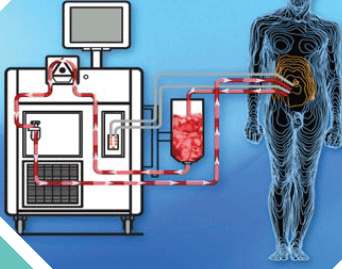




T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri
Genel Müdürlüğü

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
Daire Başkanlığı



HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME RAPORU



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri
Genel M¼d¼rl¼đ¼

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
Daire Başkanlığı

HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu

Ankara
STD 2018.01/00

Mart - 2018

Bu rapor, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı sorumluluğunda yayımlanmıştır. Raporu ifade edilen görüş ve öneriler ile savunulan argümanlar, her zaman için Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün resmi görüşlerini yansıtmayabilir.

T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

ISBN: 978-975-590-672-0

I. ÖNSÖZ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD), sağlık hizmetlerinde kullanılan teknolojilerin çeşitli yönleri ile incelenmesi ve yorumlanması olup sağlık teknolojisi tanımı içinde; ilaçlar, tıbbi cihazlar, tıbbi tedavi yöntemleri, cerrahi teknikler, sağlık hizmeti sistemleri ve benzeri uygulamalar yer almaktadır. Sağlık teknolojisinin değerlendirilmesi öncelikle klinik etkililiği ve hasta güvenliği açısından yapılır; ardından ekonomik analiz ve kurumsal yönler ile sosyal ve etik yönleri de değerlendirilerek bir rapor ile sonuçlandırılır. İlgili tüm tarafların katkı sağladığı ve şeffaf bir süreçte yapılan STD'nin tüm aşamalarında bilimsel kanıtlar esas alınır.

Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında 663 Sayılı Kanun Hükmünde Kararnamenin 12. madde birinci fıkranın (e) bendinde yer alan “Koruyucu, rehabilite edici hizmetler, teşhis ve tedavi metotlarının etkililiği, verimliliği, klinik, etik, sosyal, hukukî, organizasyonel ve ekonomik etkileri konularında değerlendirmeler yapmak veya yaptırmak, kanıta dayalı tıp uygulamaları ve klinik rehberler geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması faaliyetlerinin yürütülmesi” hükmüyle ulusal düzeyde STD görev, yetki ve sorumluluğu Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğüne (SAGEM) verilmişti. Ancak, 6569 sayılı Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Kurulması İle Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılmasına Dair Kanununun 45. maddesi gereğince SAGEM 26.11.2017 tarihinde kapatılarak tüm devam eden işler Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne (SHGM) devredildiğinden dolayı, STD'ye ilişkin iş ve işlemler de SHGM'ye devredilmiştir.

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı, SHGM bünyesinde yer almakta olup Türkiye'de koruyucu, rehabilite edici hizmetler, teşhis ve tedavi metotlarının etkililiği, verimliliği, klinik, etik, sosyal, hukukî, organizasyonel ve ekonomik etkileri konularında değerlendirmeler yapmak veya yaptırmakla görevlidir. STD Daire Başkanlığının sağlık teknolojisi değerlendirme sürecindeki temel politikası, yeni veya göz ardı edilmiş klinik etkili sağlık teknolojilerinin makul ve eşit biçimde sağlık hizmetlerinde kullanıma girmesini teşvik etmek ile klinik etkililiği olmayan sağlık teknolojileri ile etkili olmakla birlikte finansal açıdan sürdürülebilir olmayan sağlık teknolojilerinin kullanımını azaltarak sağlık hizmetlerinde israfı önlemek olarak belirlenmiştir.

“Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi” konulu STD projesi/çalışması bu çerçevede yürütülerek STD Kısa Raporu olarak sonuçlandırılmıştır.

II. YÖNETİCİ ÖZETİ

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK), 1990 yılından bu yana, peritoneal bölge kanserleri tedavisinde kullanılmaktadır. HİPEK, primer kanserin ve diğer viseral organlardaki ve peritoneal yüzeylerdeki kanser ile ilişkili dokuların kesilip alınması işlemi sitoredüktif cerrahi (SR) ile kombine kullanılmaktadır. HİPEK ile kombine SR'de amaç, tüm makroskopik hastalıkların eksize edilmesi ve peritoneal boşlukta kemoterapik ajan tedavileri ile hastanın yaşam süresinin geliştirilmesidir.

HİPEK tedavisi, 2012 yılından bu yana Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından Sağlık Bakanlığına bağlı üçüncü basamak sağlık hizmetleri sunucularınca 'Ek-2B Hizmet Başına Ödeme' kapsamındadır. Tedavi sırasında kullanılan kemoterapi ilaçları (örn. sisplatin, mitomisin, paklitaksel, sisplatin+doksurobisin, sisplatin+mitomisin vb.) ayrıca faturalandırılabilir.

Bu çalışmanın amacı, Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) yöntemini kullanarak HİPEK tedavisinin aşağıdaki başlıklar altında incelenmesi, değerlendirilmesi ve kısa raporlama olarak raporlanması şeklinde belirlenmiştir. Değerlendirme, European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) değerlendirme unsuru başlıklara göre uygun olarak yapılmıştır.

Literatür Taraması 1 Ocak 2007 - 30 Haziran 2017 tarih aralığında, Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dizini, Google Scholar veri kütüphanelerinde belirlenen anahtar kelimeler ile yapılmıştır. Sistematik taramalarda toplam 8.229 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmaların özetleri PICO kriterleri ile değerlendirilmiştir. Taslak rapor yayınlanmasından sonra uzmanlardan gelen görüşler ile toplam 102 çalışma nihai raporda incelenmiştir.

HİPEK tedavisi hakkında henüz tam bir uzlaşıya varılmış tedavi rehberleri olmayıp, HİPEK tedavisi hakkında standardizasyon henüz sağlanamamıştır. Tedavi Türkiye dahil bazı ülkelerde geri ödeme kapsamında olmakla birlikte halen teknoloji değerlendirme süreci devam etmektedir.

Kolon, gastrik kanserlere bağlı ve primer peritoneal karsinomatözde SR ile HİPEK tedavisinin klinik etkililiğinin değerlendirilmesinde yapılan sınırlı sayıda randomize klinik çalışmalar, bu müdahalenin doğru hasta seçimi ile genel sağ kalımı, birinci,

ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci yılda sağ kalım oranlarını, hastaliksız sağ kalımı ve nüks oranlarını iyileştirdiğini ortaya koymaktadır. Over kanserlerinin tedavisinde ise sınırlı sayıda çalışma vardır. Gastik ve kolon kanserlerinin tedavisinde HİPEK kullanımına göre yayınlardan yola çıkarak over kanserlerinin tedavisinde de benzer sonuçların olabileceği yorumunda bulunulamayacağı için özellikle over kanserlerine odaklı iyi tasarlanmış, çok merkezli, prospektif, randomize klinik çalışmalar yapılması gerektiği anlaşılmaktadır.

Literatür taraması sonucunda elde edilen çalışmalardan ortaya çıkan önemli bir sonuç, iki farklı ülkede (ABD ve İtalya) teşhisle ilgili ödeme gruplarına (TİG) göre ödeme yapılması durumunda geri ödeme yapılan rakamın gerçek maliyetleri karşılamaması ve hastaneye finansal açıdan önemli bir yük getirmesidir. Maliyet-etkililik açısından yapılan çalışmalardan birinde hastalığın ciddiyeti göz önüne alındığında maliyet etkili bir seçenek olduğu, diğerinde ise maliyet-etkililik oranının geri ödeme eşliğinin üzerinde kalması nedeniyle maliyet etkili bir seçenek olmadığı ifade edilmiştir.

Türkiye`de yapılmış bir maliyet etkililik analizi olmamakla birlikte, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden gelen veriler ışığında değerlendirme yapıldığında HİPEK uygulamasının yaygınlaşmaya başladığı gözlenmiştir. Yaygınlaşmakla beraber maliyet verileri oluşmaktadır. Mevcut veriler ışığında Sağlık Bakanlığı`nın kritik hastaların sağlık durumlarının iyileşebilmesi için politik anlamda aldığı geri ödeme bedelinin altında hizmet verme yaklaşımını benimsediği gözlenmiştir. Oluşan veriler ışığında ileri de maliyet-etkililik analizleri yapılmasında fayda vardır.

Peritoneal karsinomatözde SR ile birlikte HİPEK tedavisinde yapılan sistematik literatür analizinde, organizasyonel yönden ele alınan konular incelendiğinde temel konuların öğrenme eğrisi, tedaviyi veren ekiplerin güvenliği ve iş tanımları olduğu ortaya konulmaktadır. Yapılan çalışmalar, tedavide öğrenme eğrisinin önemini ortaya koymuş ve belirli sayıda işlemlerden sonra mortalite ve morbidite oranlarının iyileştiği belirtilmiştir.

Özetle, peritoneal karsinomatözde SR ile birlikte HİPEK tedavisinin klinik etkililiğini inceleyen çalışmaların analizi, müdahalenin doğru hasta seçimi ve doğru uygulama ile hem genel sağ kalım hem de yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

III. HASTA VE HASTA YAKINI ÖZETİ

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD), sağlık hizmetlerinde kullanılan teknolojilerin (ilaçlar, tıbbi cihazlar, tıbbi tedavi yöntemleri, cerrahi teknikler, sağlık hizmeti sistemleri ve benzeri uygulamalar) çeşitli yönleri ile incelenmesi ve yorumlanmasıdır. Sağlık teknolojisinin değerlendirilmesi öncelikle klinik etkililiği ve hasta güvenliği açısından yapılır; ardından ekonomik analiz ve kurumsal yönler ile sosyal ve etik yönleri de değerlendirilerek bir rapor ile sonuçlandırılır. İlgili tüm tarafların katkı sağladığı ve şeffaf bir süreçte yapılan STD'nin tüm aşamalarında bilimsel kanıtlar esas alınır.

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK), 1990 yılından bu yana, karın içi kanserleri tedavisinde kullanılmaktadır. HİPEK, birincil kanserin ve diğer iç organlardaki ve iç organları kaplayan bir zar olan periton denilen yüzeylerdeki kanser ile ilişkili dokuların kesilip alınması işlemi sitoreduktif cerrahi (SR) ile birlikte kullanılmaktadır. HİPEK ile birlikte SR'de amaç, tüm gözle görülebilir hastalıkların çıkarılması ve karın içi boşlukta kemoterapik ajan tedavileri ile hastanın yaşam süresinin geliştirilmesidir.

HİPEK tedavisi, 2012 yılından bu yana Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından Sağlık Bakanlığına bağlı üçüncü basamak hastanelerde 'Ek-2B Hizmet Başına Ödeme' kapsamındadır. Tedavi sırasında kullanılan kemoterapi ilaçları (örn. sisplatin, mitomisin, paklitaksel, sisplatin+doksurobisin, sisplatin+mitomisin vb.) ayrıca faturalandırılabilir. Tedavi sırasında kullanılan kemoterapi ilaçları (örn. sisplatin, mitomisin, paklitaksel, sisplatin+doksurobisin, sisplatin+mitomisin vb.) ayrıca faturalandırılabilir.

Bu çalışmanın amacı, Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) yöntemini kullanarak HİPEK tedavisinin aşağıdaki başlıklar altında incelenmesi, değerlendirilmesi ve kısa rapor olarak raporlanması şeklinde belirlenmiştir. Değerlendirme, Europan Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) değerlendirme unsuru tablolara göre uygun olarak yapılmıştır.

Literatür Taraması 1 Ocak 2007 - 30 Haziran 2017 tarih aralığında, Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dizini, Google Scholar veri tabanları belirlenen anahtar kelimeler ile yapılmıştır. Sistematik taramalarda toplam 8.229 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmaların özetleri PICO (kapsam) kriterleri ile

değerlendirilmiştir. Taslak rapor yayınlanmasından sonra uzmanlardan gelen görüşler ile toplam 102 çalışma nihai raporda incelenmiştir.

HİPEK tedavisi hakkında henüz tam bir uzlaşya varılmış tedavi rehberleri olmayıp, tedavi konusunda standardizasyon da henüz sağlanamamıştır. Tedavi Türkiye dahil bazı ülkelerde geri ödeme kapsamında olmakla birlikte halen teknoloji değerlendirme süreci devam etmektedir.

Kalın bağırsak ve sindirim sistemi kanserlerine bağlı ve birincil periton karsinomatözde SR ile HİPEK tedavisinin klinik etkililiğinin değerlendirilmesinde yapılan sınırlı sayıda klinik çalışmalar, bu müdahalenin doğru hasta seçimi ile genel sağ kalımı, birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci yılda sağ kalım oranlarını, hastaliksız sağ kalımı ve nüks oranlarını iyileştirdiğini ortaya koymaktadır. Kadın üreme organı olan rahim kanserlerinin tedavisinde ise sınırlı sayıda çalışma vardır. Sindirim sistemi ve kalın bağırsak kanserlerinin tedavisinde HİPEK kullanımına göre yapılan çalışmalardan yola çıkarak rahim kanserinin tedavisinde de benzer sonuçların olabileceği yorumunda bulunulamayacağı için özellikle rahim kanserine odaklı iyi tasarlanmış, çok merkezli, ileriye dönük takibi olan klinik çalışmaların gerektiği anlaşılmaktadır.

Literatür taraması sonucunda elde edilen çalışmalara göre, iki farklı ülkede (ABD ve İtalya) teşhisle ilgili ödeme gruplarına (TİG) göre ödeme yapılması durumunda geri ödeme yapılan rakamın gerçek maliyetleri karşılamamakta ve hastaneye finansal açıdan önemli bir yük getirmektedir. Maliyet-etkililik açısından yapılan çalışmalardan birinde hastalığın ciddiyeti göz önüne alındığında maliyet etkili bir seçenek olduğu, diğerinde ise maliyet-etkililik oranının geri ödeme eşliğinin üzerinde kalması nedeniyle maliyet etkili bir seçenek olmadığı ifade edilmiştir.

Türkiye`de yapılmış bir maliyet etkililik analizi olmamakla birlikte, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden gelen veriler ışığında değerlendirme yapıldığında HİPEK uygulamasının yaygınlaşmaya başladığı gözlenmiştir. Yaygınlaşmakla beraber maliyet verileri oluşmaktadır. Mevcut veriler ışığında Sağlık Bakanlığı`nın kritik hastaların sağlıklarının iyileşebilmesi için politik anlamda aldığı geri ödeme bedelinin altında hizmet verme yaklaşımını benimsediği gözlenmiştir. Oluşan veriler ışığında daha ileri maliyet-etkililik analizleri yapılmasında fayda vardır.

Karın iç organlarını kaplayan peritonu tutan kanserlerde SR ile birlikte HİPEK tedavisine ilişkin yapılan sistematik literatür analizinde organizasyonel yönden ele alınan konular incelendiğinde temel konuların; uygulayıcıların öğrenme eğrisi, tedaviyi veren ekiplerin güvenliği ve iş tanımları olduğu ortaya konmaktadır. Yapılan çalışmalar, tedavide uygulayıcıların öğrenme eğrisinin önemini ortaya koymuş ve belirli sayıda işlemlerden sonra mortalite (ölüm) ve morbidite (hastalık) oranlarının iyileştiği belirtilmiştir.

