

6. ULUSAL CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ
2022 20-22 Eylül 2022 - Ankara

Mide Adonekanser ve Gastrointestinal Stromal Tümör'de Sito Redüktif Cerrahi (SRC) + Hipertermik İntra Peritoneal Kemoterapi (HİPEK)

Atıl Çakmak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Mide Tümörleri

- Dünya çapında;
 - ❖ Görülme sıklığında en yaygın beşinci.
 - ❖ Ölüm nedeni olarak ikinci sıradadır.
- Küratif cerrahi sonrası bile nüks; % 30-50
- Hastalığın 5 yıllık genel sağkalımı; %25 olarak bildirilmiştir.
 - *Küratif cerrahiye ek olarak alternatif tedavi arayışlarına sevk etmiştir.*

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Peritoneal Metastaz

- ◆ Karın içi diğer organ kanserlerinde en sık **solid organ** metastazı görülürken,
- ◆ Mide kanserinde; **peritoneal metastaz** en sık karşılaşılan metastaz / nüks yeridir.
- ◆ Küratif cerrahi sonrası; %10-46 oranında peritoneal nüks / metastaz olabilmektedir.

Klinik önemi: peritoneal metastazı olan hastaların tedavisi ve prognozu da farklı olmaktadır

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Peritoneal Metastaz

- ◆ Maalesef;
 - ❖ Sistemik kemoterapiye cevabı azaltmakta
 - ❖ Mortaliteyi erkene çekmektedir.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Fizyopatoloji – Peritoneal Hastalık

- ◆ *Intraperitoneal Serbest Kanser Hücreleri'*nden kaynaklanmaktadır.
- ◆ Serbest kanser hücrelerinin ortaya çıkıp hastalık yapmasında;
 - ❖ 2 hipotez mevcut;

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Hipotez - 1

- ◆ Tümör hücrelerinin peritona spontan veya cerrahi diseksiyon sırasında intraoperatif travma sonucu peritona yayılım şeklinde olmaktadır.
- ◆ Serozal tutulum olan tümörlerde
 - ❖ *preoperatif; Peritoneal lavajda %24,*
 - ❖ *ameliyattan hemen sonra yapılanda %58 pozitif sitoloji*

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Hipotez - 2

- ◆ *Tümör Hücresi Tuzağı Hipotezi;*
- ◆ İntraperitoneal Serbest Kanser Hücrelerinin cerrahi travmalı bölgelere implante olup üzeri fibrinle kaplanarak sistemik kemoterapinin etkilerinden kendilerini korumaları,
- ◆ Sonucunda o bölgede nüks etmeleri
- ◆ *Intraperitoneal tedavilerin amacı İntraperitoneal Serbest Kanser Hücrelerini yok etmektir.*

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Mide Kanseri – Tedavi Seçenekleri

- ◆ **Tedavi Alternatifleri;** Evreye göre değişir
 - ❖ Palyatif bakım
 - ❖ Neoadjuvan / adjuvan kemoterapi
 - ❖ Neoadjuvan / adjuvan Radyoterapi
 - ❖ *Cerrahi*
 - ❖ İmmünoterapi
 - ❖ HİPEK?

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

İleri Evre Mide Kanseri - Kemoterapi

Clinical Trial > Jpn J Clin Oncol. 2013 Oct;43(10):972-80. doi: 10.1093/jco/hy114. Epub 2013 Sep 7.

Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106)

Kunitaki Shiroo¹, Nankazu Boku, Yasuhide Yamada, Kensei Yamaguchi, Toshitoko Doi, Masahiro Goto, Junichiro Natsu, Tadamichi Denda, Yasuo Hamamoto, Atsuo Takashima, Haruhiko Fukuda, Atsushi Ohno, Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group

- ❖ Sistemik tedavinin peritoneal metastaza doğrudan etkisinin incelendiği tek Faz III çalışma
- ❖ Kemoterapinin genel sağ kalıma faydası gösterilememiştir.

