karinomatözisli 48 mide kanserli hastasında agresif cerrahi ile kombine HIPEC uygulandı; Kontrol grubu olarak peritoneal karinomatözisli 18 mide kanserli hasta sadece cerrahi ile tedavi edildi.
- HIPEC grubundaki 5 yıllık sağkalım, kontrol grubundan önemli ölçüde yüksekti ($P = 0.001$)
- Üst karın bölgesinde (P1) peritoneal karinomatözisli 29 hastadan, SRCHPEK e tedavi edilen 21 hastanın sağkalım süreleri, sadece SRC yapılan 6 hastanınkinden daha iyi idi. ($P = 0.000817$).
- Tüm kavitede sayılabilir (P2) metastazlı olan 18 HIPEC hastasının 5 yıllık sağkalım oranı %41.6 iken, kontrol grubunun %50 sağkalım süresi 110 gündü.
- Tüm kavitede çok sayıda (P3) metastazlı olan 19 hasta, HIPEC kullanılıp kullanılmadığına bakılmaksızın 673 gün içinde öldü. HIPEC, yalnızca P1 veya P2 hastalığı olan hastalarda sağkalım avantajı gösterdi
- **Sonuç:** Kapsamlı cerrahi ile birleştirilmiş HIPEC, peritoneal karinomatözisin tedavisinde etkili ve pratik bir yöntemdir.

Glehen O, et al; Association Française de Chirurgie. 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

- Mide kanserine bağlı karinomatözisli 159 olguya sitoreduktif cerrahi +intraoperatönel kemoterapi (başlıca irinotekanlı HIPEC) uygulanmış.
- Median takip süresi 24 ay
- Overall median sağkalım 9.2 ay
- **Komple makroskopik rezeksiyon elde edilen (CCR-0) grupta 5 yıllık sağkalım %23**
- Overall 5 yıllık sağkalım %13

Yang XJ, 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.

- Olgu sayısı: Gastrik karinomatözisli 68 hasta (34 SRC, 34SRC+HIPEC)
- İlaçlar: Cisplatin 120 mg + Mitomisin C 30 mg
- Sıcaklık: 42.5-43.5 santigrad derece
- Median takip süresi: 32 ay
- Mortalite: Yok
- Morbidite: %14.7
- Ortalama sağkalım: SRC 6.5 ay, SRC+HIPEC 11 ay
- Sağkalım: SRC+HIPEC'te 3 yıllık sağkalım % 5.9 ay, komple SRC yapılanlarda ortalama sağkalım 12 ay

Chia Cs, You B, Decullier E. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol*. 2016

- OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate the long-term outcomes associated with CRS and HIPEC, and define prognostic factors for cure, if possible.
- PATIENTS AND METHODS:** All patients with gastric carcinomatosis from five French institutions who underwent complete CRS and HIPEC and had a minimum follow-up of 5 years were included in this study. Cure was defined as a disease-free interval of more than 5 years from the last treatment until the last follow-up.
- RESULTS:** Of the 81 patients who underwent CRS and HIPEC from 1989 to 2009, 59 had a completeness of cytoreduction score (CCS) of 0 (complete macroscopic resection), and the median Peritoneal Cancer Index (PCI) score was 6. Mitomycin C was the most commonly used drug during HIPEC (88%). The 5-year overall survival (OS) rate was 18%, with nine patients still disease-free at 5 years, for a cure rate of 11%. All 'cured' patients had a PCI score below 7 and a CCS of 0. Factors associated with improved OS on multivariate analysis were synchronous resection ($p = 0.02$), a lower PCI score ($p = 0.12$), and the CCS ($p = 0.09$).
- CONCLUSION:** The cure rate of 11% for patients with gastric carcinomatosis who are deemed terminal emphasizes that CRS and HIPEC should be considered in highly selected patients (low disease extent and complete CRS).

Cristina Rihuete Caro et al., Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis. Eur J Surg Oncol. 2018 Nov;44(11):1805-1810

- Çalışmaya 35 hasta dahil edilmiş.
- Medyan takip süresi 54 ay.
- Hastaların % 25.7'sinde ameliyat sonrası majör komplikasyon
- % 5.7'sinde mortalite olmuş.
- Medyan genel sağkalm 16 ay ve 1, 3 ve 5 yıllık OS oranları sırasıyla %70,8, % 21,3 ve % 21,3 idi.
- PCI ≤6 olan hastalar için medyan OS 19 ay, PCI> 6 olan 12 ay.
- **Sonuç: İzole pozitif sitolojisi veya peritoneal karsinomatozisi PCI ≤6 olan hastalarda hayatta kalma oranları yüksek bulunmuş.**

Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V. 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

- Prospektif çalışmada, Fransa'da 1989-2014 yılları arasında 19 merkezden toplam 277 hastaya küratif olarak SRC yapılmış.
- 277 hastanın 180'sine SRC/HIPEC, 97'sine sadece SRC yapılmış.
- Median overall sağkalm SRC/HIPEC grubunda 18.8 ay, sadece SRC grubunda 12.1 ay olarak saptanmış.
- 3 yıllık OS %26.21'e karşı %19.87 (P = 0.005)
- 5 yıllık OS %10.82'e karşı %6.43 (P = 0.005)
- 3 yıllık hastalıksız sağkalm oranı %20.20 karşı %17.5 (P = 0.001)
- 5 yıllık hastalıksız sağkalm oranı %5.87 karşı %3.76 (P = 0.001)
- Gruplar, 90 günlük mortalite (sırasıyla %7.4'e karşı %10.1, P = .820) veya majör komplikasyon oranı (sırasıyla %53.7'ye karşı %55.3, P = .496) açısından farklılık göstermedi.

SONUÇ : Sadece SRC ile ile karşılaştırıldığında, SRC/HIPEC, ek morbidite veya mortalite olmaksızın OS'yi ve nüks'süz sağkalmı iyileştirdi. Tam SRC mümkün olduğunda, SRC/HIPEC, sınırlı PM'ları olan gastrik kanserli hastalarda değerli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilebilir.