Özetle, karın içi kanserlerde SR(cerrahi uygulama) ile birlikte HİPEK tedavisinin klinik etkililiğini inceleyen çalışmalar, müdahalenin doğru hasta seçimi ile hem genel sağ kalım (yaşam) hem de yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

IV. SAĞLIK TEKNOLOJİLERİ DEĞERLENDİRME PROJESİ

IV.1. Proje Kapsamı, Metodu ve Hedefi

“Hipertermik Intraperitoneal Kemoterapi (HIPEC)” konulu STD projesinde STD çalışma yöntemleri esas alınarak;

1. Sağlık sorunu ve teknolojinin mevcut kullanımı ve teknolojiye ilişkin açıklama ve teknik özellikleri
2. Klinik etkililik
3. Güvenlik
4. Maliyetler ve ekonomik değerlendirme
5. Organizasyonel yönler

açısından değerlendirilmiştir.

STD projesinin hedefi, hipertermik intraperitoneal kemoterapi tedavisini kapsamlı ve çok yönlü değerlendirmek suretiyle sağlık hizmet sunucularına, geri ödeyicilere, karar verici ve politika yapıcı mercilere bilimsel kanıtlara dayalı destek oluşturmak, bu alandaki bilimsel literatüre katkı sağlamak ve bilimsel birikimi arttırmaktır.

STD Projesi PICOsu

Populasyon/Problem/Hasta Çalışmanın yapıldığı evreni/popülasyonu, sorunu ve hasta grubunu tanımlar.	- Periton metastazı olan veya primer periton kanserli HIPEC tedavisine aday bireylerde
Müdahale/Girişim Çalışmanın yapıldığı popülasyona yönelik çalışma konusu olan girişimi/müdahaleyi tanımlar.	- Sitoredüktif cerrahi sonrası intra operatif veya post operatif hipertermik periton içi kemoterapi uygulaması (Hypertermic Intraperitoneal Chemotherapy – HIPEC)
Mukayese /Karşılaştırma Çalışma konusu olan girişimin/müdahalenin alternatif(ler)ini tanımlar.	- Sadece sitoredüktif cerrahi
Çıktı(lar) Çalışma konusu olan müdahalenin/girişimin alternatiflerine göre değerlendirileceği sonuçları tanımlar.	- Genel Sağ Kalım - Yaşam Kalitesi Etkisi - Güvenlilik Yan Etkiler - Mortalite - Morbidite - Maliyet ve maliyet-etkililik - Organizasyonel gereklilikler

IV.2. Çalışma Takvimi

Çalışma Takvimi

“Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC)” konulu çalışma, Tıbbi ve Cerrahi Müdahaleler için HTA Core Model® değerlendirme unsuru tablolara kullanılmak suretiyle kısa rapor değerlendirme yapılarak sonuçlandırılan bir Sağlık Teknolojisi Değerlendirme çalışması olup süreç 5 Mayıs 2017 tarihinde başlatılmıştır.

Çalışma sürecinde;

- 26 Mayıs 2017 tarihinde yapılan toplantı ile yol haritası, PICO, metodoloji, sistematik tarama için anahtar kelimeler ve tarama veri tabanları belirlenmiş ve sistematik tarama başlamıştır.
- 4 Temmuz 2017 tarihinde ilgili kamu kurumları, klinisyenler, dernekler ve özel sektörün katılımı ile belirlenen yol haritası, PICO, metodoloji, sistematik tarama anahtar kelimeleri ve tarama veri tabanları paydaşlara sunulmuştur.
- 21 Temmuz 2017 tarihinde sistematik tarama sonuçlandırılmış ve rapor yazımı aşamasına geçilmiştir.
- Temmuz-Ekim 2017 tarihleri arasında değerlendirme toplantıları yapılmıştır.
- 27 Ekim 2017 tarihinde taslak rapor sonuçlandırılmış ve askıya çıkarılmıştır.
- 16 Kasım 2017 tarihine kadar askıda kalan rapora kamuoyu görüşleri alınmıştır.
- 25 Aralık 2017 tarihine kadar alınan görüşler değerlendirilmiş ve taslak rapor nihai rapor olarak güncellenmiştir.

IV.3. Katılımcılar, Paydaşlar ve Sorumluluk

Katılımcı Kurumlar

	Kurum	STD Projesindeki Rolü
1	SAGEM/SHGM	Proje sahibi ve yürütücüsü, Editör, Koordinatör, Yazar
2	SHGM	Araştırmacı
3	SGK	Katkıda bulunanlar
4	THSK	Katkıda bulunanlar
5	TKHK	Katkıda bulunanlar
6	TİTCK	Katkıda bulunanlar
7	Üniversiteler	Katkıda bulunanlar
8	Sivil Toplum Kuruluşları	Katkıda bulunanlar
9	Hasta/Hasta Yakınları	Katkıda bulunanlar
10	Firmalar	Katkıda bulunanlar

Paydaşlar

	Kişiler/Kuruluşlar	STD Projesindeki Rolü
1	Kurumlar - Kamu - Özel	Paydaş
2	STK'lar - Meslek Kuruluşları - Dernekler - Vakıflar	Paydaş
3	Firmalar - İlaç - Tıbbi cihaz	Paydaş
4	Hastalar Hasta Yakınları	Paydaş

Sorumluluk

“Hipertermik Intraperitoneal Kemoterapi (HIPEC)” konulu STD projesi ve süreç sonunda yayımlanacak olan STD Raporunun tüm hakları SHGM'ye aittir.

IV.4. Sistematik Tarama

Sistematik literatür taraması belirlenen 2007-2017 tarih aralığında, Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini, Google Scholar veri tabanlarında aşağıdaki anahtar kelimeler ile yapılmıştır,

Hipertermic Intraperitoneal Chemotherapy «and»

- Effectiveness
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini*)
- Safety
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini*)
- Colon Cancers
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini*)
- Ovarian Cancers
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini*)
- Pseudomyxoma Peritonei
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini*)
- Malignant Mesothelioma
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini*)
- Cost-Effectiveness
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini*)
- Health Technology Assessment
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini, Google Scholar*)
- Organization
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini*)
- Turkey
(*Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini, Google Scholar*)

Sistematik tarama sonucunda toplam 8.229 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmaların özetleri üzerinden belirlenen PICO kriterlerine göre değerlendirme yapılmıştır.

Değerlendirme sonucu aşağıda rapor edilmiştir:

- Ulakbim`de toplam 131 özete ulaşılmıştır.
- Embase`de toplam 51 özete ulaşılmıştır.
- Pubmed`de toplam 161 adet özete ulaşılmıştır.
- Cochrane`de anahtar kelimeler ile herhangi bir özet çalışmaya ulaşılamamıştır. Ancak anahtar kelimeler dışında Hipertermic Intraperitoneal Chemotherapy taraması ile 2 özete ulaşıp, bu özetlerin tam metinleri seçilmiştir.
- Türkiye Atif Dizini`nde anahtar kelimeler ile herhangi bir özet çalışmaya ulaşılamamıştır.
- Google Scholar`da toplam 7884 özete ulaşılmıştır.
- Ulakbim, Embase, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini Ve Google Scholar üzerinden ulaşılan toplam 8.229 çalışmanın dublikasyon ve PICO kriterine göre özetler üzerinden yapılan ilk değerlendirme sonucunda toplam 183 tam metin ikinci elemeye alınmıştır.

İkinci eleme tam metinler üzerinden PICO kriterlerinin daha detaylı değerlendirilmesi ile gerçekleşmiştir. Bu değerlendirme sonucunda 183 tam metin içerisinde toplam 101 tam metin çalışmaya esas teşkil edecek makale olarak seçilmiştir.

IV.5. Proje Ekibi

“Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC)” konulu STD çalışmasında, proje ekibi ve görevleri aşağıda yer almaktadır:

- **Proje Yöneticisi:** “Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC)” konulu STD projesinin başlatılması ve süreç sonunda nihai STD raporunun yayımlanması için idari onay vermek temel sorumluluklarıdır.
- **Proje Koordinatörü:** STD projesi ile ilgili tüm organizasyonların yapılması, yazar ile birlikte, yürütülen çalışma sonucunda ortaya çıkan bölüm metinlerinin birleştirilmesi, redaksiyonların yapılması, STD raporuna son halinin verilmesi, STD Raporunun yayımlanması ile kamuoyuna ve ilgili taraflara duyurulması temel sorumluluklarıdır.
- **Yazar:** Proje Koordinatörü ile belirlenen iş bölümü çerçevesinde üstlendikleri kısa rapor çerçevesinde Tıbbi ve Cerrahi Müdahaleler için HTA Core Model®

değerlendirme unsuru tablolarda yer alan sorulara cevap verecek tarzda yazılması için gerekli aktivitelerin planlanması temel sorumluluklarıdır.

IV.5. Proje Yöneticisi, Proje Koordinatörü, Yazar, Katkıda Bulunanlar:

Proje Yöneticisi:

- M. Rifat KÖSE (Genel Müdür, Uzman Doktor)
- Bilgehan KARADAYI (Daire Başkanı, Uzman Doktor)

Proje Koordinatörü:

- Adile ACAR (Araştırmacı /İletişim Uzmanı)

Proje Yazarı:

- Güvenç KOÇKAYA (Bireysel Danışman, Doktor)

Proje Katkıda Bulunanlar

	ADI - SOYADI	KURUMU
1	Prof. Dr. Hüseyin Koray TOPGÜL	Medicak Park Hastanesi
2	Prof. Dr. Selman SÖKMEN	Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp F. Genel Cerrahi ABD
3	Op. Dr. Cihan AĞALAR	Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp F. Genel Cerrahi ABD
4	Doç. Dr. Salih TAŞKIN	A.Ü. Tıp F. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
5	Yrd. Doç. Dr. Gülsembe ERGİN OĞUZHAN	Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü
6	Op. Dr. Bülent AKSEL	Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
7	Uzm. Hem. Fatma Betül YENİLMEZ	Sağlık Ekonomisi ve Politikası Derneği
8	Filiz ÇAVUŞ ŞEN	Sağlık Ekonomisi ve Politikası Derneği
9	Doç.Dr. Sedat BOSTAN	Hasta Hakları Derneği (Hasta Hakları ve Sağlıklı Yaşam Derneği (HAKSAY))
10	Mehmet Ali ÖZER	TOBB Medikal Meclisi
11	Prof. Dr. Ahmet ÖZET	TÜSEB
12	Dr. Ali Kemal ÇAYLAN	TKHK Finansal Analiz Daire Başkanlığı
13	Ali GÜL	TKHK Finansal Analiz Daire Başkanlığı
14	İsmet DEDE	THSK Kanser Daire Başkanlığı
15	Seda KUTLUER	SGK Sağlıkta Kaynak Yönetimi Daire Başkanlığı
16	Uzm. Dr. İnci YANIKOĞLU	SGK Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı
17	Ali Rıza DEMİRBAŞ	Hastane Müdürü, SAGEM/SHGM
18	Aysel ATEŞ	Sağlık Yönetimi Uzmanı, SAGEM/SHGM
19	Elife DİLMAÇ	Sağlık Yönetimi Uzmanı, SAGEM/SHGM
20	Gülcan TECİRLİ	Ekonomist, SAGEM/SHGM
21	İlker L. SABUNCUOĞLU	Doktor, SAGEM/SHGM
22	Mustafa KILIÇ	Sağlık Ekonomisti, SAGEM/SHGM
23	Olgun ŞENER	Kamu Yönetimi Uzmanı, SAGEM/SHGM
24	Sevil AKDENİZ	Çocuk Gelişimcisi, SAGEM/SHGM

IV.6. Çıkar Çatışması Beyanı

“Hipertermik İnterperitoneal Kemoterapi (HIPEC)” konulu STD proje ekibi üyeleri, çalışmanın bilimselliğini olumsuz anlamda etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir tesir altında kalmadan ya da çıkar ilişkisi olmadan çalışmayı yürüttüklerini beyan etmişler ve Ek 2’de yer alan çıkar çatışması bildirim (tarafsızlık beyanı) formunu imzalamışlardır.

V. İÇİNDEKİLER

1. Giriş	23
2. Metodoloji	24
3. Bir Tedavi Yöntemi Olarak Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Kullanımı	27
3.1. Giriş	27
3.2. Değerlendirmeler	27
3.3. Tartışma ve Sonuç	39
3.4. Kaynakça	40
4. Güvenlik	42
4.1. Giriş	42
4.2. Değerlendirmeler	42
4.3. Tartışma ve Sonuç	53
4.4. Kaynakça	54
5. Klinik Etkililik	56
5.1. Giriş	56
5.2. Değerlendirmeler	56
5.3. Tartışma ve Sonuç	77
5.4. Kaynakça	79
6. Maliyetler ve Ekonomik Değerlendirme	83
6.1. Giriş	83
6.2. Değerlendirmeler	83
6.3. Tartışma ve Sonuç	91
6.4. Kaynakça	93
7. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapiye İlişkin Organizasyonel Yönler	94
7.1. Giriş	94
7.2. Değerlendirmeler	94
7.3. Tartışma ve Sonuç	100
7.4. Kaynakça	101
EK 1: Sistematik Literatür Taraması Sonrası Belirlenen ve Çalışmaya Esas Teşkil Eden Makalelerin Listesi	102
EK 2: Çıkar çatışması bildirim (Tarafsızlık beyanı) formu	116

VI. TABLOLAR

Tablo 1: İntraperitoneal Kemoterapide Kullanılan Sitotoksik Ajanlar	31
Tablo 2: SR ile Birlikte HİPEK Kanada Rehberine Göre Önerilen Kemoterapik Ajanlar ve Dozları	32
Tablo 3: SR ile Birlikte HİPEK Kanada Rehberine Göre Hasta Seçim Kriterleri	34
Tablo 4: Kolorektal Kanser Hastalarında SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Karşılaştırılması	36
Tablo 5: ABD Peritoneal Yüzey Malignite Derneğinin Kolorektal Kanser Kaynaklı Peritoneal Karsinomatözde HİPEK Standardı	36
Tablo 6: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde 1-Yıllık Mortalite Nedenleri	46
Tablo 7: Kolorektal Peritoneal Karsinomatöz Tedavisinde SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Faz II Çalışmalarının sonuçları	68
Tablo 8: Gastrik Peritoneal Karsinomatöz Tedavisinde SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Klinik Çalışmalarının Sonuçları	69
Tablo 9: Gastrik Peritoneal Karsinomatöz Tedavisinde SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Klinik Çalışmalarının Sonuçları	71
Tablo 10: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisi Alan Hastaların Yaşam Kalitesi Skorlarının Hastalığı Olmayan Kanser Hastalarının Skorları ile Karşılaştırılması	73
Tablo 11: SR ve HİPEK Tedavisinden Sonra Hastane Ziyaretlerinde Ortalama Fonksiyon Skorları	74
Tablo 12: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Harcamalar ve Geri Ödeme Miktarı (€)	86
Tablo 13: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Ortalama Maliyetlerinin Dağılımı	87
Tablo 14: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Kazanılan Yaşam Yılı ve QALY Başına Maliyet	89
Tablo 15: Türkiye HİPEK Uygulama Dağılımı	90
Tablo 16: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Mortalite ve Morbidite ile Öğrenme Eğrisi İlişkisi	96
Tablo 17: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Kemoterapi İşlemleri	97
Tablo 18: HİPEK Temel Güvenlik Rehberleri	98

VII. ŐEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: HİPEK Sistematik Literatür Taraması Özet Değerlendirmesi Sonuçları	26
Şekil 2: HİPEK Sistematik Literatür Taraması Tam Makale Değerlendirmesi Sonuçları	26
Şekil 3: Peritoneal Karsinomatöz İndeksi Evreleme Sistemi	29
Şekil 4: HİPEK için Kullanılan Özel Ekipmanlar	29
Şekil 5: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Tedavi Algoritması	99
Şekil 6: Peritoneal Karsinomatöz Tedavisinde Klinik Tedavi Algoritması	99

VIII. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AUD	: Avustralya Doları
CC	: Completeness of Cytoereduction
DRG	: Teşhis ile İlişkili Gruplar
ECOG	: Eastern Coopertive Oncology Group
EPIC	: Postoperative Intraoperative Chemotherapy
EUnetHTA	: European Nertwork for Health Technology Assessment
GA	: Güven Aralığı
HİPEK	: Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi
İMEO	: İlave Maliyet Etkililik Oranı
PCI	: Peritoneal Carcinomatosis Index
PICO	: Patient Indicator Comparator Outcome
OR	: Odds Oranı
QALY	: Kaliteye Uyarlanmış Yaşam Yılları
RR	: Rölatif Risk
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SHGM	: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
SR	: Sitoredüktif Cerrahi
STD	: Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
SAGEM*	: Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü
TKHK**	: Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
THSK***	: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

***SAGEM:** “ Bu çalışma SAGEM uhdesinde başlamış ancak 6569 sayılı TUSEB Kanununun 45. Maddesi gereğince SAGEM 26.11.2017 tarihinde kapatılarak tüm devam eden işler SHGM’ye devredildiğinden dolayı “HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ (HIPEC)” STD Raporu SHGM STD Daire Başkanlığı tarafından tamamlanarak yayımlanmıştır.