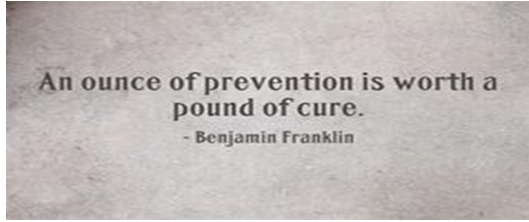
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Cerrahi Tedavi

- ◆ Standart cerrahi ve kemoterapi sonrası:
 - Sitoloji (+) / P0 hastalarda %81, Sitoloji (-) / P0 hastalarda %46 peritoneal hastalık izlenmektedir.
- ◆ Peritoneal metastazlar en sık ölüm nedeni; çıktıktan sonra, cerrahi ve kemoterapi yeterli değil

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Az Tedbir Çok Tedaviden İyidir



An ounce of prevention is worth a pound of cure.
- Benjamin Franklin

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Tanım - SRC +HİPEK

- ◆ **SRC;** İntraabdominal kavitede gözle görülebilir tümör bırakmayacak şekilde tümöral doku, organ ve/veya peritoneal yüzeylerin çıkarılmasıdır.
- ◆ **HİPEK;** yüksek sıcaklıkta intraperitoneal kemoterapi ile makroskopik sitoreduksiyonun mikroskopik sitoreduksiyona tamamlanmasıdır.
- ◆ Amaç; Hipertermi (40-42°C) ile peritoneal kan akımının artırılması, direkt sitotoksite ve tümör mikroçevresine etkisiyle intraperitoneal kemoterapinin etkinliğini artırmaktır
- ◆ Daha düşük doz ilaç, daha az yan etki? ile maksimum tedavi

Peritoneal Metastaz

- ◆ Diğer epitelyal tümörlerdeki başarısı,
- ◆ Peritoneal metastazların intraoperatif (?) olması
- ◆ Sistemik kemoterapik ajanların periton bariyerini yeteri kadar geçememesi;
- ◆ Hem koruma hem de tedavi amaçlı mide kanserinde SRC + HİPEK tedavisinin yolunu açmıştır

Intraperitoneal Kemoterapi Uygulama Şekilleri

- ◆ Hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HİPEK)
- ◆ Normotermik intraoperatif intraperitoneal kemoterapi (NİİK)
- ◆ Erken postoperatif intraperitoneal kemoterapi (EPIK)
- ◆ Neoadjuvan intraperitoneal ve sistemik kemoterapiyi (NİPS) takiben SRC+HİPEK sonrasında EPIK uygulanmaktadır.

Peritoneal Metastaz

- ◆ Sınıflama;
- ◆ P0: implant yok
- ◆ P1: mide komşuluğunda kanser implantları
- ◆ P2: uzak peritonda seyrek metastazlar veya sadece over metastazı
- ◆ P3: uzak peritonda çoklu metastazlar

Peritoneal Karsinomatöz İndeksi (PKİ)

Peritoneal Karsinomatöz İndeksi (PKİ)

Bölge	Yayılım	İnfiltrasyonun Büyüklüğü
0	santral	—
1	sağ üst	—
2	epigastrik	—
3	sol üst	—
4	sol flank	—
5	sol alt	—
6	pelvis	—
7	sağ alt	—
8	sağ flank	—
9	üst Jejunum	LS 0 Tumor yok
10	alt Jejunum	LS 1 < 0,5 cm
11	üst İleum	LS 2 > 5,0 cm
12	alt İleum	LS 3 > 5,0 cm veya daha büyük

Rezeksiyon Tamlik Skoru

CC-0	Rezidüel nodül yok
CC-1	Rezidüel nodül <2,5 mm
CC-2	Rezidüel nodül >2,5 mm ve <2,5 cm
CC-3	Rezidüel nodül >2,5 cm
CC:	Rezeksiyon tamlik skoru

Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial

*Gastrrektomi plus kemoterapiye karşı sadece kemoterapiye tek başına ileri evreli mide kanserinde tek bir tedavi edilemeyen faktör (REGATTA): bir faz 3, randomize kontrollü deneme

- ◆ Faz III çalışması
- ◆ Karaciğer, peritoneal veya uzak nodal metastazlar gibi tedavi edilemeyen bir faktör ortamında gastrektominin sağ kalımı iyileştirip iyileştirmediğini belirlemek için tasarlandı
- ◆ Hastalar tek başına kemoterapiye veya gastrektomiye takiben kemoterapiye (oral S-1 ve IV sisleptin) randomize edildi. Metastazektomi yapılmadı.
- ◆ Kohortun %75'ini temsil eden periton hastalığı en sık tedavi edilemeyen faktördü. Çalışma, gruplar arasında hayatta kalma açısından bir fark olmadığını gösteren ilk ara analize dayalı olarak erken sonlandırıldı.