Lokal ileri Gastrik Kanserde Adjuvan Tedavi Olarak HIPEC

- Bazı Asyalı yazarlar (Çin, Japonya, Kore) karsinomatoz yokluğunda küratif cerrahinin tamamlayıcısı olarak hipertermi ile birlikte veya hipertermi olmadan intraperitoneal kemoterapinin kullanılmasının potansiyel bir sağkalm faydası olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların bir kısmı randomize kontrollü çalışmalardır.
- **Bu çalışmalarda potansiyel küratif cerrahi sonrasında HIPEC'in adjuvan tedavi olarak veya profilaktik olarak yararları araştırılmıştır.**

Lokal ileri Gastrik Kanserde Adjuvan Tedavi Olarak HIPEC

- Koga ve ark. seroza tutulumlu gastrik kanserli olgularda küratif cerrahi sonrasında peritoneal rekkürensini önlemede profilaktik adjuvan bir tedavi yöntemi olarak mitomycin C temelli HIPEC'in etkinliğini değerlendirmişlerdir. 3 yıllık sağkalm oranını Cerrahi+HIPEC yapılan grupta %83, kontrol grubunda %67 olarak bulmuşlar ama istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.
- Hamazoe ve ark peritoneal nüksü önlemek için yüksek dozda mitomisin C ile profilaktik HIPEC'i değerlendirmişler. Çalışmalarda profilaktik HIPEC uygulanan grupta sağkalmı daha yüksek bulmuşlar ancak bu sağkalmı avantajı istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış (% 64.2 - % 52.5)

Lokal ileri Gastrik Kanserde Adjuvan Tedavi Olarak HIPEC

- Yonemura ve ark. makroskopik peritoneal seeding bulguları olmayan 139 ileri kanserli hastayı 3 gruba ayırmışlar (cerrahi+HIPEC, cerrahi+ NIPEC ve sadece cerrahi) ve sonuçta 5 yıllık sağkalm oranının cerrahi+ HIPEC ile tedavi edilen grupta diğer 2 gruba göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca cerrahi +NIPEC yapılan grubun sadece cerrahi yapılan gruba göre sağkalmı avantajı sunmadığını ortaya koymuşlardır. (HIPEC grubunda %61, NIPEC grubunda %43 ve sadece cerrahi grubunda %42)
- Yonemura Y, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. Hepatogastroenterology 2001;48:1776-82

Lokal ileri Gastrik Kanserde Adjuvan Tedavi Olarak HIPEC

- Fujimoto ve ark. 141 stage II and III gastrik kanserli hasta yaptıkları randomize kontrollü çalışmada küratif cerrahi sonrasında HIPEC uyguladıkları grupta peritoneal nüks oranının ve uzun dönemli sağkalm oranının düzeldiğini ortaya koymuşlardır.
- Kim ve ark. cerrahi+HIPEC uygulanan 52 hasta ile sadece cerrahi uygulanan 51 hasta ile prospektif kontrollü bir çalışma gerçekleştirmişler. Evre IV (peritoneal karsinomatoz) hastalar hariç tutulduğunda 5 yıllık sağkalm oranının cerrahi ve HIPEC grubunda (% 59) sadece cerrahi grubunda (% 44) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar. (p = 0.04)

Table 1. Prospective or randomized controlled studies evaluating the effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) as prophylactic/adjunct approach.

Author	Year	Country	Number of Patients	Agent	Outcome
Koga [47]	1988	Japan	25 (surgery + HIPEC) vs. 21 (surgery alone)	MMC 64-100 mg	30-month OS: 83% vs. 67%, $p = 0.001$
Hamazoe [61]	1994	Japan	41 (surgery + HIPEC) vs. 39 (surgery alone)	MMC 10 µg/ml	Median OS: 77 vs. 66 months 5-year OS: 64% vs. 52%
Beggschi [62]	1995	Japan	75 (surgery + HIPEC) vs. 96 (surgery alone)	MMC 80-100 mg/m ²	5-year OS: 51% vs. 46%
Fujimoto [7]	1999	Japan	69 (surgery + HIPEC) vs. 68 (surgery alone)	MMC 10 mg/ml	2, 4, 8-yr OS (88% vs. 77%, 76% vs. 58%, 62% vs. 49%)
Hiasoe [63]	1999	Japan	15 (surgery + HIPEC) vs. 39 (surgery alone)	MMC 20 mg, Cisplatin 100 mg, VP16 100 mg	Median OS: 33 vs. 22 months OS (49% vs 29%, 39% vs. 17%)
Kim [57]	2001	Korea	51 (surgery + HIPEC) vs. 50 (surgery alone)	MMC 40 mg	5-yr OS: 32.7% vs. 27.1%
Zhu [64]	2006	China	41 (surgery + HIPEC) vs. 53 (surgery alone)	MMC 30 mg, Cisplatin 300 mg	2, 4, 6-yr OS (83% vs 64%, 71% vs 52%, 68% vs 38%)

HIPEC—hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; MMC—mitomycin C.

Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702-13

İleri evre mide kanseri olan hastaların, tek başına cerrahiye karşı intraperitoneal kemoterapi ile kombine cerrahinin randomize edildiği 13 çalışmaya incelenmiştir.

Mevcut datalar lokal ileri evre primer mide kanserinin rezeksiyonundan sonra EPiK'le veya EPiK'siz HIPEC uygulamasının overall sağkalım düzelttiğini göstermektedir.

Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702-13

Intraperitoneal kemoterapinin mide kanserinin adjuvan tedavisinde birkaç öngörülebilir eksiklikleri vardır.