****TKHK:** “694 Sayılı Olağanüstü Hal Kapsamında Bazı Düzenlemeler Yapılması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile Sağlık Bakanlığı Merkez Teşkilatına dahil edilmiş ve Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü adını almıştır.”

*****THSK:** “694 Sayılı Olağanüstü Hal Kapsamında Bazı Düzenlemeler Yapılması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile Sağlık Bakanlığı Merkez Teşkilatına dahil edilmiş ve Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü adını almıştır.”

1. Giriş

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK), 1990 yılından bu yana, peritoneal bölge kanserleri tedavisinde kullanılmaktadır. Primer kanserin ve diğer viseral organlardaki ve peritoneal yüzeylerdeki kanser ile ilişkili dokuların kesilip alınması işlemi sitoredüktif cerrahi (SR) olarak tanımlanmaktadır. HİPEK ile kombine SR’de amaç, tüm makroskopik hastalıkların eksize edilmesi ve peritoneal boşlukta kemoterapik ajan tedavileri ile hastanın yaşam süresinin geliştirilmesidir. Tedavi, 2012 yılından bu yana Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından Sağlık Bakanlığına bağlı üçüncü basamak sağlık hizmetleri sunucularınca ‘Ek-2B Hizmet Başına Ödeme’ kapsamındadır. Tedavi sırasında kullanılan kemoterapi ilaçları (örn. sisplatin, mitomisin, paklitaksel, sisplatin+doksurobisin, sisplatin+mitomisin vb.) ayrıca faturalandırılabilir.

Bu çalışmanın amacı, Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) yöntemini kullanarak HİPEK tedavisinin aşağıdaki başlıklar altında incelenmesi, değerlendirilmesi ve kısa rapor olarak raporlanması şeklinde belirlenmiştir. Değerlendirme, Europan Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) rehberlerine uygun olarak aşağıdaki başlıklar altında yapılmıştır;

- 1. Sağlık sorunu ve teknolojinin mevcut kullanımı ve teknolojiye ilişkin açıklama ve teknik özellikleri*
- 2. Klinik etkililik*
- 3. Güvenlik*
- 4. Maliyetler ve ekonomik değerlendirme*
- 5. Organizasyonel yönler*

Bu çerçevede ikinci bölümde çalışmanın metodolojisi ele alınmakta, izleyen bölümlerde ise EUnetHTA tarafından yayımlanan Tıbbi ve Cerrahi Müdahaleler için STD Çekirdek Modelinin (EUnetHTA Health Technology Assessment Core Model for Medical and Surgical Interventions) değerlendirme bileşenleri tablolarında yer alan sorular, yapılan sistematik literatür incelemesi bulguları ile cevaplandırılarak teknolojinin (HİPEK) klinik etkililik, güvenlik, maliyet ve organizasyonel yönleri değerlendirilmiş ve raporlanmıştır.

2. Metodoloji

Yukarıda da ifade edildiği üzere, bu çalışma için oluşturulan kısa teknoloji değerlendirme raporu, EUnetHTA çekirdek modelinde önerilen yaklaşım esas alınarak hazırlanmıştır. Raporun hazırlanmasında kullanılacak kaynaklara ulaşmak amacıyla 2017 yılı içerisinde bir sistematik literatür taraması yapılmıştır. Sistematik literatür taraması sadece insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve Türkçe ve İngilizce kaynaklar ile sınırlandırılmıştır.

Literatür Taraması belirlenen 1 Ocak 2007 - 30 Haziran 2017 tarih aralığında, Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini, Google Scholar veri kütüphanelerinde aşağıdaki anahtar kelimeler ile yapılmıştır;

Hipertermic Intraperitoneal Chemotherapy «and»

- Effectiveness
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini)
- Safety
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini)
- Colon Cancers
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini)
- Ovarian Cancers
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini)
- Pseudomyxoma Peritonei
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini)
- Malignant Mesothelioma
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini)
- Cost-Effectiveness
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini)
- Health Technology Assessment
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini, Google Scholar)
- Organization
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini)
- Turkey
(Ulakbim, Embase, Medline, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atif Dizini, Google Scholar)

Sistemik taramalarda toplam 8.229 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmaların özetleri PICO kriterleri ile değerlendirilmiştir.

Değerlendirme sonucu aşağıda rapor edilmiştir:

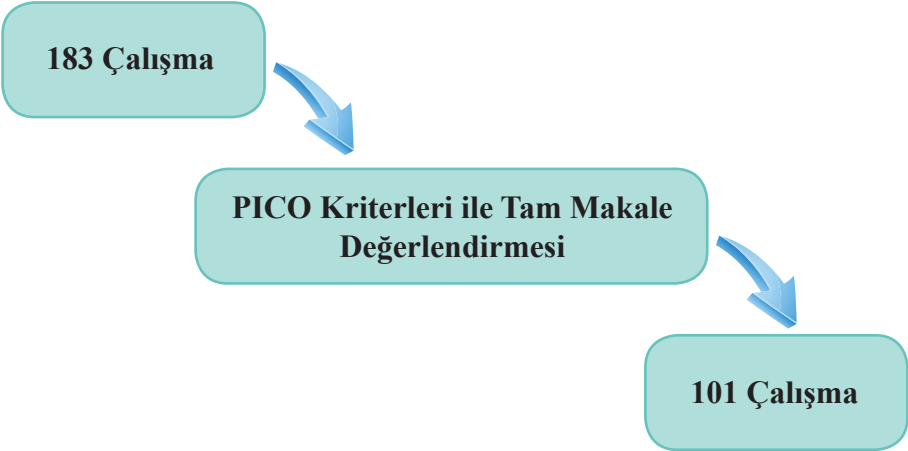
- Ulakbim`de toplam 131 özete ulaşılmıştır.
- Embase`de toplam 51 özete ulaşılmıştır.
- Pubmed`de toplam 161 adet özete ulaşılmıştır.
- Cochrane`de anahtar kelimeler ile herhangi bir özet çalışmaya ulaşılamamıştır, ancak sadece Hipertermic Intraperitoneal Chemotherapy taraması ile 2 protokole ulaşılmıştır, bu protokollerin tam metinleri seçilmiştir.
- Türkiye Atıf Dizini`nde anahtar kelimeler ile herhangi bir özet çalışmaya ulaşılamamıştır.
- Google Scholar`da toplam 7884 özete ulaşılmıştır.
- Ulakbim, Embase, Pubmed, Cochrane, Türkiye Atıf Dızını Ve Google Scholar üzerinden ulaşılan toplam 8.229 çalışmanın dublikasyon ve Patient, Indication, Comparator, Outcome (PICO) kriterlerine göre özetler üzerinden yapılan ilk değerlendirme sonucunda toplam 183 tam metin ikinci elemeye alınmıştır. (Şekil 1).

Şekil 1: HİPEK Sistemantik Literatür Taraması Özet Değerlendirmesi Sonuçları



İkinci eleme tam metinler üzerinden PICO kriterlerinin daha detaylı değerlendirilmesi ile gerçekleşmiştir. Bu değerlendirme sonucunda 183 tam metin içerisinde toplam 101 tam metin çalışmaya esas teşkil edecek makale olarak seçilmiştir (Şekil 2) (EK 1).

Şekil 2: HİPEK Sistemantik Literatür Taraması Tam Makale Değerlendirmesi Sonuçları



Nihai olarak elde edilen 101 çalışmaya ek olarak taslak raporun askıya çıkması sonrasında uzmanlar tarafından önerilen çalışmalardan 1 çalışma nihai rapor hazırlanma sürecinde dahil edilmiştir. Toplam 102 çalışma HTA Çekirdek Model’de belirlenen sorular çerçevesinde değerlendirilerek aşağıdaki bölümlerde raporlanmıştır.

3. Bir Tedavi Yöntemi Olarak Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Kullanımı

3.1. Giriş

Bu bölümde, sistematik literatür taraması sonucunda elde edilen bulgular çerçevesinde HİPEK'in kullanımına ilişkin bilgiler sunulacaktır. Bölüm içerisinde daha önce açıklanan metodolojik yaklaşım çerçevesinde STD Çekirdek Modelinde 'Sağlık Sorunu ve Teknolojinin Mevcut Kullanımı' başlıklı birinci bölümündeki soruların yanıtları verilmiştir.

3.2. Değerlendirmeler

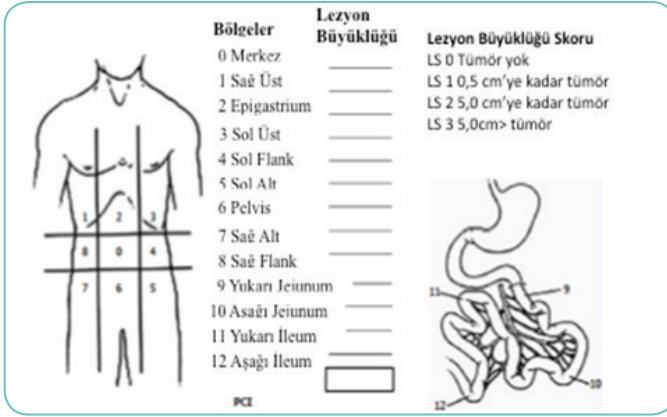
SR ile birlikte HİPEK tedavisi, peritoneal yüzey malignitelerinin tedavisi için 1990'ların başından itibaren geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu malignite, peritoneumdan kaynaklanan (malin peritoneal mezotelyoma gibi) primer hastalık olabildiği gibi gastrik kanser, kolorektal kanser, over kanseri, apendisyal kanser, psödomiksoma peritonei gibi primer kanserlerin ilerlemesi ile de oluşabilir [1]. Peritoneal karsinomatözde genel sağ kalım oranı düşük, prognoz kötü olup alternatif tedavi yöntemi sadece SR uygulaması ya da kemoterapidir. Bu çalışmada primer ya da herhangi bir kanser türü nedeniyle gelişen peritoneal karsinomatöz tedavisinde SR ile kombine HİPEK tedavisinin değerlendirilmesi yapılmaktadır.

SR ile kombine HİPEK tedavisinde tedavinin kullanım sıklığı ya da tedaviyi kullanan hasta sayısı, altında yatan malignitenin ilerlemesi ve peritoneal karsinomatöze neden olması ile orantılıdır. Bu nedenle hasta sayısı, alta yatan kanser türünün görülme sıklığı ile orantılıdır. Gastrik kanser dünyada akciğer kanserinden sonra en sık ölüme neden olan ikinci kanser türü olup prognozu kötü kanser türlerinden biridir. [2, 3]. Kolorektal kanser ise dünyada en sık görülen üçüncü kanser türü olup 2012 yılında 1,4 milyon yeni vaka teşhis edilmiştir. Yapılan öngörülere göre, 2035 yılında beklenen insidans 2,4 milyondur. Kolorektal kanser teşhisi konan hastalarının %15'inin teşhis sırasında peritoneal karsinomatözü olup bu hastalarda sadece 6 aylık bir sağ kalım süresi sağlanabildiği belirtilmektedir [4]. Buna ilave olarak, primer kolorektal kanser teşhisi konulan hastaların %30'unda ve nüks eden hastaların %44'ünün peritoneal karsinomatöz geliştirdiği belirtilmektedir [5]. Peritoneal karsinomatöz, kolorektal kanser hastalarında ölümlerin ikinci nedenidir [6]. Gastrik kanser hastaları arasında %15-50'si ilk teşhiste çeşitli derecelerde peritoneal karsinomatöz geliştirirken bu oran

ameliyat sonrası nüksde %35-50 civarında gelişmektedir. Evre IIB'nin üzerindeki tüm epitelyal over kanserleri hastalık progresyonunun doğal bir gelişimi olarak peritoneal karsinomatöz geliştirmektedir. Peritoneal karsinomatözde, 1989 yılından önce hastalıkla ilgili medyan sağ kalım 9 ay olup günümüzde hasta ve hastalık özelliklerine bağlı olarak yapılan cerrahi müdahalelerle hastaların %25-85'inde uzun dönemli sağ kalım mümkün olmaktadır [1].

Son otuz yılda, tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tedavi teknolojilerindeki gelişme ile birlikte peritoneal karsinomatözler ile ilgili bilinenlerde de önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Bu gelişmeler ışığında peritoneal karsinomatözler artık geniş yayımlı metastazlar olarak algılanmak yerine bölgesel hastalıklar olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Hastalığın algılanmasındaki bu değişim ile de birlikte hedefe yönelik tedaviler geliştirilmeye başlanmış olup SR ile kombine HİPEK bunlardan birisidir. Bu tedavi yöntemi ile, görülebilen büyük tümörlerin cerrahi müdahale ile alınması ve mikro-metastazlar ile görünmeyen serbest tümör hücrelerinin eradike edilmesi mümkün olabilmektedir [7]. Cerrahi müdahale, abdominal kavite ve iç organlarda bazı mikroskobik rezidüel hastalığın kalmasına neden olabilmekte ve bu durumlarda ameliyat sonrası sistemik kemoterapi, ilaçların bu noktalara penetrasyonunun zayıf olması nedeniyle etkili olamamaktadır. Bu durumlar için geliştirilen HİPEK ile %5 dekstroz ya da salin ile dilue edilen sitotoksik ilaçlar abdominal kaviteye enjekte edilmekte ve 30-90 dakika süresince 42-42,5°C'de ısıtılmaktadır. Açık teknik ile yapıldığında sitotoksik ilaçların ve abdominal kavite ve organlar arasında homojen yayılımını sağlamak için cerrah, işlem sırasında iç organları manipüle edebilmektedir [8].