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Prophylactic Therapy for Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer by Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion With Mitomycin C

SHIGEMASA KOGA, MD, RYUICHI HAMAZOE, MD, MICHIO MAETA, MD, NORIO SHIMIZU, MD, ATSUNOBU MURAKAMI, MD, AND TOSHIO WAKATSUKI, MD

İlk Çalışmalar (1988 – 1990); 2 yıllık sağkalımlar HIPEK ile artmakta

Positive Results of Combined Therapy of Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion for Far-advanced Gastric Cancer

SHIGERU FUJIMOTO, M.D., RAM DHOJ SHRESTHA, M.D., MASASHI KOKUBUN, M.D., KOKURIKI KOBAYASHI, M.D., SCHIZABURO KIUCHI, M.D., CHIYUKI KONNO, M.D., MASAYASU OHTA, M.D., MAKOTO TAKAHASHI, M.D., YUKIO KITSUKAWA, M.D., MASAHKO MIZUTANI, M.D., TOHRU CHIKENJI, M.D., and KATSUJI OKUI, M.D.

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer

Zhongqiao Wu, Ziyu Li, Jiafu Ji

Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China
Correspondence: (Z) Correspondence and design: Z Wu, J Li; (R) Administrative support: Z Wu; (R) Provision of study materials or patients: Z Wu, J Li; (C) Collection and assembly of data: Z Wu; (C) Data analysis and interpretation: Z Wu, Z Li; (A) Manuscript writing: All authors; (A) Final approval of manuscript: All authors.
Correspondence to: Dr. Ziyu Li, Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Cancer Hospital & Institute, No. 52, Fu-Chang Road, Hui-Dian District, Beijing 100142, China. Email: lizyu@pkucc.com

◆ En sık komplikasyonlar;
Cerrahiye bağlı : abse-fistül-anastomoz kaçağı
Kemoterapiye bağlı: Lökopeni,anemi, trombositopeni, Kalp-Karaciğer- renal toksite
Tecrübeli ellerde normal cerrahiden çok farklı değil.
Merkezin tecrübesi katlanmış tek bağımsız faktör
Risk faktörleri; İleri yaş, sigara içimi, komorbid hatalıklar, yüksek PKİ ve düşük rezeksiyon tamlik skoru

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: A Multi-Institutional Study of 159 Patients Treated by Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy

Olivier Clotier, MD, PhD¹, François Noel Giby, MD, PhD², Catherine Arveux, MD, PhD³, Eddy Cotte, MD⁴, Pascal Rousselle⁵, Radosław Marawski, MD, PhD⁶, Jean Marc Boreder, MSc, Gérard Lortintier, MSc, François Queuet, MD⁷, Dominique Elias, MD, PhD⁸ and Association Française de Chirurgie

Rezeksiyon tamlik skoru ve PKİ nin önemi belirten bir çalışma
PKİ >19 hiçbir hasta 6 aydan fazla, PKİ >12 hastalar 3 yıldan fazla yaşamadı

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A single western center experience

S. Scaringi^a, R. Kianmanesh^a, J.M. Sabate^b, E. Facchiano^a, P. Jouet^b, B. Coffin^b, G. Parmentier^c, J.M. Hay^a, Y. Flamant^a, S. Msika^{a,*}

◆ Makroskopik tutulum olmayanlarda daha faydalı
◆ CC0 hastalarda ortalama yaşam 15 ay, CC2 hastalarda 3.9 ay
◆ CC0 veya CC1 olanlarda ≥CC2 ye göre iki kat fazla yaşam süresi mevcut
◆ CC0 mümkünse uygula diyor

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

VOLUME 36 · NUMBER 19 · JULY 1, 2018
ORIGINAL REPORT

Phase III Trial Comparing Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus S-1 Versus Cisplatin Plus S-1 in Patients With Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis: PHOENIX-GC Trial

Hiroaki Ishiguro, Yoshihiro Fujisawa, Dooil Park, Jun-ichi Anai, Atsushi Nakajima, Hiroaki Nakamae, Masahiro Inoue, Haruhiko Inamoto, Yasuhiko Kodera, Yoshihisa Uemoto, Kenji Ariga, Shigeo Kadonaka, Hiroe Mizuo, Hiromasa Yamaguchi, Takahiro Yamaguchi, Tomoyuki Miyaji, and Joji Kitajima