- 1- Basit difüzyonla ilaç penetrasyon derinliği 1-2 mm ile sınırlıdır.
- 2- Mide kanseri sadece direkt yolla değil aynı zamanda lenfatik ve hematojen disseminasyon yoluyla da yayılır. Yüksek riskli hastalarda bu yöntem yeterli olmayabilir.
- 3- İntraperitoneal kemoterapi ile ilişkili nispeten daha yüksek komplikasyon oranları olduğu kabul edilmelidir. Bu prosedürle birlikte intraoperatif abse ve nötropeni riski artmaktadır.
- 4- Teorik olarak kemoterapinin intraperitoneal verilmesi sistemik toksisiteyi sınırlandırmaya gerekir. Ancak çalışmalar nötropeni riskinin intraperitoneal kemoterapi verilen grupta son derece yüksek olduğunu göstermiştir.
- 5- Bu çalışmaların hemen hepsi Asya'da yapılmıştır. Sonuçların batı ülkeleri ile uyumlu olup olmadığı net değildir. Uyumsuzluk olup olmadığını anlamak için ilave çok merkezli, randomize ve kontrolü çalışmalar yapılması gereklidir.

Coccolini et al. Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014

- Peritoneal karsinomatozu olan veya olmayan ileri evre mide kanserli hastalarda intraperitoneal kemoterapinin etkilerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmaya.
- 20 prospektif RCT dahil edilmiştir (2145 hasta: 1152 cerrahiye + İntraperitoneal kemoterapi koluna ve 993 kontrol koluna)
- **Sonuçlar:**
- İntraperitoneal kemoterapi ile lokorejyonel nodal metastazı veya serozal infiltrasyonu olan tüm hastalarda, 1, 2 ve 3 yıllık OS'nin iyileştiğini göstermiştir.
- 5 yıllık sağkalımda fark saptanmamıştır.
- **İntraperitoneal kemoterapi ile morbidite oranları artmaktadır.**

Coccolini et al. Peritoneal carcinosis prophylaxis in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(4):523-529

- İleri evre mide kanserli hastalar 3 gruba ayrılmıştır
- Ortalama hastaliksiz sağkalım peritoneal karsinomatozisi olan SRC+HIPEC uygulanan hastalarda 7.7 ay, sadece cerrahi uygulanan T4 tümörlü hastalarda 21.6 ay, T3 tümörlü hastalarda 27.7 ay ve karsinoma peritonitisi olmayan (T3 ve T4) ve rezeksiyon sonrası HIPEC uygulanan hastalar da 34.5 ay olarak bulunmuş.
- **Sonuç:** Karsinoma peritonitisi olmayan ileri evre mide kanserinde, profektik HIPEC ortalama sağkalımı ve ortalama hastaliksiz sağkalımı artırmaktadır.

Journal of Gastrointestinal Oncology Vol 7, No 4 August 2016

525

Table 1. Included patients data

Variables	HIPEC	Prophylactic HIPEC	Surgery T3	Surgery T4	P
N	10	0	14	14	—
Age	48.67 (8.79-90.18)	60.15 (64.70-67.28)	74.31 (61.50-76.80)	70.06 (60.26-71.75)	<0.0001
Male sex (%)	60	33.3	71.4	57.1	0.466
PCI					
Mean	8.9 (SD ±8.02)	—	—	—	—
Median	7	—	—	—	—
Histotype (%)					0.035
Diffuse	70	50	29	43	
Intestinal	30	50	71	57	
Complications (%)					0.137
0	20	17	54	58	
1	0	17	8	0	
2	0	0	51	17	
3	0	0	8	35	
4	0	17	0	0	
5 (death)	20	0	0	0	
Severe complications (3-4-5 CTOAE) (%)	60	17	8	25	0.035
Overall survival (mean, months)	7.7	34.5	28.2	27.1	—
Disease free survival (mean, months)	7.7	34.5	27.7	21.6	—
Mean length of stay (days)	33.10±23.89	20.17±6.21	11.25±3.22	15.26±5.48	0.003

Desiderio, J. 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. Eur. J. Cancer 2017, 79, 1–14.

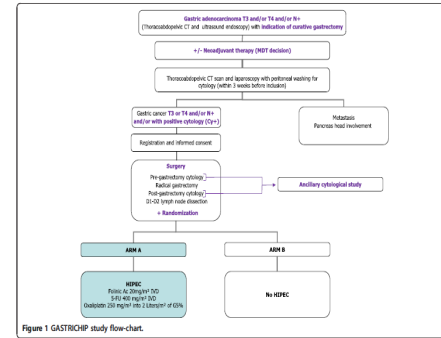
- 11 randomize kontrollü çalışma olmak üzere toplam 21 çalışma (2520 hastadan oluşan) incelenmiş
- Peritoneal karsinomatozlu ve peritoneal karsinomatozsuz ileri evre mide kanserinin tedavisinde Cerrahi+HIPEK ile Standart Cerrahi yönetimi karşılaştırılmış.
- Peritoneal karsinomatozis olmayan hastalarda, HIPEK ve kontrol grupları arasındaki, 3 veya 5 yıllık genel sağkalım oranları (OSR) HIPEK grubu lehine sonuçlandı(P=0.01).
- 3 yıllık genel sağkalımda fark yoktu(P=0.85), ancak PC'li hastalarda HIPEK grubu lehine 4 aylık uzamış median sağkalım (WMD=+4.04, P<0.001) görülmüştür.
- HIPEK hem PC'si olan (RR=2.15, P<0.01) hem de olmayan (RR=2.17, P<0.01) hastalarda önemli ölçüde daha yüksek komplikasyon riski ile ilişkilendirildi. HIPEK grubundaki bu artan risk, sistemik ilaç toksisitesi ile ilgiliydi. Anastomoz kaçak oranları grupları arasında benzer bulundu.
- **Sonuçlar:** Profilaktik HIPEK kullanımını sağkalım avantajını göstermektedir. HIPEK'ten en fazla faydayı sınırlı hastalık yükü olan, periton sitolojisi(+) ve sınırlı nodal tutulumu hastalar sağlamaktadır. Kapsamlı karsinomatozlu hastalar için sitededüktif cerrahinin eksiksiz olması, sağkalım için kritik bir prognostik faktördür.