SR ile birlikte HİPEK tedavisine uygun hasta seçiminde Sugarbaker tarafından geliştirilen Peritoneal Karsinomatöz İndeksi (PCI) kullanılmaktadır. Buna göre, karın 13 bölgeye ayrılmakta olup her bir bölgenin toplam skoru PCI'yi oluşturmaktadır (Şekil 3) [9, 10]. PCI skoru, tedavi için uygun skorun seçiminde önemli kriterlerden biri olup aşağıda klinik etkililik bölümünde de görüleceği üzere bu skorun ≤ 20 olması durumunda sağ kalım ve morbidite göstergelerinde daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir.



Şekil 3: Peritoneal Karsinomatoz İndeksi Evreleme Sistemi [9]

SR ile birlikte HİPEK tedavisinde hem tedavinin başarısı hem de advers olaylar ve sağ kalımı değerlendirmede önemli bir gösterge de SR'nin büyüklüğüdür. Sugarbaker [10] tarafından geliştirilen ve SR'nin tamlık derecesini (Completeness of Cytoreduction-CC) gösteren sınıflama, genel sağ kalımın da en önemli belirleyicilerinden biridir. Buna göre, CC-0 skoru SR'den sonra rezidüel peritoneal hastalık kalmadığını; CC-1, <2,5 mm rezidüel hastalığı; CC-2, 2,5 mm ile 2,5 cm arası rezidüel tümörü ve CC-3 >2,5 cm rezidüel tümörü ya da rezekte edilemeyen tümör nodüllerini göstermektedir. SR ile birlikte HİPEK tedavisinde kullanılan özel ekipmanlar aşağıdaki şekilde sunulmaktadır.



1: HİPEK için kullanılan cihaz

2: HİPEK'de kullanılan ilaçlar

Şekil 4: HİPEK için Kullanılan Özel Ekipmanlar

HİPEK, ameliyathanede, tam sitoredüktif cerrahi (CC-0/CC-1) sonrasında uygulanır ve açık ya da kapalı teknikle yapılabilir. Açık yöntemde koliseyum tekniği uygulanmakta ve karın duvarına dört vakumlu diren yerleştirilmektedir. Karın sıvılarının sızması ve buharlaşmasını engellemek için yara, plastik bir örtü ile kısmen kapatılmaktadır. HİPEK uygulaması sırasında cerrahın karın ve pelvise erişimini sağlamak için örtüde bir kesik atılır. Plastik örtünün altına, ayrıca, kemoterapi buharları ve küçük damlacıkları tahliye etmek için bir duman tahliye aracı yerleştirilir. Perfüzyon esnasındaki 30-90 dakika boyunca cerrah manuel olarak müdahalede bulunmakta ve böylece karın içinde daha iyi ve direkt manipülasyon söz konusu olabilmektedir. Ancak bu yolla hem çevresel kontaminasyon olasılığı hem de cerrahın kemoterapik ajanlardan etkilenme olasılığı artmaktadır. HİPEK'in kapalı teknikte uygulanmasında ise sitoredüksiyon tamamlandıktan sonra, içeri akış sağlayan bir veya iki ve dışarı akış sağlayan iki kateter yerleştirilmektedir. Isı sondaları uygun olarak yerleştirildikten sonra derinin geçici olarak kapatılmasından sonra karın kavitesi daha önceden ısıtılan solüsyon ile kaplanır. Perfusat birikmesi daha sonra morbiditeye neden olabildiğinden karın kavitesi dışarıdan manuel olarak uyarılır. Perfüzyonun tamamlanmasından sonra perfusat boşaltılır ve artık kemoterapiyi çıkarmak için salin ile doldurulur. Bu yöntem cerrahlar için güvenlik sağlamakla birlikte abdominal kaviteye doğrudan müdahale yapılamadığı için ısı ve kemoterapi dağılımında homojenite sağlanamayabilmektedir [12]. Kanada HİPEK İşbirliği Grubu rehberlerine göre her iki teknik de güvenlidir. Ancak hangi teknik kullanılırsa kullanılsın süre ve perfüzyon derecesi değiştirilmemelidir [1]. Hipertermi ile kemoterapinin birlikte 42°C'de kullanımı ile sinerjistik bir etki ortaya çıkmaktadır [7].

HİPEK'de kullanılan kemoterapik rejimler, standart bir yaklaşım olmaksızın uygulamanın yapıldığı merkezlere göre farklılaşmaktadır. Bunlar arasında mitomisin, sisplatin, karboplatin, oksaliptin, dosetaksel, paklitaksel ve fluorourasil sayılabilir (7). Aşağıdaki tabloda intraperitoneal kemoterapide kullanılabilen kemoterapik ajanlar gösterilmektedir.

Tablo 1: İntraperitoneal Kemoterapide Kullanılan Sitotoksik Ajanlar [13]

İlaç	Sınıf	Seyreltici	Isı Enerjisi	Oda Sıcaklığında Stabilité
Doksorubisin	Antrasiklin antibiyotik	%1,5 dekstroz diyaliz solüsyonu	Evet	7 gün
Melfalan	Alkilatör	%0,9 sodyum klorid	Evet	2 saat
Mitomisin C	Antibiyotik	%1,5 dekstroz diyaliz solüsyonu	Evet	Perfusatta 1 saat
Sisplatin	Alkilatör	%0,9 sodyum klorid	Evet	20 saat
Gemsitabin	Primidin antagonist	%0,9 sodyum klorid	Evet	Stabil
Mitoksantron	Antibiyotik	%0,9 sodyum klorid	Evet	Dilue olmadan 7 gün
Oksaliptin	Alkilatör	%5 dekstroz	Evet	6 saat
Paklitaksel	Antimitorik	%1,5 dekstroz diyaliz solüsyonu	Hayır	27 saat
Etoposit	Topoizomerez İnhibitör	%5 dekstroz	Evet	24-96 saat

Kanada HİPEK İşbirliği Grubuna göre [1] en çok kullanılan kemoterapik ajanlar oksaliptin ve mitomisin C'dir. Oksaliptin için klinik rehberde önerilen doz 43°C'de 30 dakika boyunca perfuze edilen 460 mg/m²'dir. Oksaliptinin etkililiğini artırmak için bir anesteziist tarafından sistemik 5-fluorourasil ve lökovorin uygulanabilir. 5-fluorourasil, HİPEK'den 30-60 dakika önce intravenöz olarak 30 dakika boyunca 400-450 mg/m² dozunda uygulanmalıdır. Lökovorin ise 5-fluorourasil'den önce intravenöz olarak 10 dakika süresince 20mg/m² dozunda verilmelidir. Mitomisin C, Amerikan rehberlerine göre 40 mg dozunda iki şırınga ile verilmelidir. HİPEK için mitomisin kullanıldığında izleyen sistemik kemoterapiye gerek bulunmamaktadır. Tablo 2'de Kanada rehberlerine göre önerilen ajanlar ve dozlar sunulmaktadır [1].

Tablo 2: SR ile Birlikte HİPEK Kanada Rehberine Göre Önerilen Kemoterapik Ajanlar ve Dozları [1]

İlaç	Doz	Süre (Dakika)	Karın İçi Isı (°C)	Eşlik Eden İntravenöz Tedavi
Oksaliplatin	300 mg/m ² 400 mg (sabit doz) 460 mg/m ²	30 60 30	40-43 40-43 40-43	Oksaliplatinden 30-60 dk önce verilen 5-F (400-450 mg/m ²) artı lökovorin (20mg/m ²)
Mitomisin C	10-30 mg/m ² 30-40 mg (sabit doz) 1mg/kg (max 70mg)	60-90 60-90 60-90	40-43 40-43 40-43	Yok Yok Yok

HİPEK'in standart tedavi yöntemi olarak kullanımı konusunda halen akademik olarak bazı çekinceler bulunmaktadır. Braaam ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada peritoneal metastazı olan kolorektal kanseri hastalarının tedavisinde SR ile kombine HİPEK tedavisi hakkında hekimlerin görüşlerini ortaya koymak amaçlanmıştır [14]. Çalışmada Hollanda'lı 459 onkolojik cerrah ve 363 tıbbi onkoloğa internet aracılığı ile bir anket uygulanmış ve tedavi ile ilgili görüşleri sorulmuştur. Çalışmaya yanıt oranı %23 olmuştur. Çalışmaya cevap verenlerin %65'i SR+HİPEK tedavi yönteminin etkili olduğu konusunda yeterince kanıt olduğunu ve bu tedavi yönteminin etkili bir tedavi yöntemi olduğunu belirtmiştir. Katılanların %29'u yeterli kanıt olmamakla birlikte tedavinin etkili olduğunu, %7'si ise tedavinin muhtemelen etkili olmadığını belirtmiştir [14]. Çalışmada cerrahi hekimlerin %74'ü yeterli kanıt olduğunu belirtirken, tıbbi onkologların %51'i yeterli kanıt olduğunu belirtmiştir. Çalışmaya katılanların %68'i SR+HİPEK tedavisini peritoneal metastazı olan kolorektal kanser tedavisinde standart tedavi olarak nitelendirirken %30'u bu tedaviyi standart tedavi olarak kabul etmemektedir. Yazarlar, Hollanda klinik rehberlerinde önerilmesine karşın kolorektal kanser tedavisinde SR+HİPEK tedavi yönteminin hekimler arasında kabulünün sağlanması için bilgilendirmeye gerek olduğu sonucuna varmıştır [14].

SR ile kombine HİPEK tedavisinde sınırlı sayıda ulusal rehber geliştirme çalışması yapılmıştır. Kolorektal ya da apendisyal neoplazmalar nedeniyle oluşan peritoneal yüzey malignitelerinde SR ile kombine HİPEK tedavisinin kullanımına ilişkin

bir rehber Kanada tıbbi ve cerrahi onkoloji uzmanlarından oluşan bir grup olan Kanada HİPEK İşbirliği Grubu (Canadian HIPEC Collaborative Group) tarafından geliştirilmiştir [1]. Rehberde, SR ile kombine HİPEK tedavisine uygun hastaların özellikleri belirtilmiştir (Tablo 3). Buna göre hastalarda ilave bir önemli eşlik eden hastalık olmamalı ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans statüsü 0 olmalıdır. Özellikle performans statüsü düzeltilebilir hastalarda performans statüsü 1 olan hastalar da tedaviye kabul edilebilir. Rehberde göre fizyolojik yaş mutlaka göz önüne alınmalı ve 65 yaşın altındaki hastalar tedavi için uygun adaylar olarak değerlendirilmelidir. Bu yaşın üzerindeki hastalar arasında ise sadece eşlik eden hastalığı olmayan, peritoneal karsinomatöz indeksi düşük ve düşük dereceli tümörü olan hastalar tedaviye alınmalıdır. Beden kitle indeksi de göz önüne alınmalı ve 35'in üzerindeki beden kitle indeksi kontraendikasyon olarak kabul edilmelidir.

Tablo 3: SR ile Birlikte HİPEK Kanada Rehberine Göre Hasta Seçim Kriterleri [1]

Kriter	Kolorektal	Apendisyal
ECOG Performans Statüsü	0 Evet (A) 1 Hayır (C) ^a 2 Hayır (A)	Evet (A) Evet (B) Hayır (C) ^a
Hasta Yaşı	≤ 65 Evet (A) 66-74 Hayır (C) ^a ≥ 75 Hayır (B) ^a	Evet (A) Hayır (C) ^a Hayır (B) ^a
Beden Kitle İndeksi	≤35 Evet (A) ≥40 Hayır (B) ^a	Evet (A) Hayır (B) ^a
Histolojik Derece ^b	Klasik I veya II Evet (A) Klasik III Hayır (B) ^a DPAM/LAMN/PMCA-I Evet (A) Klasik III veya PMCA Hayır (B) ^a	Evet (A) Evet (A) Hayır (B) ^a
Primer Tümörden Peritoneal Karsinomatoze Geçen Süre	Herhangi ≥6 ay Evet (A) Eş zamanlı ya da <6 ay Hayır (C) ^a	Evet (A)
Ekstraperitoneal Hastalık Var ^c	Hayır (A)	Hayır (A)
Peritoneal Karsinomatoz İndeksi	Herhangi ≤20 Evet (A) >20 Evet (B)	Evet (B)
Tam SR İçin Beklenen Skor	0 Evet (A) 1 Hayır (B) 2 Hayır (A) 3 Hayır (A)	Evet (A) Evet (A) Hayır (C) ^c Hayır (A)

^a 3 rezekte edilebilir karaciğer metastazına kadar düşünülebilir.

^b Klasik, adenokarsinoma I-III derecelerine işaret etmektedir.

^c Genel olarak göreceli bir kontraendikasyondur, hasta ve hastalık faktörlerine göre düşünülebilir. Hastanın uzman bir merkeze yönlendirilmesi önerilir.