◆ Mide kanseri ve peritoneal metastazlı hastalar, Randomize Faz III çalışma
◆ IP + IV tdv ve IV tdv karşılaştırıldı
◆ Orta dereceli asitli hastalarda dahil edildi
◆ IP/IV'un standart sistemik tedaviye üstünlüğünü göstermek için tasarlandı.
◆ Birincil son nokta ortalama yaşam süresi olarak belirlendi

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

PHOENIX-GC Randomized phase III
183 patients (2:1 randomization)
Chemotherapy alone (SP) versus IP/IV

IP paclitaxel (20 mg/m²) and IV paclitaxel (50 mg/m²) on days 1 and 8 plus S-1 80 mg/m² on days 1-4, 5-week cycle
IV: S-1 80 mg/m² on days 1-21 plus cisplatin 60 mg/m² on day 8, 5-week cycle

OS 15.2 months chemo alone versus 17.7 months IP/IV; p = ns

◆ Medyan yaşam süresi, IP/ IV kolunda 17.7 ay ve standart kemoterapi kolunda 15.2 aydı ve istatistiksel anlamlılığı karşılamadı. Bu nedenle, IP/IV'un üstünlüğünün birincil son noktası karşılanmadı.
◆ 3 yıllık yaşam süresinde IP/ IV kolu %21.9, iv kolu %6.0. **Anlamlı**
◆ Gastrektomi yapılmadı; cerrahinin etkisi?
◆ **Asitli hastaların tedavisi için IP tedavisinin olası bir faydasını gösterdi.** Asitli hastaların yaklaşık %40'ında IP tedavisi ile rezolüsyon sağlanmış ve sitolojisi pozitif olan hastaların yaklaşık %80'i bu tedavi ile negatif dönmüştür.

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI
Ann Surg Oncol (2013) 16:1275–1281
DOI 10.1245/s12452-013-1953-0
ORIGINAL ARTICLE – GASTROINTESTINAL ONCOLOGY
JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY

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

Shao-Jin Yang, MD¹, Chao-Qin Huang, MD², Tao Sun, MD³, Lie-Jun Niu, MD⁴, Guo-Liang Yang, MD⁵, Fu-Lin Cheng, MD⁶, Yun-Feng Zhou, MD, PhD⁷, Bin Xiong, MD, PhD⁸, Youka Yokomura, MD, PhD⁹, and Yan Li, MD, PhD¹⁰

- Faz III, randomize bir çalışma, **Dönüm noktası** ?
- Tek başına SRC ve SRC + HIPEK karşılaştırıldı
- Birincil sonuç; hastalığa bağlı sağ kalm

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI
Yang et al.¹⁰ Randomized phase III
68 patients
CRS versus CRS+HIPEC
Open HIPEC: cisplatin 120 mg and mitomycin 30 mg
Disease-specific survival
6.5 months (CRS alone) versus 11 months (CRS/
HIPEC); p < 0.05
China
Single
center

- SRC/HIPEK, tek başına SRC ile karşılaştırıldığında gelişmiş hastalığa özgü sağkalm ile ilişkilendirilmiştir (11.0'a karşı 6.5 ay, p = 0.05)
- Ciddi advers olayların insidansı gruplar arasında anlamlı derecede farklı değildi (%14,7 - %11,7)
- Alt grup analizinde CC0/1 rezeksiyon, sağ kalm artışı ile ilişkilendirildi.
- Düşük PKI ile daha iyi sonuçlar arasında bir ilişki göstermedi
- Bu deneme, tek başına SRC ile karşılaştırıldığında HIPEK'in faydasını gösteren erken bir örnek olarak hizmet eder**

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI
Journal of Surgical Oncology 2014;110:275–284

Impact of Maximal Cytoreductive Surgery Plus Regional Heated Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) on Outcome of Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin: Results of the GYMSSA Trial

UDO RUDLOFF, MD, PhD¹, RUSSELL C. LANGAN, MD^{2,3}, JOHN E. MULLINAX, MD^{1,3}, JOAL D. BEANE, MD¹, SEETHA. STEINBERG, PhD⁴, JAYANA BRESNEY, MD⁵, CAROL E. WEBB, MD⁶, MELISSA WALKER, MD⁷, MARY ANN TOOMEY, MD⁸, DAVID SCHRUMP, MD⁹, PRAKASH PANDALAI, MD¹⁰, ALEXANDER SIGADINSVIC, MD¹¹, and IZCIK AVITAL, MD^{12,13}