Mide Kanserinde Profilaktik HIPEK'le ilgili Yeni Çalışmalar

- Bunlardan ilki Fransa'da Helsen ve ark. başlattığı GASTRICHIP diğeri de Hollanda da başlayan PERISCOP II çalışmasıdır.

GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study

- GASTRICHIP çalışması HIPEK'in seroza lenf nodu tutulumu içeren ve/veya peritonda pozitif sitolojisi olan mide kanserli hastalar üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan, iki kollu, prospektif, açık, randomize, çok merkezli bir faz III klinik çalışmadır.
- Oksaliplatin ile HIPEK ile ve HIPEK'siz rezeksiyon sonrası morbidite, hastalıklı sağkalım, nüfus ve yaşam kalitesi incelenmektedir. (GASTRICHIP, NCT01882933)



Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOP II). BMC Cancer.2019 May 6;19(1):420

- Hollanda'da periton yayılımı olan mide kanseri hastaları için standart tedavi yöntemi şu an için palyatif sistemik kemoterapidir.
- PERISCOP II çalışması, sınırlı peritoneal yayılım ve/veya tümör pozitif peritoneal sitolojisi olan ve sistemik kemoterapi, gastrektomi, SRC ve HIPEK ile tedavi edilen mide kanseri hastalarının, sadece palyatif sistemik kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre bir hayatta kalma avantajı olup olmadığını belirleyecektir.
- İlk kayıt Kasım 2017; Beklenen bitiş tarihi aralık 2022; Deneme durumu: Devam ediyor.

Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) for Metastatic Gastric Cancer. M.D. Anderson Cancer Center

- Resmî Başlık: Gastrik Karsinomatoz veya Pozitif Sitoloji için Laparoskopik Hipertermik İntraperitoneal Kemoperfüzyonun (HIPEC) Faz II Çalışması
- Dahil edilme kriterleri:
 - 18 yaş ve üstü. Üst yaş sınırlaması olmayacak.
 - (ECOG) performans durumu ≤ 2 .
 - Mide veya gastroözofageal bileşkenin adenokarsinomunun sitolojik veya histolojik kanıtı.
 - Yeterli böbrek ve kemik iliği fonksiyonu
 - Karaciğer fonksiyonu: AST (SGOT) / ALT (SGPT) $\leq 5 \times$ kurumsal (Normalin Üst Sınırı) ULN.
 - Peritonla sınırlı ve radyolojik olarak gizli uzak metastatik hastalık (preoperatif görüntülemelerde BT taraması, Ultrason, MRI, PET / CT dahil olmak üzere görüntülenmez): a. Pozitif peritoneal sitoloji; b. Tamamı laparoskopik veya laparotomide karsinomatoz.
 - Preoperatif sistemik kemoterapinin tamamlanması.

Pseudomyxoma peritonei (PMP)'de SRC/HİPEK

- Pseudomyxoma peritonei (PMP), jelatinimsi birikintiler şeklinde periton boşluğuna yayılan apendiksinsümsinöz bir tümördür.
- Apendiks neoplazmaları nadir olmakla birlikte, önemli bir hastalık yükü taşırlar. PMP insidansının yılda bir milyonda yaklaşık 1-3'dür.
- Yavaş doğası ve spesifik olmayan semptomları nedeniyle, genellikle ileri bir aşamada tanı konur.
- Apendiksten kaynaklanan malign tümörlerin %58'den fazlası sümsinöz kökenlidir.

PMP'de SRC+HİPEK

- PMP'nin tedavisine yıllarca geleneksel olarak palyatif tedavi amacıyla de-bulking cerrahisi uygulanmıştır.
- Günümüzde ise PMP'de SRC+HİPEK standart bir tedavi haline gelmiş bulunmaktadır.
- Birkaç vaka serisi, tek başına de-bulking cerrahisinin yavaş ilerleyen vakalarda 10 yıllık bir sağkalm sağladığını bildirmiştir; ancak, vakaların %90'ından fazlasında 2-3 yıl içinde nüks gelişmekte ve tekrar de-bulking cerrahisi gereksinimleri olmaktadır.
- Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Colt DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg.* 2005;241:300-8.

Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* 2006;7:69-76.

- De-bulking cerrahisi ile SRC+HİPEK tedavisini uzun süreli sağkalm açısından karşılaştırılmış.
- **Çalışmada 20 yıllık sağkalm oranlarının seri yapılan debulking cerrahisinden sonra % 0 ve SRC+ HİPEK (mitomisin C) sonrasında ise %70 olduğunu göstermiştir.**
- Bu yeni kombine tedavi, epitelyal apendiks neoplazmaları ve psödomiksoma peritonei sendromu için standart bakım olarak görülmelidir demektir.

Pseudomyxoma peritonei'de SRC+HİPEK

- **Pseudomyxoma peritonei HİPEK için mükemmel bir endikasyon olarak görülmektedir.**
- (Two thousand two hundred ninety-eight patients from 16 specialized units underwent CRS for PMP. Treatment-related mortality was 2% and major operative complications occurred in 24% of patients. The median survival rate was **196 months** (16.3 years) and the median progression-free survival rate was 98 months (8.2 years), with **10- and 15-year survival rates of 63% and 59%, respectively**.)
- Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O. 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 Jul 10;30(20):2449-56.