Uzmanların uzlaşma dereceleri: (A)= >%70 uzlaşa, (B)= %50-70 uzlaşa, (C)=<%50 uzlaşa, (D)= Uygun Değil

Kanada HİPEK İşbirliği Grubu tarafından geliştirilen rehberde göre SR ile kombine HİPEK tedavisine uygun hastalarda aranması gereken hastalığa ilişkin özellikler primer tümöre (tümörün orijini), tümörün histolojisine (ve tümör biyolojisine) ve hastalığın boyutuna göre farklılık göstermektedir. Histoloji, uygun olduğu durumlarda biyopsi ile belirlenmeli ve hastalığın boyutu ameliyat öncesinde laparoskopi ya da bazı durumlarda laparotomi ile belirlenmelidir. Hastalığın boyutu tanımlanırken peritoneal kanser indeksi kullanılmalıdır. Tedavi, histolojik olarak kanıtlanmış ilave hastalık durumunda, üç karaciğer metastazından (Q28, Q32, Q35; LOC A) ve N3 lenf nodları ile bilinmeyen primer tümör olması durumlarında kontraendikedir. Hastalık değerlendirilirken aşağıdaki test ve işlemler yapılmalıdır [1]:

- Hastanın ayrıntılı özgeçmiş ve fiziksel muayene
- Uygun kan testleri (musinöz olmayan hastalıkta karsinoembryonik antijen)
- Total kolonoskopi
- Göğüs, karın ve pelvis BT görüntülemesi
- PET görüntüleme (musinöz olmayan vakalarda)
- Tanının teyit edilmesi (patolojik rapor, doku biyopsisi ya da görüntüleme ile)
- Gerekli görülmesi durumunda laparoskopi gibi diğer tetkikler

Bir başka rehber çalışması ise Amerikan Peritoneal Yüzey maligniteleri Derneği tarafından yapılmıştır [15]. Yapılan analizlerde kolorektal kanserde HİPEK tedavisinin uygulamasında merkezler arasında çok büyük farklılıklar olduğu gözlenmiş (Tablo 4) ve tedaviyi uygulayanlar arasında bir uzlaşma sağlamak amacıyla ABD’de HİPEK tedavisi uygulayan tüm kanser merkezlerine bir form gönderilerek 1) yöntem, 2) ısı derecesi, 3) perfüzyon hacmi, 4) ilaç, 5) doz, 6) ilaç kullanımının zamanlaması, 7) toplam perfüzyon zamanı ile ilgili sorular sorulmuştur. Çalışmayı cevaplama oranı %69 olmuş, derneğe üye olanların ve cevap verenlerin %95’i (n=40) kolorektal kanserde işlemlerin standartlaşması için olumlu görüş bildirmiştir. Çalışmaya katılanların yanıtlarına göre kolorektal kanserde HİPEK tedavisinin kullanımı için gelen öneriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Yazarlar, ABD’de HİPEK tedavisinin standardize edilmesi için bir uzlaşma olduğu ancak bu konuyla ilgili daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Tablo 4: Kolorektal Kanser Hastalarında SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Karşılaştırılması [15]

Kurum	Yöntem	İlaç	Doz	Zamanlama	Isı	Süre (dk)
ABD Washington Hospital Center	Açık	IP MMC IP Dox IV 5FU IV Leu MMC	15mg/m ² 15mg/m ² 400mg/m ² 20mg/m ² 40mg 40mg	Hepsi 0 dk.da 0 dk.da 30 mg 0 dk.da 30 mg	41°C 40°C 42°C	90 120 90
Wake Forest University St. Agnes Hospital	Kapalı Kapalı	MMC	45. dk.da 10mg			
University California San Diego	Kapalı		10mg/L perfusat 60mg ² ye kadar	0'da 2/3	41-42°C	60
Almanya Regensburg University	Kapalı	MMC Dox Oxali	20mg/m ² 15mg/m ² 300mg/m ²	Hepsi 0 dk.da	41-42°C	60
İspanya MD Anderson Espana	Açık	Oxali	460mg/m ²	Hepsi 0 dk.da	43°C	30
İsveç Uppsala University	Açık	IP Oxali IV 5FU	460mg/m ²	Hepsi 0 dk.da 1 saat önce	41°C	30
Birleşik Krallık Basingstoke	Açık	MMC	15mg/m ²	Hepsi 0 dk.da	42°C	60
İsviçre Kanton Hospital St Gallen	Açık	MMC	25mg/m ²	Her 30 dk.da 1/3	42°C	90

Tablo 5: ABD Peritoneal Yüzeysel Malignite Derneğinin Kolorektal Kanser Kaynaklı Peritoneal Karsinomatözde HİPEK Standardı [15]

1	HİPEK Yöntemi	Kapalı
2	İlaç	Mitomisin C
3	Doz	40 mg
4	İlacın Zamanlaması	0 dk.da 30mg, 60 dk.da 10 mg
5	Perfusat Hacmi	3L
6	Isı	42°C
7	Perfuzyon Süresi	90 dk

dk: Dakika

Doğru hasta seçimi, tedavi ile elde edilen başarının ya da başarısızlığın temel göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır [16]. Yapılan çalışmalar SR+HİPEK tedavisinde hasta seçiminde çeşitli faktörlerin göz önüne alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Tedavi genellikle peritoneal tümör yükü yüksek, ilave peritoneal metastazları bulunan, ciddi eşlik eden hastalıkları olan ve performans statüsü kötü olan hastalarda kontraendikedir [16]. Tedaviye etki eden en önemli faktörlerden biri yaş olup operasyon ≤ 60 yaş hasta grubunda daha etkilidir [9]. Diğer taraftan uzmanlar müdahalenin >70 yaşındaki hastalarda uygun olmadığını tartışmakla birlikte yaş konusunun tedaviye uygunluğu belirlemede başlı başına bir faktör olmamasını ve bu konudaki kararın bireysel vaka özelliklerine göre verilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu görüşü destekleyen bir çalışma, Tabrizian ve diğerleri (17) tarafından yapılmıştır. Çalışmada, peritoneal karsinomatöz nedeniyle SR ve HİPEK tedavisi gören 170 hasta, ameliyat sırasındaki yaşına göre ≤ 65 ($n=35$) ve >65 ($n=135$) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup arasında cinsiyet, peritoneal kanser indeksi ve eşlik eden hastalıklar açısından bir fark yoktur. Çalışmadaki en sık görülen tümör bölgeleri kolorektal ve apendisyal kanser olmuştur. Tam sitoredüksiyon (CCR 0-1), genç gruptaki hastaların %78,6'sında yaşlı grubundaki hastaların ise %82,4'ünde sağlanabilmiştir. Yapılan analizlerde 65 yaşından büyük olma morbiditeyi açıklayan değişkenlerden biri olmadığı için tedavi kararı verirken yaşın bir etken olarak kabul edilmemesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak Razenberg ve diğerleri [16] yaptıkları çalışmada genç yaştakilerin tedaviye kabul olasılıklarının 60-70 yaş arasındaki hastalara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

Peritoneal karsinomatözün düzeyi de tedavinin hangi hastalara uygulanacağı konusunda önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bazı araştırmalarda da belirtildiği üzere [18] müdahale minimal ve/veya rezekte edilebilir peritoneal hastalıklarda daha etkili görünmektedir. Örneğin Jafari ve diğerleri [18] tarafından yapılan çalışmada CCR-0 cerrahiden sonra medyan sağ kalım süresi 15 ayken makroskopik artıkların olması durumunda, HİPEK tedavisinden sonra dahi medyan sağ kalım 4 aydır. Yazarlar, çalışma sonuçlarına göre, rezekte edilebilir peritoneal karsinomatözü olmayan hastalarda HİPEK tedavisinin yapılmamasını önermişlerdir.

Razenberg ve diğerleri [16], yaptıkları çalışmada, SR ile kombine HİPEK tedavisinin ilk uygulandığı ülkelerden biri olan Hollanda'da 2005-2012 arasında kolorektal kanser ve peritoneal karsinomatözü olan hastalara ($n=4623$) ilişkin veri setini

inceleyerek gelişen eğilimleri değerlendirmişlerdir. Bu hastaların 297'sine (%6,4) SR ile kombine HİPEK tedavisi uygulanmıştır. Yapılan analizlerde bu tedavi yönteminin kullanımının yıllar itibari ile artış gösterdiği bulunmuş ve 2005-2006 yılında hastaların %3,6'sı bu yöntem ile tedavi edilirken bu oranın 2011-2012 yılında %9,7'ye çıktığı ortaya konmuştur ($p<0,0001$). SR ile kombine HİPEK tedavisi alan hastalarda medyan genel sağ kalım 32,3 ay iken bu oran cerrahi müdahale ile ya da cerrahi müdahale olmaksızın palyatif kemoterapide 12,6 ay, palyatif cerrahide 6,1 ay ve en iyi destekleyici bakımda 1,5 ay olarak bulunmuştur.

Teknoloji, üçüncü basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda, bu konuda özel eğitim almış uzmanlardan oluşan bir ekip tarafından uygulanmaktadır. Tüm ameliyathane ekibine cerrahi yöntem, kemoterapi perfüzyonu, kullanılan ajanlar ve endikasyonları, işlemin sonuçları hakkında eğitim verilmesinin riskleri minimize etmede önemli olduğu belirtilmiştir [12]. Uygulamada, öğrenme eğrisinin önemi büyük olup bununla ilgili çalışmalar ve sonuçları raporun organizasyonel yönler bölümünde sunulmuştur.

SR ile birlikte HİPEK tedavisinin geri ödeme durumuna bakıldığında Avusturya, Birleşik Krallık ve İsveç'te teknolojinin değerlendirildiği görülmektedir. Avusturya'da yapılan ilk değerlendirmede teknolojinin geri ödenmemesi ve Faz III çalışmalarının sonuçlarına göre daha sonra yeniden değerlendirilmesi önerilmiştir. [19].

Birleşik Krallık'ta ise teknoloji ile mevcut kanıtların tedavinin bazı seçilmiş hastalarda kolorektal metastazların tedavisinde sağ kalımda bazı iyileşmeler sağlandığını gösterdiği ancak diğer kanser türleri için kanıtların sınırlı olduğu belirtilmiştir. Yine bu değerlendirmeye göre, teknolojinin mortalite ve morbidite riskinin yüksek olması nedeniyle teknoloji sadece sınırlı durumlarda kullanılmalıdır [20].

İsveç Bölgesel Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Merkezine göre ise kolorektal kanser ve peritoneal karsinomatoz olan hastalarda SR ile birlikte HİPEK ile sistemik kemoterapi karşılaştırıldığında sağ kalım süresindeki gelişmeye ilişkin sınırlı bir kanıt olup tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkisi bilinmemektedir. Sağ kalım süresinin uzaması, özellikle tam sitoreduksiyonun sağlanabildiği hastalarda mümkün olmakta bu da hasta seçiminde bazı kriterlere gerek olduğunu göstermektedir. Değerlendirmede SR ile birlikte HİPEK tedavisinin yüksek morbidite, mortalite ve maliyetlere neden olduğu da belirtilmiştir [21].

İtalya'da ise tedavi, Teşhise Dayalı Gruplar içinde ödenmektedir. Yayınlanan

çalışmalarda tedavinin kendine özgü bir kodunun olmadığı ve bu nedenle de geri ödemenin diğer tedavi grupları altında ödendiği bunun da gerçek maliyetleri yansıtmadığı ve bu nedenle de kendine özgü bir kodunun olması gerektiği belirtilmiştir [22,23]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hem özel sağlık sigortaları hem de Medicare ve Medicaid tedaviyi geri ödemektedir [24].

Türkiye'de ise SR ile birlikte HİPEK, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından, üçüncü basamak sağlık kurumlarında 2012 yılından bu yana Ek-2B hizmet başına ödeme kapsamında geri ödenmekte olup işlem puanı 1.773,09 olarak belirlenmiştir. Tedavi sırasında kullanılan kemoterapik ajanlar ayrı olarak faturalandırılabilir.

Peritoneal karsinomatöz tedavisinde SR ile birlikte HİPEK tedavisinin alternatifi sadece SR veya sistemik kemoterapi olup klinik etkililik bölümünde de ele alındığı üzere her iki alternatifini karşılaştıran çok sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Bu tedavi alanında randomize klinik çalışmalar ve meta analizlerin sınırlı sayıda olması, hem teknolojinin değerlendirilmesinde hem de kullanımında çekincelere neden olmaktadır. HİPEK tedavisi içinde kullanılan kemoterapik ajanlar farklı doz ve kombinasyonlarda olabilmekle birlikte bunların klinik etkililik ve güvenliğine ilişkin de sınırlı sayıda çalışma söz konusudur. Sistematik literatür incelemesi sonucu ulaşılan çalışmalar raporun klinik etkililik bölümünde özetlenmiştir.

3.3. Tartışma ve Sonuç

SR ile birlikte HİPEK tedavisi primer bir kanser sonrasında oluşan peritoneal karsinomatözün tedavisi için geliştirilen, özel eğitim almış personel ve ekipman gerektiren majör bir tıbbi müdahaledir. Tedavi 1990'lı yılların başından itibaren gelişmiş olmaya başlamakla birlikte henüz tam bir uzlaşıya varılmış tedavi rehberleri olmayıp tedavide standardizasyon henüz sağlanamamıştır. Tedavi Türkiye dahil bazı ülkelerde geri ödeme kapsamında olmakla birlikte halen teknoloji değerlendirme süreci devam etmektedir.

3.4. Kaynakça

- 1- Dubé P, Sideris L, Law C, ve diğerleri. Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. *Curr Oncol.* 2015; 22:100-112.
- 2- Huang JY, Xu YY, Sun Z, ve diğerleri. Comparison Different Methods of Intraoperative and Intraperitoneal Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer: A Meta-analysis. *Asian pacific j Cancer Prev.* 2012;13(9):4379-4385.
- 3- Sun J, Song Y, Wang Z, ve diğerleri. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Cancer.* 2012;12:526-536.
- 4- Topgül, K, Çetinkaya MB, Arslan NC, ve diğerleri. Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of peritoneal carcinomatosis: Our initial experience and technical details. *Ulusal Cerrahi Derg.* 2015;31:138-147.
- 5- Chua, TC, Martin S, Cert G, ve diğerleri. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (Peritonectomy) at the St George Hospital Peritoneal Surface Malignancy Program. *Ann Surg.* 2010;251:323-329.
- 6- Verzijden JCM, Klaver YLB, de Hingh IHJT, ve diğerleri. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis in patients with colorectal cancer (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010; Issue 4, Art No: CD008479.
- 7- Wu HT, Yang XJ, Huang CQ, ve diğerleri. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center. *ESJO.*2016; 42:1024-1034
- 8- Rodier, S, Saint-Lorant G, Guilloit JM, ve diğerleri. Is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) safe for healthcare workers?. *Surgical Oncology.*2017; 26: 242-251.
- 9- Li Y, Zhou YF, Liang H, ve diğerleri. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(30): 6906-6916.
- 10- Jacquet P ve Sugarbaker, PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.*1996; 82:359-374.
- 11- Terzi, C, Yılmaz U, Yakut C, ve diğerleri. Kolorektal kanser kaynaklı peritoneal karsinomatozis olgusunda sitoreduksiyon ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulaması ve literatürün gözden geçirilmesi. *Ulusal Cerrahi Dergisi.*2008; 24(1): 31-39.
- 12- Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, ve diğerleri. Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) *Surgical Oncology.* 2016; 25:308-314.

- 13- Al-Qutemiat OM ve Al-Badaineh MA. Intraoperative chemotherapy: Rationale, applications, and limitations. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2014;20(5): 369-380.
- 14- Braam HJ, Boerma D, Wiezer MJ, ve diğerleri. Cytoreductive surgery and HIPEC in treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: experiment or standard care? A survey among oncologic surgeons and medical oncologists. *Int. J. Clin. Oncol*. 2015;20: 928-934.
- 15- Turaga K, Levine E, Barone R, ve diğerleri. Consensus Guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on Standardizing the Delivery of Hyperthermic Intraoperative Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Patients in the United States. *Ann Surg Oncol*.2014;21:1501-1505.
- 16- Razenberg LGEM., van Gestel YRBM, Creemers G-J, ve diğerleri. Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *ESJO*.2015; 41: 466-471.
- 17- Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, ve diğerleri. Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy in the elderly. *Surgical Oncology*. 2013;22:184-189.
- 18- Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, ve diğerleri. Surgical Outcomes of Hyperthermic Intraoperative Chemotherapy Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *JAMA Surg*.2014;149(2):170-175.
- 19- Ludwig Boltzmann Institut. Health Technology Assessment, Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraoperative Chemotherapie bei Peritonealkarzinose. *Decision Support Dokument Nr.: 74*. 2014. Austria.
- 20- National Institute for Health and Care Excellence. Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. 2010. United Kingdom.
- 21- Ludwigs K., ve diğerleri. Cytoreduktiv kirurgi med intraoperative cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos. [Cytoreductive surgery and intraoperative chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis.] Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum.2013.HTA-rapport 57.
- 22- Bagnoli PF, Cananzi FCM, Brocchi A, ve diğerleri. Peritonectomy and hyperthermic intraoperative chemotherapy: Cost analysis and sustainability. *EJSO*.2015; 41: 386-391.
- 23- Baratti D, Scivales A, Balestra MR, ve diğerleri. Cost analysis of the combined procedure of cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC). *EJSO*.2010;36:463-469.
- 24- Squires MH, Staley CA, Knechtle W, ve diğerleri. Association Between Hospital Finances, Payer Mix, and Complications After Hyperthermic Intraoperative Chemotherapy: Deficiencies in the Current Healthcare Reimbursement System and Future Implications. *Ann Surg Oncol*.2015;22:1739-1745.