- Randomize, Faz III çalışma
- Sistemik kemoterapi + gastrektomi + metastazektomi ve HIPEK ile tek başına sistemik kemoterapi arasındaki farkı incelemek için.
- peritoneal olmayan metastazı olan hastalara da izin verdiğini belirtmek önemlidir (KC-AC dahil)
- 136 hasta ile planlandı ancak 34 hastaya ulaşılabildi

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI
GYMSSA trial
Rudloff et al.¹³ Randomized phase III
17 patients
Systemic alone versus CRS/
HIPEC (including
gastrectomy)
Closed HIPEC: IP oxaliplatin 400 mg/m² × 30 min
with IV 5-FU 400 mg/m² and leucovorin 20 mg/m² ("Indolence")
Open HIPEC (intravenous 165 mg/m² oxaliplatin 85
mg/m² 5-FU 3200 mg/m² × 48 h)
Overall survival 4.3 months systemic alone versus
11.3 CRS+HIPEC (no statistical comparison
due to small numbers)
Mortality 11%
USA
Single
center

- Denemeye sonuçta 9'u SRC/HIPEK ve 8'i tek başına KT grubundaki 17 hasta dahil edildi.
- Tek başına KT grubundaki 4.3 ay ile karşılaştırıldığında, SRC/HIPEK grubunda sağkalm 11.3 aydı. Sınırlı sayıda hasta, sağlam istatistiksel karşılaştırmayı engelledi.
- CRS/HIPEK grubundaki dokuz hastadan biri 90 gün içinde öldü (%11 ölüm oranı). Genel olarak, hastaların %44'ünün yeniden ameliyat olması gerektiği ve toplam hastanede geçirilen günlerin medyan sayısı 38'di.
- Masum bir işlem olmadığı konusunda ilk uyarı**

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI
Ann Surg Oncol (2010) 13:2336–2377
DOI 10.1245/s12452-010-1036-0
ORIGINAL ARTICLE – GASTROINTESTINAL ONCOLOGY
JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY

Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: A Multi-Institutional Study of 159 Patients Treated by Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy

Olivier Gleason, MD, PhD¹, Françoise Noel-Hille, MD, PhD², Catherine Archon, MD, PhD³, René Corde, MD⁴, Florent Bessière, MD, PhD⁵, Stéphane Mansueti, MD, PhD⁶, Jean-Marc Berruyer, MD⁷, Gérard Lortoloz, MD⁸, François Guenet, MD⁹, Dominique Elias, MD, PhD¹⁰ and Association Française de Chirurgie

- İlk büyük, çok kurumlu çalışmalardan biri
- 1989-2007 arası, Fransa-15 merkez kayıtları
- SRC + HIPEK ± EPİK (ilk 7 gün içinde)

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI
(a) Overall Survival Probability
(b) Peritoneal Carcinoma Recurrence Probability

- Ortalama yaşam süresi; 9.2 ay olduğunu ve 1- 3- 5 yıllık sağkalmın %43, %18 ve %13. Tam sitoreduksiyonu olan hasta alt grubu için %61, %30 ve %23.
- SRC'nin eksiksiz olmasına rağmen PCI > 19 olan kohorttaki hiçbir hastanın 6. ayda hayatta olmadığını ve PCI > 12 olan hastaların hepsinin 3. yılda öldüğünü gösterdiler
- Uzun süreli sağkalm olasılığı için erken bir standart belirledi; **Tam SRC'nin önemini ve düşük hacimli hastalığın yararını açıkça tanımlamada yardımcı oldu**

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Avrupa Çalışmaları

Gastric Cancer (2020) 23:11–22
https://doi.org/10.1007/s12032-019-00978-0

ORIGINAL ARTICLE

Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database

Hate Basl¹, Andreas Brand¹, Pomputtu Pisco², Jörg Palz³, Peter Busch⁴, Cedric Demtröder⁵, Silke Scholz⁶, Hans-Jürgen Schlitt⁷, Marc Rotman⁸, Jürgen Toppal⁹, Udo Sulkowski¹⁰, Faik Uzunoglu¹¹, Michael Höferbusch¹², Rüdiger Hübner¹³, Michael Strohriegl¹⁴, Stefan Becker¹⁵, Ingrid Königstein¹⁶, Alfred Königstein¹⁷, for the Peritoneum Surface Oncology Group and members of the StüDoG/Peritoneum Registry of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV)

Contents lists available at ScienceDirect
European Journal of Surgical Oncology
Journal homepage: www.elsevier.com

Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis
Cristina Ribeiro Caro¹⁸, Israel Manzanedo¹⁹, Fernando Pereira²⁰, Lucia Carmon-Alvarez²¹, Angel Serrano²², Estibaliz Perez-Veja²³

SRC +Gastrektomi +HIPEK

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

a $p=0.002$

patients at risk	PCI ≤6	PCI 7-15	PCI ≥6
0	44	15	6
12	15	5	4
24	5	3	2
36	3	1	1
48	1	1	1
60	1	1	1

b $p=0.19$

patients at risk	CC 0	CC 1-3	CC 1-3
0	83	26	6
12	26	6	4
24	9	2	1
36	2	1	1
48	1	1	1
60	1	1	1

- Ortalama yaşam süresi 13 ay ve 5 yıllık yaşam oranı %6 idi.
- CC-0 rezeksiyonu, PKI ≤6 ve merkezin deneyimi, iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkilendirildi.

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Ann Surg Oncol (2017) 24:3138–3144
DOI 10.1245/s12032-017-0687-4

ORIGINAL ARTICLE – GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma

Brian Badgwell, MD, MS¹, Mariela Blum, MD², Prashant Das, MD³, Jonestyn Estrella, MD⁴, Xiumei Wang, MS⁵, Lina He, MD⁶, Keith Fournier, MD⁷, Richard Royal, MD⁸, Paul Mansfield, MD⁹, and Jaffer Ajani, MD¹⁰

➤ Amerika kaynaklı, Faz II, gastrik kanser/peritoneal metastazlı hastalar
➤ SRC yok, **Laparoskopik HIPEK**
➤ **Komplikasyon düşük**
➤ Tedavi edilen 19 hastadan 7'si (%37) peritoneal hastalık kaybıldı ve 5'i (%26) gastrektomi geçirdi.
➤ Tüm hastaların ortalama sağ kalımı metastatik hastalık tanısından itibaren 30.2 ay ve ilk laparoskopik HIPEK'ten itibaren 20.3 aydı.

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Ann Surg Oncol (2021) 28:258–264
https://doi.org/10.1245/s12032-020-08739-5

ORIGINAL ARTICLE – PERITONEAL SURFACE MALIGNANCY

A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology

Brian Badgwell, MD, MS¹, Sarathko Doma, MD, MS², Mariela Blum Sturley, MD³, Xiumei Wang, MS⁴, Jonestyn Estrella, MD⁵, Sachina Roy-Choudhury, MD, PhD⁶, Prashant Das, MD⁷, Bruce D. Minsky, MD⁸, Elizabeth Laine, MD⁹, Shoung Song, PhD¹⁰, Paul Mansfield, MD¹¹, and Jaffer Ajani, MD¹²

➤ Gastrektomi, küçük hacimli hastaların sitoreduksiyonu ve HIPEK sonuçlarını inceleyen tek kollu bir faz II çalışma
➤ 90 günlük major morbidite insidansı %25 ve mortalite %
➤ Sonuç: HIPEK, **gastrektominin riskini artırmıyor**

➤ **Hasta seçiminin önemli vurgulamaktadır. Hastalar genellikle düşük hacimli PKI'ye sahiptir ve sistematik tedaviye iyi yanıt gösteren hastalardır.**

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis

Flavio Emmanuel Boroni, MD^{1,2}, Guillaume Plasson, MD, PhD³, Valérie Kopyevskan, MD^{4,5}, Evyenne Decullier, PhD⁶, Marc Ricard, MD, PhD⁷, Bernard Meunier, PhD⁸, Jean-Marie Bancelier, MD⁹, Karim Aboukir, MD¹⁰, Frédéric Manfrot, MD, PhD¹¹, François Quérel, MD¹², Sébastien Gauthier, MD, PhD¹³, Simon Michie, MD, PhD¹⁴, Catherine Aronoff, MD, PhD¹⁵, Nicolas Péro, MD, PhD¹⁶, Ronald Weenet, MD¹⁷, Patrick Riet, MD, PhD¹⁸, Johan Dagnière, MD, PhD¹⁹, Jérôme H. Lefevre, MD, PhD²⁰, Thomas Couvreur, MD²¹, Rena Kouroumetis, MD, PhD²², Delphine Vaudoyer, MD²³, Michel Riviere, MD, PhD²⁴, Pierre Meunier, MD²⁵, Guillaume Passot, MD, PhD²⁶, and Olivier Glehen, MD, PhD²⁷ on behalf of the FREGAT and BIG-RENAPE Networks