Table 2 Studies on CRS + HIPEC for pseudomyxoma peritonei

Author (year)	Type of study	Therapeutic arm	Regimen of HIPEC or EPIC	Sample size	Parameters and outcomes
Levine [44] (2011)	RCT	CRS + HIPEC L-GHP vs. MMC	L-GHP 200 mg/m ² , 120 min MMC 30 + 10 mg, 120 min	121	OS 36.0% vs. 33.7% (3-year) (NS), 64.8% vs. 66.8% (5-year) (NS) morbidity 28.3% vs. 27.7% (NS) morbidity 5.0% vs. 5% (NS)
Sugarbaker [93] (1999)	Retro	CRS + HIPEC + EPIC	MMC 10-12.5 mg/m ²	385	OS 80% (5-year) (CC-0), DPAM) morbidity 27%, mortality 2.7%
Glehen [20] (2010)	Retro	CRS + HIPEC	MMC 30-50 mg/m ² + CDOP 30-100 mg/m ² , 60-120 min L-GHP: 300-400 mg/m ² + CPT-11 600-200 mg/m ² + 5FU i.v., 30 min	301	OS NR (PM), 77 mos (AA) morbidity 34%, mortality 4.1%
Kajjares [21] (2013)	Retro	CRS + HIPEC	MMC 15 mg/m ² (3 fractions) 90 min	300	OS 130 mos, RFS 53 mos OS 77% (5-year), 65% (10-year) morbidity 34%, mortality 3%
Chua [40] (2012)	Retro	CRS ± HIPEC L-GHP based (162 cases)	MMC based (1229 cases) L-GHP based (162 cases)	2298	OS 196 mos, RFS 98 mos OS 74% (5-year), 65% (10-year), 59% (15-year) morbidity 22%, mortality 2%
Ahsani [94] (2016)	Retro	CRS + HIPEC	MMC 10 mg/m ² , 60 min	1000	OS 87.4% (5-year), 70.3% (10-year) (CC-0) morbidity 15.2%, mortality 0.8% (CC-0)
Yonemura [13] (2019)	Retro	CRS + HIPEC	MMC 10-12.5 mg/m ² + CDOP 30 mg/m ² , 60 min	400	OS 70% (5-year), 61% (10-year) (CC-0) RFS 51% (5-year), 49% (10-year) (CC-0)

RCT randomized controlled study, CRS cytoreductive surgery, HIPEC hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, NS not significant, EPIC early postoperative intraperitoneal chemotherapy, MMC mitomycin C, L-GHP oxaliplatin, 5FU 5-fluorouracil, CDOP cisplatin, OS overall survival, RFS recurrence-free survival, NR not reached, PMP pseudomyxoma peritonei, AA appendiceal adenocarcinoma

Lord AG, et al. Recurrence and outcome after complete tumour removal and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 512 patients with pseudomyxoma peritonei from perforated appendiceal mucinous tumours. *Eur J Surg Oncol* 2015 Mar;41(3):396-9

- Perfore sümsinöz apendiks tümörleri için 752 hastaya SRC yapılmış.
- Tam SRC uygulanan 512 (%68.1) hastanın sağkalm ve nüks'ü ünivariate analize hesaplanmış.
- Toplamda 137/512 (% 26.4) nüks gelişmiş. Bunların 35'i (% 25.5) yeniden ameliyat edilmiş.
- Ameliyat sonrası dönemde hasta kaybedilmemiş ve ilk CSRC ameliyatı ile karşılaştırıldığında ameliyat sonrası erken dönem komplikasyonlar ve kalış süresi açısından anlamlı fark saptanmamış.
- 5 yıllık sağkalm oranları yeniden SRC+HİPEK yapılan 35 hastada % 79.0 ve nüks gelişen ancak ameliyat edilmeyen 102 hastada % 64.5 olarak bulunmuş.

Kitai T, Yamanaka K. Repeat cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent peritoneal carcinomatosis of appendiceal origin. *Int J Clin Oncol.* 2018 Apr;23(2):298-304

- Apendiks kökenli KP nedeniyle SRC+HIPEK uygulanan 42 hastanın 13'üne yeniden SRC uygulanmış.
- Yeniden SRC ile 13 hastanın 12'sinde tam bir sitoreduksiyon sağlanmış.
- 11 hastada tekrar nüks tespit edilmiş ve bunlardan 8'ine üçüncü kez SRC uygulanmış. İlk ve yeniden SRC sonrası 90 günlük mortalite ve morbidite oranları benzer.
- İlk ve yeniden SRC sonrası 5 yıllık sağkalm oranları sırasıyla % 75.5 ve % 67.7
- Yeniden SRC'de tam bir sitoreduksiyon elde edilmesi sağkalm için en önemli prognostik faktör
- İkinci SRC'den sonra nüks gelişen hastalar arasında, üçüncü kez SRC uygulanan hastalar, yapılmayanlara göre daha iyi bir prognoz göstermiş.
- **SONUÇ:** Yeniden SRC apendiks kökenli KP onkolojik olarak faydalıdır. Uzun dönemli sonuçların başarılı olmasında anahtar rol tam yapılan sitoreduksiyondur. Yaygın nüks durumlarında bile agresif rezeksiyon faydalıdır.

- **Over Kanserine Bağlı Peritoneal Karsinomatoziste Tek Başına Sitoreduksiyon mu? Sitoreduksiyon+ HIPEK mi?**

Giriş

- Over kanseri, tüm jinekolojik malign neoplazmalar arasında en önde gelen ölüm nedenidir.
- Vakaların yaklaşık %70'inde lezyonlar, ilk tanı anında periton boşluğuna yayılmıştır.
- Günümüzde platin/paklitaksel bazlı intravenöz kemoterapi ile optimal primer sitoreduktif cerrahi (PCS), cerrahi adayları için standart tedavi olarak görülmektedir.
- Bununla birlikte, bazı araştırmacılar neoadjuvan kemoterapi ve interval debulking cerrahisinde önermişlerdir.
- Son yıllarda pek çok çalışmada da, SRC+HIPEK'in ilerlemiş over kanserli hastaların genel sağkalmını uzatabileceğini öne sürmüştür.
- Casadevall-Campo P, López-López V, Gil J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel or cisplatin in patients with stage III-IV ovarian cancer: is there any difference? *Surg Oncol.* 2016
- Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, et al. Cytoreduction (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in advanced ovarian cancer: retrospective Italian multicenter observational study of 511 cases. *Ann Surg Oncol.* 2017