4. Güvenlik

4.1. Giriş

Bu bölümde, sistematik literatür taraması sonucunda elde edilen bulgular çerçevesinde HİPEK'in güvenliğine ilişkin bilgiler sunulacaktır. Bölüm içerisinde açıklanan metodolojik yaklaşım çerçevesinde STD Çekirdek Modelinde güvenlik başlıklı bölümdeki soruların yanıtları verilmiştir.

4.2. Değerlendirmeler

Peritoneal karsinomatoz tedavisinde SR ile birlikte HİPEK müdahalesi, majör bir müdahale olup hem cerrahi hem de kemoterapik tedaviyi içerdiği için her iki tedavinin de güvenlik ile sorunlarını içermektedir. Bu nedenle güvenlik ile ilgili verileri değerlendirirken herhangi bir tedavinin değil majör bir tedavinin verilerinin değerlendirildiğinin göz önüne alınması gerekir. Aşağıdaki çalışma sonuçlarından da görüldüğü üzere başka bir tedaviyi değerlendirirken tolere edilebilir olarak değerlendirilmeyen bazı sonuçlar, bu tedavi için tolere edilebilir sınırlar içinde kabul edilmelidir. SR ile birlikte HİPEK tedavisinin güvenliğini değerlendirirken iki konunun dikkate alınması gerekmektedir. Birincisi, yukarıda da ifade edildiği üzere bu tedavi ile ilgili yapılan araştırmaların genellikle tek merkezli, sınırlı sayıda hasta üzerinde, randomize olmayan çalışmalar olmasıdır. Tedavinin tüm boyutlarıyla ve karşılaştırmalı analizlerinin yapıldığı randomize klinik çalışmaların ve Faz III çalışmalarının az sayıda olması, yapılan meta analizlerin de sayısını sınırlamıştır. İkinci olarak, tedavinin güvenliğini hem tedaviyi alanlar hem de tedaviyi verenler açısından değerlendirmek gerekmektedir. Çalışmaların büyük bölümü, tedaviyi alanlar üzerindeki etkiyi değerlendirmekle birlikte tedaviyi verenlerin de nasıl etkilendiğine ilişkin çalışmalar yapılmıştır. Aşağıda bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar da sunulmaktadır:

Çalışan Güvenliği

Kyriazanos ve diğerleri [1] HİPEK tedavisi ile ilgili olarak güvenliği sağlamak amacıyla alınması gereken önlemleri aşağıdaki şekilde sıralamıştır:

1. Ameliyathane ve ameliyathane personelinin hazırlanması

Ameliyathane ekibine sürekli ve düzenli eğitim verilmeli ve eğitim herkes için zorunlu olmalıdır. Ekibe eklenen her yeni personele de ayrıntılı bir eğitim verilmelidir. Bu personel ayrıca düzenli olarak sağlık kontrolünden geçirilmeli hamile personel işlemlere katılmamalıdır. Kemoterapötik solüsyon, hastane

eczanesinde ya da uygun başka bir yerde biyolojik güvenlik kabini kullanılarak hazırlanmalıdır. Solüsyon, sızıntı yapmayan bir kap içerisinde uygun bir şekilde etiketlenmiş olarak hazırlanmalıdır. Kemoterapinin nasıl yapılacağına ilişkin rehberler ameliyathane içinde uygun yerlerde asılmış olmalıdır.

2. Personelin HİPEK esnasında kullanması gereken koruyucu ekipmanlar

Ameliyathanedeki tüm personel, yaptığı iş ile uyumlu koruyucu ekipmanlar kullanmalıdır. Bu ekipmanlar maskeleri eldivenler, koruyucu elbise ve ayakkabılardan oluşmaktadır. Diğer ameliyatlar için kullanılan basit cerrahi maskeleri, partikül ve buharları tutma özellikleri olmaması nedeniyle bu ameliyatlar için uygun değildir. Bu amaçla geliştirilmiş maskelerin kullanılması gerekmektedir. Ameliyat giysileri ise su geçirmez, ilacın vücuda teneffüsünü önleyecek nitelikte olmalı; giysilerde en ufak bir hasar olması durumunda hemen değiştirilmelidir. Kullanılan eldiven, kemoterapide kullanılan ajanın özelliğine göre en iyi korumayı sağlayacak eldiven olmalıdır. Çift eldiven takılması ve eldivenlerin 30 dakikadan daha uzun süre takılmaması önerilmektedir.

3. HİPEK sırasında kemoterapi uygulaması

Kemoterapi solüsyonunun hazırlanmasında görev alan tüm personel bu konuda özel eğitim almalıdır. İlaç sirküle edilmeden önce sistem bütünlüğü, toksik olmayan bir test solüsyonu ile kontrol edilmelidir. Bir duman boşaltma sisteminin kullanımı hava kaynaklı kontaminasyonun engellenmesini sağlayabilir. Açık HİPEK yapılması durumunda perfüzyon esnasında plastik örtünün altında sürekli olarak bir duman evakuasyonu kullanılmalıdır. Yer ve ameliyat masası etrafına sıçrayan ajanları absorbe edecek havlular yerleştirilmelidir.

4. Kemoterapik ajanların sıçramasının yönetimi

Her türlü sıçramayı engellemek için gereken tüm önlemler alınmalıdır. Bununla ilgili yazılı politikalar ve işlemler belirlenmeli ve tüm ameliyat ekibi bundan haberdar edilmelidir.

5. HİPEK sonrası atıkların yönetimi

Kemoterapik ajanları içeren atıkların yönetimi için açık bir politika belirlenmelidir. Bu konu ile ilgili kişiler, temelde işlemin yapıldığı kurumun yöneticileridir. Atık yönetimi ile ilgili düzenlemeler, her ülkenin kendi kurallarına göre de farklılık gösterebilir.

Yukarıda da ifade edildiği üzere, SR ile birlikte HİPEK tedavisinde güvenlik ile ilgili konular hem tedaviyi verenler hem de alanlar için değerlendirilmelidir. Hizmeti verenlerin güvenliğini inceleyen bir çalışma Rodier ve diğerleri [2] tarafından yapılmıştır. Yazarlara göre, HİPEK, cerrahi ekipler açısından en riskli müdahalelerden biridir. Sağlık çalışanları açısından antineoplastik ilaçlara maruz kalma önemli problemlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. HİPEK esnasında sağlık çalışanları, ameliyathanede farklı yollarla sitotoksik ilaçlara maruz kalmaktadır. Ekip içinde bu ilaçlara en çok maruz kalan sağlık personeli cerrahlardır. Rodier ve diğerleri [2] HİPEK'in bu yönünü analiz etmek için bir sistematik literatür analizi yapmıştır. Yapılan analiz sonucunda HİPEK'in kontaminasyon riskine ilişkin ilk yayının 2002 yılında yani tedavinin gelişiminden yaklaşık 20 yıl sonra yapıldığı ortaya konmuştur. Yazarlar, incelenen dönem içerisinde HİPEK'in sağlık çalışanları açısından güvenliğine ilişkin dokuz yayına ulaşmıştır. Yapılan sistematik literatür analizinde sadece 55 HİPEK işleminin bu açıdan değerlendirildiği ve kullanılan antineoplastik ajanların organizmaya penetre edebilme yeteneğinin olduğu ve bu açıdan çok tehlikeli oldukları değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmalardan gözlemlendiği kadarıyla ameliyat ekiplerinin bu maddelerden korunmak için kullandıkları materyal de çok değişkenlik göstermekte olup bu anlamda bir standardizasyon bulunmamaktadır. Ameliyathanelerdeki tüm yüzeylerde çevresel kontaminasyon görülmüştür. Ancak yazarlar, bu çalışmalarda ve yapılan HİPEK işlemlerinde biyolojik örneklerin incelenmemesi nedeniyle bu tedavinin sağlık çalışanları üzerindeki etkisinin yeterince değerlendirilemediğini ve bu konuda yapılan çalışmaların ve biyolojik örnekler üzerinden araştırmaların artması gerektiğini vurgulamıştır.

Hasta Güvenliği

SR ile birlikte HİPEK tedavisinde hastaların güvenliğine ilişkin olarak yapılan çalışmalarda derece III ve IV advers olay görülme sıklığı %11 ile %30 arasında değişmektedir. Advers olaylar, PCI skoru, ameliyat süresi, anastomoz sayısı ve rezekte edilen organ ya da peritoneuma göre farklılık göstermektedir [3]. Genelde görülen advers olaylar anastomoz kaçağı, bağırsak tıkanması, böbrek yetmezliği ve kemik iliği süpresyonu olarak sıralanabilir. Ameliyat sonrası mortalite ise %0-11 arasında değişebilmektedir. Mortalitenin en önemli nedenleri, bağırsak sızıntısı, kemik iliği süpresyonu, solunum yetmezliği, metisiline dirençli staphylococcus aureus ve pulmoner emboli olarak sıralanmaktadır [3]. Araştırmacılar, genel olarak, hastalığın ve tedavinin boyutları düşünüldüğünde ulaşılan sonuçların tolere edilebilir sonuçlar olduğunu ifade etmektedir. Aşağıda bu çalışmaların sonuçları özetlenmektedir:

- Wu ve diğeri [4] tarafından 50 hasta ve 52 işlem üzerinden yapılan ve amacı SR+HİPEK tedavisinin klinik etkililik ve güvenliğini ortaya koymak olarak belirlenen bir çalışmada 52 işlemin 12'sinde (%23,1) ciddi advers olay gelişmiştir (III ve IV derece). Görülen advers olaylar, hipoalbuminemi (derece III, n=4), ameliyat sonrası bağırsak tıkanması (derece III, n=3), sepsisemi (derece IV, n=2), bağırsak sızıntısı (derece IV, n=1), diyare (derece III, n=1), kusma (derece III, n=1). Hastaların dördü ameliyattan sonra 90 gün içinde ölmüştür.
- Yan ve diğeri [5] tarafından çok merkezli ve 401 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada malin peritoneal mezotelyoma tedavisinde SR ile kombine HİPEK tedavisinin sonuçları değerlendirilmiştir. Yapılan analizlerde hastaların %11'inde solunum komplikasyonları, %18'inde bağırsak ile ilgili advers olaylar, %10'unda böbrek ile ilgili komplikasyonlar, %6'sında hematolojik toksisite görülmüştür. Genel olarak hastaların %31'inde III-IV. derece advers olaylar görülmüş hastaların %2'si ölmüştür.
- Jafari ve diğeri [6] tarafından yapılan ve Amerikan Cerrahlar Birliği'nin Ulusal Cerrahi Kalitesini Geliştirme Programına bağlı merkezlerde ameliyat edilen 694 hasta üzerinde yapılan değerlendirmede hastaların %17'sinde ameliyat sonrası kanama, %16'sında septik şok, %15'inde pulmoner komplikasyonlar ve %9'unda organ enfeksiyonları en sık görülen advers olaylar olarak bildirilmiştir. Çalışmada genel mortalite oranı, diğer çalışmalarda olduğu gibi %2 olarak bulunmuştur.
- Desantis ve diğeri [7], 356 hasta üzerinde yapılan 401 SR ile kombine HİPEK işleminde mortalite ve III ve IV. derece advers olayları değerlendirmişlerdir. Çalışmaya katılan hastaların %49,4'ü over kanseri, %20'si kolorektal kanser nedeniyle peritoneal karsinomatoz olup diğeri psödomiksoma peritonei, peritoneal mezotelyoma, gastrik kanser ve diğeri oluşmaktadır. Yapılan analizler sonucunda mortalite oranının %1, III ve IV. derece advers olay görülme oranının ise %12,5 olduğu bulunmuştur. Ölen dört hastadan biri böbrek yetmezliğinden, biri kemik iliği aplazisinden, biri çoklu organ yetmezliğinden biri de neoplastik perikardiyal efüzyondan oluşmuştur. Görülen advers olaylar, enterik fistül, intraabdominal abse, pnömoni, ince bağırsak tıkanması, pankreatit ve nötropeni olarak sıralanmış ve bu advers

olaylar sonrasında hastaların hastanede kalma süresinin ve iyileşme sürelerinin uzadığı belirlenmiştir.

- Simkens ve diğerleri [8], SR ile kombine HİPEK tedavisinin çok kapsamlı bir tedavi olması nedeniyle 30 gün mortalite oranlarının ameliyat sonrası mortalite riskini doğru yansıtmadığını belirterek bir yıllık mortalite oranlarını incelemişlerdir. Çalışmaya Nisan 2005 ile Nisan 2013 arasında iki farklı üçüncü basamak sağlık merkezinde tedavi edilen ve tam makroskopik redüksiyonu yapılan 245 hasta katılmıştır. Bu hastalarda mortalite nedenleri incelenmiş ve 12 ay içinde ölen ve ölmeyen hastaların verileri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %13,9'u (34 hasta) SR+HİPEK tedavisinde sonra 12 ay içinde ölmüştür. Tedavi ile ilgili genel mortalite oranı %4,9 (n=12), 30 gün mortalite oranı %1,6 (n=4) ve hastanedeki mortalite oranı %2,4 (n=6) olarak bulunmuştur. Hastaların %7,3'ü (n=18) erken nüks nedeniyle ölmüştür. Ameliyattan bir yıl sonra halen yaşayan hastaların genel sağ kalımı 40 ay olarak bulunmuştur. Aşağıdaki tabloda birinci yıl mortalitenin nedenleri sunulmaktadır.