- 19 Fransız merkezinden prospektif ve retrospektif olarak toplanan verileri içeren (BIG-RENAPE ve FREGAT)
- Tek başına SRC ve SRC + HIPEK uygulanan hastalar karşılaştırıldı
- Sadece CC skoru 0 veya 1 olan hastalar dahil edildi
- CC-0 rezeksiyonlu ve HIPEK'li hastalarda 5 yıllık sağ kalım %24.8, CC-1 rezeksiyonlu hastalarda ise %6.8 idi.
- Çalışma; **tam sitoreduksiyonun önemini vurgulamaktadır**

ANKARA UNIVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Treatment of PERitoneal disease in Stomach Cancer with cytoreductive surgery and hyperthermic intraPERitoneal chemotherapy: PERISCOPE I initial results

R. T. van der Kaaij¹, E. C. E. Wassenaar², W. J. Koemans^{3,4}, K. Sikorska⁵, C. Grootsholten⁶, M. Loz⁷, A. Huitema⁸, J. H. M. Schellens⁹, A. A. E. A. Veenhof¹⁰, K. J. Hartemink¹¹, A. G. J. Aalbers¹², B. van Ramshorst¹³, D. Boerma¹⁴, H. Boor¹⁵ and J. W. van Sandick¹⁶

¹Department of General Oncology, ²Oncology, ³Chemoradiotherapy, ⁴Therapy and ⁵Targeted Therapeutics, ⁶Northwest Cancer

- Intraoperatörel kemoterapi sıvısının uygun dozunu belirlemeyi amaçlayan randomize olmayan bir faz I-II çalışmasıydı
- Birincil amaç, doketaxelin maksimum tolere edilen dozunu (MTD) belirlemekti
- 75 mg/m² dozunda; %8 mortalite, %68 ciddi yan etkiler ortaya çıktı
- 50 mg/m² dozunda tedavi edilen hiçbir hastada ciddi yan etki ortaya çıkmadı
- PERISCOPE II çalışması için bir doz rejiminin belirlenmesinde önemlidir

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Review > Int J Environ Res Public Health. 2022 Jan 7;19(2):681. doi: 10.3390/ijerph19020681.

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Gastric Cancer: A Narrative Review

Marek Mazurek ¹, Małgorzata Szlendak ², Alija Forma ³, Jacek Baj ², Ryszard Maciejewski ², Giandomenico Roviello ³, Luigi Marano ⁶, Franco Roviello ⁶, Karol Polom ⁷, Robert Sitarz ²

- 50 çalışmadan alınan 3946 hastanın verilerinin araştırıldığı
- HIPEC ajanı olarak en sık *sisplatin ve mitomicin C*'nin kullanıldığı
- Genel olarak HIPEC'in sağ kalımı arttırdığı belirtilmiştir

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Güncel Öneriler

IP chemotherapy (NIPEC) regimen.

Drug	Dose	Application	Day
S-1	80 mg/m ² per day	Oral, twice daily	1-14
Paclitaxel	20 mg/m ²	Intraperitoneal	1 & 8
or Docetaxel	30-50 mg/m ²	Intraperitoneal	1 & 8
Paclitaxel	50 mg/m ²	Intravenously	1 & 8

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

Drug	Dose	Duration	Temperature
Mitomycin C	10 mg/L	60 or 120 minutes	43 °C

Suggestion II: Combined Therapy

Drug	Dose	Duration	Temperature
Mitomycin C	5 mg/L	60 or 90 minutes	43 °C
Cisplatin	20-50 mg/L		

Suggestion III: Combined Therapy

Drug	Dose	Duration	Temperature
Cisplatin	32 mg/L	90 minutes	43 °C
Fluorouracil	250 mg/L		

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Asit

- PC'lı mide kanserli hastalarda kontrol edilemeyen asitte laparoskopik HIPEC uygulaması yapılmaktadır
- İlk sonuçlar yüz güldürücüdür

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Özet - Kötü Sonuçlar

- Tam sitoreduksiyon sağlanamaması
- PKİ skoru > 6
- Neoadjuvan kemoterapiye kötü cevap
- İşlemin yapıldığı merkezin deneyimsizliği;
 - bağımsız olarak yaşam süresini ve cerrahi sonrası komplikasyonları belirlemektedir
- Cerrahi öncesi masif asit olması kötü prognostik faktördür