Huo YR, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015

- Bu sistematik inceleme ve meta-analizde amaç epitelyal over karsinoması (EOC) için SRC/HIPEK'in güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmektir.
- Primer ve/veya rekürren EOC için SRC/HIPEK'i inceleyen toplam 9 karşılaştırmalı çalışma ve 28 çalışma dahil edilmiş.
- **Karşılaştırmalı çalışmaların meta-analizi, SRC+HIPEK+ kemoterapinin, tek başına SRC+ kemoterapiye kıyasla daha iyi 1 yıllık sağkalmı sağladığını gösterdi.**
- SRC+HIPEK'in yarar, tek başına SRC'ye kıyasla 2, 3, 4, 5 ve 8 yıllık sağkalmırlar içinde devam etti.
- Morbidite ve mortalite oranları benzerdi.
- Sitoreduksiyonun tamlığı ile sağkalm arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- **Sonuç: SRC ve kemoterapiye HIPEK'in eklenmesi hem primer hem de nüks epitelyal over karsinomasında genel sağkalm oranlarını iyileştirmektedir.**

van Driel WJ, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018

- Evre III epitelyal over kanseri için neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda interval sitoreduktif cerrahiye HIPEK eklenmesinin nüks/süz sağkalm, genel sağkalm ve yan etki profiline etkileri incelenmiş.
- Çok merkezli, faz 3 çalışma. Üç döngü karboplatin ve paklitaksel alan ve hastalığı en az stabil olan 245 hastadan bir gruba sadece SRC diğer gruba SRC/HIPEK(Sisplatin) uygulanıyor.
- Randomizasyon, cerrahinin tam sitoreduksiyon veya cerrahinin ardından çapı 10 mm veya daha az olan bir veya daha fazla rezidüel tümörün (optimal sitoreduksiyon) kaldığı durumlarda ameliyat sırasında gerçekleştiriliyor. Ameliyattan sonra üç ek döngü karboplatin ve paklitaksel uygulanıyor.
- Medyan nüks/süz sağkalm cerrahi grubunda 10.7 ay ve cerrahi/HIPEK grubunda 14.2 aydır.
- 4.7 yıllık medyan takipte, cerrahi grubunda 76 hasta (%62) ve cerrahi/HIPEK grubunda 61 hasta (%50) ölüyor.
- **Medyan genel sağkalm, cerrahi grubunda 33.9 ay ve cerrahi/HIPEK grubunda 45.7 aydır.**
- Grade 3 veya 4 advers olay oranı her iki gruba benzerdi (%25'e karşı %27)
- **Sonuç:** Evre III epitelyal over kanserli hastalarda, interval sitoreduktif cerrahiye HIPEK eklenmesi, yan etkilerde artış olmaksızın tek başına cerrahiye göre daha uzun nüks/süz sağkalm ve genel sağkalm ile sonuçlanmıştır

Lei Z, Wang Y, Wang J, et al. Evaluation of cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for stage III epithelial ovarian cancer. *JAMA Netw Open.* 2020

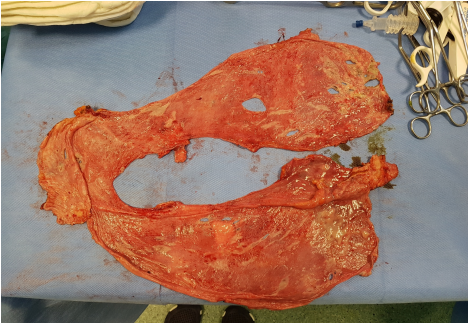
- Primer sitoreduktif cerrahiye (PCS) HIPEK'in eklenmesi evre III epitelyal over kanserli hastalarda daha iyi sağkalm sonuçlarıyla ilişkili midir?
- Dahil edilme kriterleri: (1) epitelyal over kanserinin histolojik tanısı, (2) operasyondan önce anti-tümör tedavisi yapılmaması (3) ekstra-abdominal metastaz olmaması
- HIPEK'te 50 mg/m²lik bir dozda sisplatin kullanılmış. HIPEK prosedürünün 1. gün, 3. gün ve 5. günde yapılması önerilmiş. HIPEK tedavisinin ortalama sayısı 2.8 idi.
- 584 hastanın 425'ine (%72.8) SRC+HIPEK ve 159'una (%27.2) tek başına SRC uygulanmış.
- **Medyan genel sağkalm HIPEK grubunda 49.8 ve sadece cerrahi grubunda 34.0 ay.**
- 3 yıllık genel sağkalm oranları sırasıyla HIPEK grubunda %60.3 ve sadece cerrahi grubunda %49.5 olarak saptanmış.
- HIPEK ile tam SRC, en iyi sağkalm sonuçlarıyla ilişkilendirildi, medyan genel sağkalm 53.9 ay ve 3 yıllık genel sağkalm oranı %65.9 oldu.
- **Sonuç:** SRC+HIPEK yaklaşımı tam SRC mümkün olduğunda, evre III epitelyal over kanseri için değerli bir tedavi yöntemi olabilir.

Malign Peritoneal Mezotelyomada (MPM) SRC+HİPEK

- MPM agresif bir hastalıktır ve tedavi edilmediği takdirde sağkalım 6–16 ay arasındadır.
- Nadir görülmesi nedeniyle, en iyi tedavi stratejilerini değerlendiren randomize kontrollü çalışma yoktur.
- Sistemik kemoterapi, immünoterapi ve cerrahi rezeksiyon potansiyel tedavi stratejileridir.
- **Sistemik kemoterapide ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, SRC+HİPEK tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir.**
- Son zamanlarda rezekte edilemeyen MPM'yi rezekte edilebilir hastalığa dönüştürmek için bidirectional chemotherapy (çift yönlü kemoterapi) veya basınçlı intraperitoneal aerosol kemoterapisinin (PIPAC) kullanılması da önerilmektedir.