Tablo 6: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde 1-Yıllık Mortalite Nedenleri [8]

Öüm Nedeni	N (%)	Detaylar	N (%)
Tedavi ile ilgili komplikasyonlar	12 (4,9)	Anastomotik Sızıntı Karın içi abse ile fistula Enfekte Ürinoma	7 (2,9) 4 (1,6) 1 (0,4)
Erken nüks	18 (7,3)	Bölgesel metastaz Sistemik metastaz Hem bölgesel hem sistemik metastaz Bilinmeyen lokasyon	7 (2,9) 2 (0,8) 8 (3,3) 1 (0,4)
Ameliyat öncesi bilinen karaciğer metastazı	1 (0,4)	Karaciğer metastazı	1 (0,4)
Kardiyovasküler olaylar	3 (1,2)	Kardiyak arrest Karın aortik anevrizma ruptürü	2 (0,8) 1 (0,4)
Toplam	34 (13,9)		34 (13,9)

- Bakrin ve diğerleri [9] tarafından Fransa'da 566 hastanın 607 işlemi verileri üzerinden retrospektif olarak yapılan bir çalışmada ilerlemiş epitelyal over kanseri kaynaklı peritoneal karsinomatoz tedavisinde SR ile kombine HİPEK tedavisinin sonuçları incelenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların beşi ameliyattan sonra yaşamını kaybetmiştir (%0,8). İşlemlerin %31,3'ünde (n=190) III ve IV. Derece komplikasyonlar meydana gelmiştir. Hastaların %11'inde (n=69) derece 3 ya da 4 lökopeni ve %5'inde (n=33) intraabdominal hemoraj görülmüştür. Hastaların %3'ünde (n= 16) sindirim fistülü %8'inde (n= 51) ameliyat sonrası böbrek yetmezliği (%2 kronik yetmezlik, %1 uzun dönemli diyaliz) görülmüştür. Yapılan çok değişkenli analizlerde advers olay görülmesi ile peritoneal kanser indeksi skorunun 8'den yüksek olması (Odds Oranı 2,17; p= 0,003), CC-1 ve CC-2 (Odds Oranı 2,06; p =0,031 ve sisplatin kullanımı (Odds Oranı 3,08; p= 0,002) arasında ilişki görülmüştür.
- Costa ve diğerleri [10] tarafından yapılan ve yüksek riskli gastrik kanser hastalarında ameliyat öncesi kemoterapi ve HİPEK'in güvenlik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada toplam 10 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalara ameliyattan önce üç siklüs dosetaksel (75 mg/m²), sisplatin (75 mg/m²) ve beş gün boyunca intravenöz 5-fluorourasil almışlar daha sonra mitomisin C 34 mg/m² ile HİPEK tedavisi almışlardır. Ameliyat sonrası morbidite %50 olup ölümlerle sonuçlanan vaka olmamıştır.
- Kusamura ve diğerleri [11] tarafından yapılan bir çalışmada peritoneal yüzey malignitelerinde SR ve HİPEK tedavisinde ameliyat sonrasında sistemik toksisite ve işlem ile ilgili mortalitenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada toplam 242 hasta üzerinde yapılan 247 işlem incelenmiştir. HİPEK tekniği 42,5°C'de sisplatin (CDDP 25 mg/m²/l perfusat)+mitomisin C (MMC 3,3 mg/m²/perfusat) veya CDDP (43 mg/l perfusat)+doksorubisin (Dx 15,25 mg/l perfusat) ile uygulanmıştır. Hastanın daha önce sistemik kemoterapi almış olması durumunda bu oranlar %30 oranında azaltılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre III-V derecede sistematik toksisite oranları %11,7 olup advers olaylar 13 kemik iliği supresyonu, 14 nefrotoksosite, 2 nötropenik enfeksiyon ve 1 pulmoner toksisitedir. Yazarlar bu oranlarla HİPEK tedavisinin kabul edilebilir bir sistemik toksisite oranının olduğu sonucuna ulaşmıştır. CDDP+Dx alan hastalarda sistemik toksisite görülme oranı CDDP+MCC alan hastalara göre

2,36 kat daha yüksek olmuştur. Çalışmada, işlemle ilgili mortalite oranı da %1,2 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların üçü ameliyatı izleyen günlerde ölmüştür. Birinci ölüm ameliyattan 21 gün sonra abdominal kanama sonucu duodenal perforasyon nedeniyle, ikinci ölüm ameliyattan 26 gün sonra mikroanjyopatik hemolitik anemi sendromu, kolik perforasyonu, bronşiyal kanama ve sepsis nedeniyle, üçüncü ölüm ise ameliyattan 27 gün sonra genel sepsis ve solunum yetmezliği nedeniyle gerçekleşmiştir.

- Bakrin ve diğerleri [9] tarafından Fransa'da 566 hastanın 607 işlemi verileri üzerinden retrospektif olarak yapılan bir çalışmada ilerlemiş epitelyal over kanseri kaynaklı peritoneal karsinomatoz tedavisinde SR ile kombine HİPEK tedavisinin sonuçları incelenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların beşi ameliyattan sonra yaşamını kaybetmiştir (%0,8). İşlemlerin %31,3'ünde (n=190) III ve IV. Derece komplikasyonlar meydana gelmiştir. Hastaların %11'inde (n=69) derece 3 ya da 4 lökopeni ve %5'inde (n=33) intraabdominal hemoraj görülmüştür. Hastaların %3'ünde (n= 16) sindirim fistülü %8'inde (n= 51) ameliyat sonrası böbrek yetmezliği (%2 kronik yetmezlik, %1 uzun dönemli diyaliz) görülmüştür. Yapılan çok değişkenli analizlerde advers olay görülmesi ile peritoneal kanser indeksi skorunun 8'den yüksek olması (Odds Oranı 2,17; p= 0,003), CC-1 ve CC-2 (Odds Oranı 2,06; p =0,031 ve sisplatin kullanımı (Odds Oranı 3,08; p= 0,002) arasında ilişki görülmüştür.
- Costa ve diğerleri [10] tarafından yapılan ve yüksek riskli gastrik kanser hastalarında ameliyat öncesi kemoterapi ve HİPEK'in güvenlik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada toplam 10 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalara ameliyattan önce üç siklüs dosetaksel (75 mg/m²), sisplatin (75 mg/m²) ve beş gün boyunca intravenöz 5-fluorourasil almışlar daha sonra mitomisin C 34 mg/m² ile HİPEK tedavisi almışlardır. Ameliyat sonrası morbidite %50 olup ölümlü sonuçlanan vaka olmamıştır.
- Kusamura ve diğerleri [11] tarafından yapılan bir çalışmada peritoneal yüzey malignitelerinde SR ve HİPEK tedavisinde ameliyat sonrasında sistemik toksisite ve işlem ile ilgili mortalitenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada toplam 242 hasta üzerinde yapılan 247 işlem incelenmiştir. HİPEK tekniği 42,5°C'de sisplatin (CDDP 25 mg/m²/l perfusat)+mitomisin C (MMC 3,3 mg/m²/perfusat) veya CDDP (43 mg/l perfusat)+doksorubisin (Dx 15,25

mg/l perfusat) ile uygulanmıştır. Hastanın daha önce sistemik kemoterapi almış olması durumunda bu oranlar %30 oranında azaltılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre III-V derecede sistematik toksisite oranları %11,7 olup advers olaylar 13 kemik iliği supresyonu, 14 nefrotoksisite, 2 nötropenik enfeksiyon ve 1 pulmoner toksisitedir. Yazarlar bu oranlarla HİPEK tedavisinin kabul edilebilir bir sistemik toksisite oranının olduğu sonucuna ulaşmıştır. CDDP+Dx alan hastalarda sistemik toksisite görülme oranı CDDP+MCC alan hastalara göre 2,36 kat daha yüksek olmuştur. Çalışmada, işlemle ilgili mortalite oranı da %1,2 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların üçü ameliyatı izleyen günlerde ölmüştür. Birinci ölüm ameliyattan 21 gün sonra abdominal kanama sonucu duodenal perforasyon nedeniyle, ikinci ölüm ameliyattan 26 gün sonra mikroanjyopatik hemolitik anemi sendromu, kolik perforasyonu, bronşiyal kanama ve sepsis nedeniyle, üçüncü ölüm ise ameliyattan 27 gün sonra genel sepsis ve solunum yetmezliği nedeniyle gerçekleşmiştir.

✓ Wu ve diğerleri [14] tarafından abdominal ve pelvik malignitelerde SR ile kombine HİPEK tedavisinde loboplatin ve dosetaksel kullanımının sağ kalım üzerindeki etkisini belirlemek üzere 100 hasta ve 105 işlemin verileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %15’2’sinde (n=16) ciddi advers olaylar meydana gelmiştir. Hastaların beşinde gastrointestinal tıkanma, ikisinde ciddi diyare (derece III), dördünde septisemi, ikisinde akut miyokard enfarktüsü gerçekleşmiştir. Yazarlar bu sonuçların tedavinin güvenliği açısından kabul edilebilir sonuçlar olduğunu belirtmişlerdir.

✓ Ceelen ve diğerleri [15] tarafından yapılan bir çalışmada peritoneal karsinomatöz olan hastalarda yüksek doz oksaliptin (460 mg/m²) kullanılarak uygulanan HİPEK tedavisinin güvenliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya 52 hasta katılmış olup majör morbidite hastaların %24’ünde görülmüş, 30 günlük mortalite görülmemiştir. Oksaliptin ile kemoperfüzyon, ameliyattan bir ay sonra orta derecede hepatik toksisite ile sonuçlanmış, 14,5 aylık ortalama izlem süresinden sonra 9 hasta, progresyon nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Yazarlar, hastaların sonuçlarının daha uzun süre izlendiği çalışmalar yapılması gerektiğini belirtmekle birlikte bu çalışma sonuçlarına göre yüksek

doz oksaliptin ile SR+HİPEK tedavisinin morbidite açısından kabul edilebilir sonuçları olduğunu ifade etmişlerdir.

✓ Hompes ve diğerleri [16] tarafından Belçika'da çok merkezli bir faz II klinik çalışmasında kolorektal kanser peritoneal karsinomatözünde SR ve oksaliptin ile HİPEK tedavisinin etkililiği incelenmiştir. Çalışmaya 48 hasta katılmış olup genel komplikasyon oranı %52,1, 30 gün mortalite oranı 0'dır. Hastaların %10,4'ünde anastomotik sızıntı, %6,3'ünde kanama ve %22,9'unda uzamış ileus görülmüştür. Vakaların %20,8'inde yeniden cerrahi müdahale gerekmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki diğer bulgularla uyumlu olup yazarlar, komplikasyon oranını düşürmek için hasta seçiminin önemine dikkat çekmiştir.

✓ Votanopoulos ve diğerleri[17], apendisyal ya da kolorektal orijinli peritoneal karsinomatözü olan hastalarda SR ile kombine HİPEK tedavisinde mitomisin C kullanımı veya oksaliptatin kullanımının hematolojik toksisite üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışma olup 187 hastanın verileri incelenmiştir. Çalışmaya katılanların 55'inde HİPEK tedavisinde oksaliptatin, 132'sinde mitomisin C kullanılmıştır. Hastaların %50,8'inde splenektomi uygulanmıştır. Bu gruptaki hastaların hematolojik toksisite karşılaştırıldığında platelet insidansı ($p=0,02$) ve nötrofil toksisitesinde ($p=0,05$) istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna göre oksaliptatin kullanılan hastalarda derece III ve derece IV hematolojik toksisite insidansı daha yüksek olmuştur. Ancak splenektomi geçirmeyen hastalarda bu verilerde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yazarlar, çalışmanın sonucunda oksaliptatin bazlı HİPEK tedavisinde mitomisin bazlı tedavi ile karşılaştırıldığında benzer beyaz küre toksisitesi ile ancak daha yüksek platelet ve nötrofil toksisitesi ile karşılaştırıldığı sonucuna ulaşmıştır.

Sınırlı sayıda çalışmada ise tedavinin etkililiği alternatif tedavi yöntemi ile karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Bu çalışmalar aşağıda özetlenmektedir:

- Simkens ve diğerleri [8] tarafından SR ile kombine HİPEK tedavisi ve geleneksel kolon kanseri ameliyatını karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, birinci gruptaki hastaların ameliyat sonrası komplikasyonlar ve

mortalitesinin daha yüksek olduđu sonucuna ulařmıřtır. Bu gruptaki hastalarda yař ortalaması daha dűřük olmasına karřın tűmör ۆzellikleri daha kۆtű, ameliyat ise daha kapsamlıdır. SR+HİPEK grubunda ameliyat sonrası komplikasyonlar hastaların %69,8'inde gۆrűlűrken geleneksel cerrahi grubundaki hastaların %23,3'űnde gۆrűlműřtűr ($p<0,001$). SR+HİPEK hastalarının % 23,3'űnde ciddi komplikasyonlar gۆrűlűrken bu oran geleneksel cerrahi geçiren hastalarda %14,9 olarak belirlenmiřtir ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamlı deęildir ($p=0,16$). Uzun sűren ameliyat sonrası ileus SR+HİPEK grubunda hastaların %34,9'unda, dięer gruptaki hastaların ise %12,5'inde gۆrűlműřtűr ($p<0,001$). Ayrıca SR+HİPEK grubundaki hastalar dięer gruptakilere gۆre daha uzun sűre yoęun bakımda ve hastanede kalmıřlardır. Bu gruptaki hastaların hastaneye yeniden yatıř oranı da geleneksel cerrahi gۆren hastalara gۆre daha yűksektir (%20,9'a karřılık %6,4 $p=0,004$). Yazarlar, bu sonuçlara gۆre, SR+HİPEK tedavisi uygulanacak hastaların seçiminde vaka karmasının dikkatle seçilmesi gerektięi sonucuna ulařmıřlardır.

- Yang ve dięerleri [18] tarafından yapılan çalıřmada gastrik kanser peritoneal karsinomatۆzűnde SR ile kombine HİPEK tedavisinin klinik etkililik ve gűvenlięi bir Faz III alıřması ile deęerlendirilmiř ve hastalar sadece SR ($n=34$) veya SR+HİPEK grubuna ($n=34$) randomize edilmiřlerdir. Çalıřmaya katılan hastaların 9'unda advers olay meydana gelmiř olup bunların 4'ű (%11,7) sadece SR grubunda 5'i SR+HİPEK grubundadır (%14,7) ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamlı deęildir ($p=0,839$). Gۆrűlen advers olaylar enfeksiyon ve sepsis, solunum yetmezlięi, gastrointestinal kanama, ciddi kemik ilięi sűpresyonu ve baęırsak tıkanmasıdır.