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Kontrendikasyonlar

- Önemli komorbid hastalıklar olması,
- Malnutrisyon,
- Unrezekebl solid organ metastazlarının olması, masif retroperitoneal hastalık veya lenf nodu tutulumu
- Majör pankreas ve safra yolları invazyonu, mezente kökünde masif tutulum, yaygın ince barsak tutulumu,
- Diğer minör kontrendikasyonlar; vücut kitle indeksinin >40 olması, pelvik radyoterapi hikayesi, 4'ten fazla cerrahi geçirmiş olması, neoadjuvan kemoterapi sonrası tümör belirteçlerinde gerileme olmaması

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

İdeal Aday

- Genel bir konsensüs yok
 - iyi performans durumu,
 - PCI skoru <10 (küçük tümör nodülleriyle birlikte), ≤ 6
 - Rezekebl primer kanser, Rezekebl solid organ metastazı (R0-R1 rezeksiyon yapılabilen)
 - Masif asit veya paraaortik lenfadenopatiler yok,
 - Kemoterapiye cevabı iyi ama az sayıda almış olanlar

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Hedefe Yönelik Tedaviler

- Mide kanserinde hedefe yönelik tedavide en çok araştırılan hedef **HER2** (Human epitelyal growth factor 2) olmuştur.
- Bu reseptöre intestinal tip mide kanserinde %20 oranında rastlanılmakta olup tedaviye **transtuzumab** eklenmesinin sağkalımı 13.8 aya çıkardığı bildirilmiştir

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Lancet Oncol. 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1473-0165(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17.

Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial

Frank-Rousseau V, Kato M, Van Cutsem E, Bang CJ, Oh S, Cotelec R, Yasuniro S, Shimada K, Shiochi H, Hirakawa T, Nakatani S, Sugimoto M, Cheq L, Lipatov S, Fan-Yu K, Kim H, David Cunningham T, Phillips K, Yoshino K, Kato M, Jaffer A, Hatakeyama T, Roberto C, Fajana T, David F, Kumar C, Chandra R, Jonsson O, Schwartz T, Anagnostou C, RAINBOW Study Group.

- RAINBOW çalışmasında hastaların %45inde peritoneal metastaz izlenmiş olup
- Tedaviye **VEGF-R2** (vasküler endotelyal growth faktör 2) inhibitörü **Ramucirumab**'ın eklenmesinin 16 aylık sağkalımda %35lik artışa sebep olduğu gösterilmiştir.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Devam Eden Çalışmalar

- Germany (GASTRIPEC: NCT02158988),
- France (GASTRICHIP: NCT01882933),
- The Netherlands (PERISCOPE II: NCT03348150):
- China (HIPEC-01: NCT02356276, N.N.: CT02528110)

Ortak noktaları düşük hacimli hastalığı olan hastalarla yürüyor.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Gastrointestinal Stromal Tümör

- Tüm mezenkimal tümörlerin yaklaşık % 5'i
- Gastrointestinal sistem sarkomlarının en yüksek insidansına ve prevalansına sahiptir
- Metastatik hastalık nadir değildir
- Metastatik hastalığı olan hastaların % 20'sinde periton tutulumu vardır
- Peritoneal sarkomatozun prognozu kötüdür
- Tirozin Kinaz inhibitörleri dönüm noktası

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI

Ann Surg Oncol. 2020 Jun;27(6):1793-1797. doi: 10.1245/s10434-020-08319-7. Epub 2020 Apr 13.

The Chicago Consensus on Peritoneal Surface Malignancies: Management of Desmoplastic Small Round Cell Tumor, Breast, and Gastrointestinal Stromal Tumors

Chicago Consensus Working Group

- Sarkomatoz şüphesi varsa, KIT ve PDGFR mutasyonlarını tanımlamak için girişimsel radyoloji veya laparoskopi yoluyla yapılan bir iğne biyopsisi
- abdominal BT, MRG ve / veya PET-FDG / BT ve toraks BT'si ile tam vücut değerlendirmesi
- imatinib (400-800 mg), sunitinib (50 mg) ve regorafenib (160 mg)
- PDGF D842V mutasyonu veya NF1 veya SDH delesyonu olan hastalar için imatinib endike değildir.
- terapötik ajanlarla yanıt veya stabil hastalığa ulaşılan ve tam bir sitoreduksiyonun öngörüldüğü hastalar sitoreduksiyon ameliyatı için aday
- Intraperitoneal kemoterapinin bu hastalar için sağ kalıma yararı gösterilememiştir.