MPM'de SRC+HİPEK

- Avrupa ve ABD'deki 29 merkezden 405 peritoneal mezotelyomalı hasta üzerinde yapılan çalışmada, SRC+HİPEK ile tedavisinden sonra medyan sağkalımın 53 ay ve 5 yıllık genel sağkalım oranının %47 olduğu bildirilmiştir.
- Tek başına kemoterapi (pemetrexed + sisplatin) ile tedavi edilen peritoneal mezotelyomalı hastaların genel sağkalımı zayıftı (yaklaşık 13 ay).
- Yan TD, 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
- **1514 peritoneal mezotelyomalı hasta üzerinde yapılan çalışmada, tedavi edilen hastalarda sağkalım tek başına SRC için 52 ay, SRC+HİPEK için 61 ay ve kemoterapiden sonra 17 ay olarak saptanmış.**
- Verma V, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: National practice patterns, outcomes, and predictors of survival. Annals of Surgical Oncology. 2018



Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyimi

Table 4. Comparison of prognostic factors

	Non-gynecological (n=70)	Gynecological (n=52)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Operation time (min)	474.72±157.76	405.76±141.74	0.011
PCI score	17.63±8.52	14.15±6.85	0.025
	20.00 [10.00-24.00]	12.00 [8.00-19.00]	
CCR score, n(%)			
CCR-0	35 (50.0)	29 (55.8)	
CCR-1	29 (41.4)	22 (42.3)	0.528*
CCR-2	6 (8.6)	1 (1.9)	
Hospital stays (day)	27.32±24.21	19.08±18.92	<0.001
Follow time (month)	14.34±9.50	20.50±16.16	0.059
Pre-op. CEA	122.83±295.17	2.43±3.91	<0.001
Pre-op. CA 19.9	523.60±1842.14	45.15±182.73	0.050
Pre-op. CA 125	95.61±134.75	243.22±396.89	0.210

Table 9. Distributions of CCR scores according to the PCI scores

	CR	PCI (n, %)	>18
Non-gynecological			
CCR-0	18 (87.5)	11 (66.1)	10 (27.6)
CCR-1	2 (12.5)	5 (27.4)	22 (64.1)
CCR-2	-	2 (11.1)	4 (11.1)
Colorectal			
CCR-0	10 (100.0)	8 (64.5)	2 (16.4)
CCR-1	1 (8.3)	4 (100.0)	14 (100.0)
CCR-2	-	1 (7.7)	2 (8.7)
Appendix peritoneal mesothelioma			
CCR-0	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (25.0)
CCR-1	1 (50.0)	-	2 (75.0)
CCR-2	-	-	-
Gastric carcinoma			
CCR-0	2 (100.0)	-	2 (50.0)
CCR-1	-	-	1 (25.0)
CCR-2	-	1 (100.0)	1 (50.0)
Mesothelioma			
CCR-0	1 (100.0)	1 (50.0)	-
CCR-1	-	1 (100.0)	2 (100.0)
CCR-2	-	-	-
Pancreatic carcinoma			
CCR-0	-	-	-
CCR-1	-	-	-
CCR-2	-	-	1 (100.0)
GIIT			
CCR-0	-	1 (100.0)	-
CCR-1	-	-	2 (100.0)
CCR-2	-	-	-
Gynecological			
CCR-0	15 (88.2)	12 (52.2)	2 (16.7)
CCR-1	2 (11.8)	12 (47.6)	9 (71.0)
CCR-2	-	-	1 (8.3)

Total number of patients	Mortality (n)	Overall survival (%)	Overall survival rates (%)			Median survival (months)	95% CI	Log-Rank Chi-Square/df	p
			6 months	1 year	2 years				
Non-gastrointestinal carcinomas									
70	33	52.9	75.1	59.4	41.8	24.026(8.7)	10.93-37.07		
CR-0	20	31.0	66.0	48.0	31.0	20.284(8.2)	10.93-37.07		
CR-1	18	2	55.0	50.0	28.0	21.1	20.824(8.2)	10.93-37.07	11.881(2)
CR-2	32	30	38.0	48.0	38.0	24.026(8.7)	10.93-37.07		0.005
Colorectal carcinoma									
47	23	51.1	79.7	57.6	42.4	24.172(8.8)	18.12-30.02		
CR-0	11	1	60.0	60.0	30.0	30.0	20.79(8.2)	17.80-23.78	17.301(2)
CR-1	20	18	38.0	45.0	35.0	20.824(8.2)	10.93-37.07		0.005
CR-2	16	1	62.5	62.5	31.2	31.2	20.824(8.2)	10.93-37.07	
Rectal Cancer/Rectosigmoid									
7	1	85.7	85.7	85.7	85.7	24.624(8.3)	15.13-34.08		0.002
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		0.002
CR-2	6	1	75.0	66.7	66.7	66.7	24.624(8.3)	15.13-34.08	
Gastric carcinoma									
7	1	85.7	85.7	85.7	85.7	24.624(8.3)	15.13-34.08		0.002
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		0.002
CR-2	6	1	83.3	75.0	75.0	75.0	24.624(8.3)	15.13-34.08	
Malign Mesothelioma									
5	3	40.0	80.0	60.0	40.0	13.006(5.7)	0.12-25.88		
CR-1	1	1	0	100.0	0	0	0		
CR-2	4	2	50.0	50.0	50.0	50.0	13.006(5.7)	0.12-25.88	
Pancreas carcinoma									
1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
GST									
3	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
CR-2	2	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
Gynecological carcinomas									
52	16	69.2	82.1	74.8	60.4	18.421(3.7)	13.81-25.03		
CR-0	36	9	75.0	76.2	69.8	17.791(2.94)	12.04-23.55		
CR-1	4	4	0	50.0	0	0	0		8.68(2)
CR-2	12	3	75.0	100.0	77.8	64.8	19.317(3.5)	14.93-23.74	0.003

Table 12. Distributions of overall survival according to the CCR scores

Total number of patients	Mortality (n)	Overall survival (%)	Overall survival rates (%)			Median survival (months)	95% CI	Log-Rank Chi-Square/df	p
			6 months	1 year	2 years				
Non-gastrointestinal carcinomas									
70	33	52.9	75.1	59.4	41.8	24.026(8.7)	10.93-37.07		
CR-0	20	31.0	66.0	48.0	31.0	20.284(8.2)	10.93-37.07		0.005
CR-1	18	2	55.0	50.0	28.0	21.1	20.824(8.2)	10.93-37.07	
CR-2	32	30	38.0	48.0	38.0	24.026(8.7)	10.93-37.07		
Colorectal carcinoma									
47	23	51.1	79.7	57.6	42.4	24.172(8.8)	18.12-30.02		
CR-0	11	1	60.0	60.0	30.0	30.0	20.79(8.2)	17.80-23.78	17.301(2)
CR-1	20	18	38.0	45.0	35.0	20.824(8.2)	10.93-37.07		0.005
CR-2	16	1	62.5	62.5	31.2	31.2	20.824(8.2)	10.93-37.07	
Ap.Pseudomyxoma									
7	1	85.7	85.7	85.7	85.7	24.624(8.3)	15.13-34.08		0.002
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		0.002
CR-2	6	1	75.0	66.7	66.7	66.7	24.624(8.3)	15.13-34.08	
Gastric carcinoma									
7	1	85.7	85.7	85.7	85.7	24.624(8.3)	15.13-34.08		0.002
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		0.002
CR-2	6	1	83.3	75.0	75.0	75.0	24.624(8.3)	15.13-34.08	
Malign Mesothelioma									
5	3	40.0	80.0	60.0	40.0	13.006(5.7)	0.12-25.88		
CR-1	1	1	0	100.0	0	0	0		
CR-2	4	2	50.0	50.0	50.0	50.0	13.006(5.7)	0.12-25.88	
Pancreas carcinoma									
1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
GST									
3	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
CR-2	2	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
Gynecological carcinomas									
52	16	69.2	82.1	74.8	60.4	18.421(3.7)	13.81-25.03		
CR-0	36	9	75.0	76.2	69.8	17.791(2.94)	12.04-23.55		0.003
CR-1	4	4	0	50.0	0	0	0		8.68(2)
CR-2	12	3	75.0	100.0	77.8	64.8	19.317(3.5)	14.93-23.74	

Table 13. Distributions of overall survival according to the treatment method

Total number of patients	Mortality (n)	Overall survival (%)	Overall survival rates (%)			Median survival (months)	95% CI	Log-Rank Chi-Square/df	p
			6 months	1 year	2 years				
Non-gastrointestinal carcinomas									
70	33	52.9	75.1	59.4	41.8	24.026(8.7)	10.93-37.07		
CR-0	17	8	52.9	58.8	51.5	20.421(8.2)	12.76-27.72		0.002
CR-1	36	18	50.0	57.7	56.0	30.8	19.891(2.74)	14.53-25.25	
CR-2	17	7	58.8	67.6	65.3	46.0	27.706(5.08)	20.02-37.93	
Colorectal carcinoma									
47	23	51.1	79.7	57.6	42.4	24.172(8.8)	18.12-30.02		
CR-0	11	7	63.6	63.6	45.5	17.724(4.6)	8.90-26.46		1.61(2)
CR-1	23	12	47.8	54.6	57.6	29.6	20.541(3.3)	14.00-27.07	
CR-2	13	4	69.2	76.9	76.9	52.5	30.535(8.27)	20.00-40.00	
Ap.Pseudomyxoma									
7	1	85.7	85.7	85.7	85.7	24.624(8.3)	15.13-34.08		0.002
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		0.002
CR-2	6	1	83.3	75.0	75.0	75.0	24.624(8.3)	15.13-34.08	
Gastric carcinoma									
7	1	85.7	85.7	85.7	85.7	24.624(8.3)	15.13-34.08		0.002
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		0.002
CR-2	6	1	83.3	75.0	75.0	75.0	24.624(8.3)	15.13-34.08	
Malign Mesothelioma									
5	3	40.0	80.0	60.0	40.0	13.006(5.7)	0.12-25.88		
CR-1	1	1	0	100.0	0	0	0		
CR-2	4	2	50.0	50.0	50.0	50.0	13.006(5.7)	0.12-25.88	
Pancreas carcinoma									
1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
GST									
3	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
CR-1	1	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
CR-2	2	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
Gynecological carcinomas									
52	16	69.2	82.1	74.8	60.4	18.421(3.7)	13.81-25.03		
CR-0	36	9	75.0	76.2	69.8	17.791(2.94)	12.04-23.55		0.003
CR-1	4	4	0	50.0	0	0	0		8.68(2)
CR-2	12	3	75.0	100.0	77.8	64.8	19.317(3.5)	14.93-23.74	

SONUÇ

- Kolo-rektal karsinomatoziste sitoredüktif cerrahiye HIPEK eklemenin yararı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Tek başına CCR-0 yapılan bir sitoredüksiyon sağlığında en önemli prognostik faktör olarak durmaktadır.
- Gastrik karsinomatoziste SRC+HIPEK uygulaması, PCI düşük hastalarda CCR-0 skoru elde etmek koşulluyla tek başına SRC'ye göre sağkalmı avantajı sağlamaktadır.
- Öte yandan over, apendiks tümörü ve malign peritoneal mezoteliyomaya bağlı karsinomatozislere CCR-0 yapılan bir SRC'ye HIPEK eklemek sağkalmı avantajı sağlamaktadır.