Daha ۆnce de ifade edildiği üzere bu konuda sınırlı sayıda yapılan randomize klinik çalışmalardan sınırlı sayıda meta analizler yapılmıştır. Bu analizlerden elde edilen SR ile birlikte HİPEK tedavisinin gűvenlięine ilişkin sonuçlar aşağıda ۆzetlenmektedir:

- Sun ve dięerleri [19], HİPEK'in serosal invazyonu olan gastrik kanserli hastalarda etkililięini bu alandaki randomize klinik çalıřmalarla yaptıkları 10 randomize kontrollű çalıřmanın sonuçlarını içeren bir meta analizde 1062 hastanın gűvenlik verileri deęerlendirilmiřtir. Bu alıřmalarda HİPEK tedavisi alan hastalarda gۆrűlen advers olaylar kemik ilięi sűpresyonu, anastomotik sızıntı, bowel fistula, yapıřık ileus ve karacięer fonksiyon bozukluęu olarak

sıralanmıştır. İncelenen beş çalışmada kemik iliği süpresyonu raporlanmış olup bu advers olay bir çalışmada HİPEK grubunda 1, kontrol grubunda hiçbir hastada gözlenmiştir. Bir başka çalışmada HİPEK grubunda 2 kontrol grubunda 1 hastada gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada da HİPEK grubunda 6 hastada gözlenirken, kontrol grubunda 4 hastada görülmüştür. Rölatif Risk (RR) değeri 1,68 olup (%95 Güven Aralığı (GA) 0.62-4,58; $p=0.31$) HİPEK ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Benzer şekilde anastomotik sızıntı, bowel fistula, yapışık ileus ve karaciğer fonksiyon bozukluğu advers olaylarında da HİPEK grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

- Yan ve diğerleri [20] tarafından yapılan gastrik kanser tedavisinde HİPEK'in etkililik ve güvenliğini ortaya koymayı amaçlayan bir başka meta analizde de HİPEK tedavisinde intra-abdominal apse riskinin (Rölatif Risk (RR)= 2,37, %95GA 1,32-4,26; $P= 0,003$) ve nötropeni riskinin (RR = 4.33; %95 GA= 1.49- 12.61; $p = 0.007$) daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.
- Mi ve diğerleri (21)[21] tarafından yapılan ve ilerlemiş gastrik kanseri olan hastalarda HİPEK tedavisinin etkililiğini ve güvenliğini ortaya koymayı amaçlayan bir meta analiz çalışmasında da HİPEK'in anastomoz sızıntı, ileus, bağırsak yırtılması, myelospresyon, gastrointestinal tepki ve hipohepati gibi advers olayların insidansını artırmadığını ortaya koymuştur. Yapılan analizlerde HİPEK sonrasında karın ağrısının arttığı ancak bu ağrının doğal olarak zaman içinde kaybolduğu belirtilmiştir.
- Chua ve diğerleri tarafından [22] , yapılan bir çalışmada, nükseden peritoneal metastazda tekrarlayan SR ve HİPEK ile primer SR ve HİPEK tedavileri karşılaştırılmış ve tedavinin sonuçları güvenlik açısından incelenmiştir. Primer SR geçiren hastalarla ($n=466$), tekrarlayan SR geçiren hastaların ($n=79$) demografik özellikleri birbirine benzerdir. Primer SR grubunda daha fazla kan transfüzyonu ($p=0,019$) ve albümin kullanımı ($p=0,013$) gerekmiştir. Mortalite ve majör komplikasyon oranları birbirine benzerdir (mortalite= %1,2'ye karşılık %0; $p=0,600$; majör komplikasyon %42'ye karşılık %41, $p= 0,806$). Yapılan 545 işlemde altı ölüm gerçekleşmiş (%1,1) olup ölümlerin tümü primer SR grubunda olmuştur. Rezidüel pnömotoraks primer SR grubunda diğerine göre daha çok meydana gelmiştir (%12'ye karşılık, %4, $p= 0,03$). Görülen

advers olaylar, enfeksiyon (p=0,798), kanama (p=1,000), kardiyak (p=0,804), pnömoni (p=1,000), plöral efüzyon (p=0,696), fistula (p=0,594), perforasyon (p=0,085), abdominal olaylar (p=0,900), böbrek yetmezliği (p=0,129), pankreatik fistula (p=0,105), yeniden operasyon (p=0,388), pulmoner emboli (p=1,000) olarak belirlenmiştir. Major komplikasyonların görülme sıklığı açısından iki grup arasında fark bulunmamaktadır. SR sonrasında majör komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olan faktörler, HİPEK tedavisi (p=0,042) ve hastanede kalış süresi (p=0,024) olarak bulunmuştur.

4.3. Tartışma ve Sonuç

Yukarıda özetlenen klinik çalışmalarda görüldüğü üzere, peritoneal karsinomatözde SR ile birlikte HİPEK tedavisinin güvenliğine ilişkin elde edilen mortalite ve morbidite verileri, bu denli majör bir tedavi için kabul edilebilir sınırlar içinde kalmıştır. İşlemin hem tedaviyi görenler hem de tedaviyi verenler üzerinde güvenlik açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle tedaviyi sunan merkezlerde her iki boyutun da dikkate alınması gerekmektedir.

SR ile birlikte HİPEK tedavisinde III-IV derece advers olayların görülme sıklığı %11 ile %30 arasında değişmektedir. En sık görülen advers olaylar, anastomoz kaçağı, bağırsak tıkanması, böbrek yetmezliği, kemik iliği süpresyonu, hematolojik toksisite, pulmoner komplikasyonlar, septik şok, organ yetmezliği gibi advers olaylar olmuştur. Advers olayların görülme sıklığı ile hastaların yaşı, PCI skoru gibi değişkenlerin önemli olduğu, bu nedenle de tedaviye alınacak hasta seçiminin önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Güvenlik ile ilgili çalışmaların bir bölümünde, kullanılan kemoterapik ajanların güvenlik üzerindeki etkisi de değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmaların sayısı sınırlı olduğu ve az sayıda hasta üzerinde yapıldığı için özel olarak bu ajanların güvenlik üzerine etkisini değerlendirme sınırlı kalmıştır.

Müdahalenin mortalite oranları da bu kapsamda bir müdahale için kabul edilebilir sınırlar içindedir. Sonuç olarak, literatürde, doğru hasta seçimi ve doğru uygulamanın yapılması durumunda peritoneal karsinomatöz tedavisinde SR ile birlikte HİPEK tedavisi güvenli bir tedavi olarak nitelendirilmektedir.

4.4. Kaynakça

- 1- Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, ve diğerleri. *Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). Surgical Oncology.* 2016;25:308-314.
- 2- Rodier S, Saint-Lorant G, Guilloit JM, ve diğerleri. *Is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) safe for healthcare workers?. Surgical Oncology.* 2017;26:242-251.
- 3- Li Y, Zhou YF, Liang H, ve diğerleri. *Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(30):6906-6916.
- 4- Wu HT, Yang XJ, Huang CQ, ve diğerleri. *Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center. ESJO.* 2016;42:1024-1034.
- 5- Yan TD, Deraco M, Baratti D, ve diğerleri. *Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant : Multi-Institutional Experience. Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27(26): 6237-6242.
- 6- Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, ve diğerleri. *Surgical Outcomes of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. JAMA Surg.* 2014;149(2): 170-175.
- 7- Desantis MD, Bernard JL, Casanova V, ve diğerleri. *Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). langenbecks Arch Surg.* 2015;400: 37-48.
- 8- Simkens GA, van Oudheusden TR, Braam HJ, ve diğerleri. *Treatment-Related Mortality After Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients with Colorectal Peritoneal Carcinomatosis is Underestimated by Conventional Parameters. Annals of Surgical Oncology.* 2016; 23:99-105.
- 9- Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, ve diğerleri. *Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: A French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. EJSO.* 2013;39: 1435-1443.
- 10- Costa WL, Coimbra FJF, Ribeiro HSC, ve diğerleri. *Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients. World Journal of Surgical Oncology.* 2012;10: 95-101.
- 11- Kusamura S, Baratti D, Younan R, ve diğerleri. *Impact of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Systemic Toxicity. Annals of Surgical Oncology.* 2007;14(9): 2550-2558.
- 12- Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, ve diğerleri. *Identification of a Subgroup of Patients*

- at Highest Risk for Complications After Surgical Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg.* 2012;256: 334-341.
- 13- Arslan, NÇ, Sökmen S, Oğuz VA, ve diğerleri. Kolorektal Kanser Kökenli Peritoneal Karsinomatoz Tedavisinde Enfeksiyöz Komplikasyonlar ve Risk Faktörleri. *Kolon & Rektum Hastalıkları Dergisi.* 2015;25(4):122-130.
- 14- Wu HT, Yang XJ, Huang CQ, ve diğerleri. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies. *World Journal of Surgical Oncology.* 2016;14: 246-258.
- 15- Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, ve diğerleri. Safety and Efficacy of Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion with High-Dose Oxaliplatin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology.* 2007;15(2): 535-541.
- 16- Hompes D, D'Hoore A, Van Cutsem E, ve diğerleri. The Treatment of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer with Complete Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Perioperative Chemotherapy (HIPEC) with Oxaliplatin: A Belgian Multicentre Prospective Phase II Clinical Study. *Ann Surg Oncol.* 2012;19: 2186-2194.
- 17- Votanopoulos K, Ihemelandu C, Shen P, ve diğerleri. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *Journal of Surgical Research.* 2013 179: 133-139.
- 18- Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, ve diğerleri. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1575-1581.
- 19- Sun J, Song Y, Wang Z, ve diğerleri. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2012;12:526-536.
- 20- Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, ve diğerleri. A Systematic Review and Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials on Adjuvant Intraperitoneal Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2007;14(10): 2702-2713.
- 21- Mi D-H, Li Z, Yang K-H, ve diğerleri. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Hyperthermia.* 2013;29(2):156-167.
- 22- Chua, TC, Quinn LE, Zhao J, ve diğerleri. Iterative Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Peritoneal Metastases. *Journal of Surgical Oncology.* 2013; 108: 81-88.

5. Klinik Etkililik

5.1. Giriş

Bu bölümde, sistematik literatür taraması sonucunda elde edilen bulgular çerçevesinde HİPEK'in klinik etkililiğine ilişkin bilgiler sunulacaktır. Bölüm içerisinde daha önce açıklanan metodolojik yaklaşım çerçevesinde STD Çekirdek Modelinde klinik etkililik başlıklı bölümdeki soruların yanıtları verilmiştir.

5.2. Değerlendirmeler

Peritoneal karsinomatoz tedavisinde SR ile birlikte HİPEK tedavisinin klinik etkililiğine ilişkin çalışmalarla ilgili en önemli sorun bu çalışmaların genellikle tek merkezli, randomize olmayan az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Randomize klinik çalışmaların ve buna bağlı olarak da meta analizlerin azlığı, bazı yazarlar tarafından da vurgulandığı gibi hem tedavinin etkililiğini değerlendirmede hem de müdahalenin hekimler tarafından uygulanması ve kabulünde sorunlara neden olmaktadır [1, 2]. Bir müdahalenin etkililiğini değerlendirmede en önemli kriterlerden biri bu tedavinin alternatifi olan tedavilerle karşılaştırmalı analizlerin yapılmış olmasıdır. SR ile birlikte HİPEK tedavisini sistemik kemoterapi ya da geleneksel cerrahi yöntemi ile karşılaştıran kapsamlı prospektif çalışmaların olmaması da onkologların bu tedaviye şüphe ile yaklaşmalarına neden olmaktadır [3]. Bu bölümde, sistematik literatür incelemesinde ulaşılan klinik çalışmaların etkililik sonuçları ele alınmaktadır.

Meta-Analizler

Literatür taraması sonucunda 4 meta analize ulaşılmıştır [4, 5, 6, 7].

Huang ve diğerleri [4] tarafından yapılan bir çalışmada, gastrik kanseri olan hastalarda SR ile kombine HİPEK tedavisi ile sadece cerrahi müdahaleyi karşılaştıran veya HİPEK tedavisinde farklı rejimleri karşılaştıran çalışmalar meta analizle değerlendirilmiştir. Yapılan sistematik literatür analizi ve değerlendirmeler sonucunda toplam 1.713 hastadan oluşan 15 randomize klinik çalışmaya ulaşılmış, bunların 10 tanesinin kalitesi meta analize uygun bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda HİPEK (Hazard Oranı: 0,60, $p<0,01$), HİPEK artı ameliyat sonrası intraperitoneal kemoterapi (Hazard Oranı: 0,47, $p<0,01$) ve normotermik intraoperatif intraperitoneal kemoterapi (Hazard Oranı: 0,70, $p<0,01$) müdahalelerinin genel sağkalımın uzatılmasında etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İlave analizler, intraperitoneal kemoterapinin ameliyat sonrası hepatik metastazı %73 oranında azalttığını (Odds Oranı=0.27, %95 GA=0,12

– 0,67, $P<0,01$) ortaya koymuştur.

Mi ve diğerleri [5] tarafından yapılan bir sistematik analiz çalışmasında da rezekte edilebilir ilerlemiş gastrik kanseri olan hastalarda HİPEK tedavisinin etkililiğini ortaya koymak amaçlanmıştır. Çalışmada yapılan sistematik literatür analizi sonucunda 16 randomize kontrollü çalışmaya ulaşılmış ve bu çalışmalar toplam 1.906 hastaya ilişkin verileri içermiştir. Yapılan analizlerde HİPEK tedavisi ile sadece cerrahi tedaviyi karşılaştırmak mümkün olmuştur. Hastalara sadece cerrahi müdahale uygulaması ile cerrahi müdahaleye kombine HİPEK tedavisi karşılaştırıldığında birinci, ikinci, üçüncü, beşinci ve dokuzuncu yıllarda sağkalım oranlarında kombine tedavi lehine istatistiki olarak anlamlı iyileşmeler olduğu ortaya konmuştur. Elde edilen sonuçlara göre birinci yılda zarar oranı 2,99 (%95 GA 2.21-4.05; $p<0,00001$); ikinci yılda zarar oranı 2,43 (%95 GA 1,81 -3,26; $p<0,00001$); üçüncü yılda zarar oranı 2,63 (%95GA 2,17-3,20; $p<0,00001$); beşinci yılda zarar oranı 2,49 (%95 GA 1.97 -3,14; $p<0,00001$) ve dokuzuncu yılda zarar oranı 2,14 (%95GA 1,38 -3,32; $p=0,0007$) olarak belirlenmiştir. Buna ilave olarak, sadece cerrahi müdahale ile karşılaştırıldığında kombine tedavinin rekürans oranlarını da anlamlı ölçüde azalttığı ortaya konmuştur. Buna göre ikinci yılda rekürans oranı 0,42 (%95GA 0,29- 0,61; $p<0,00001$); üçüncü yılda rekürans oranı 0,35 (% 95 GA 0,24-0,51; $p<0,00001$) ve beşinci yılda rekürans oranı 0,47 (%95GA.0,39-0,56; $p<0,00001$) olarak bulunmuştur.

Sun ve diğerleri [6] tarafından yapılan meta analizde serosal invazyonu olan gastrik kanserli hastalarda HİPEK'in etkililiği bu alanda yapılan randomize klinik çalışmalarla değerlendirilmiştir. Çalışmada, ilerlemiş gastrik kanseri nedeniyle gastrektomi geçiren hastaları SR ile birlikte HİPEK tedavisi görenler ve sadece SR uygulanan hastalar (kontrol grubu) olarak ikiye ayıran randomize klinik çalışmalar meta analize dahil edilmiştir. Yapılan analizlerde ayrıca HİPEK grubu mitomisin C kullanılan ve 5-FU kullanılan hastalar olarak ikiye ayrılmıştır. Yapılan literatür taraması sonucunda 10 randomize kontrollü çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmalara toplam 1.062 hasta katılmış ve bunlar HİPEK grubu ($n=518$) ve kontrol grubu ($n=544$) olarak ikiye ayrılmıştır. Yapılan analizde, sağ kalımda HİPEK grubunda kontrol grubuna göre çok anlamlı bir iyileşme gerçekleştiği ortaya konmuştur [mitomisin kullanılan grupta ($RR=0,75$, %95 GA 0,65-0,86; $p<0,00001$); 5-FU kullanılan grupta ($RR=0,69$, %95GA 0,52-0,90, $p<0,00001$; toplamda ($RR=0,73$, %95 GA 0,64-0,83, $p<0,00001$). Ayrıca, HİPEK grubunda rekürans oranının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu da ortaya konmuştur ($RR=0,45$, %95 GA 0,28-0,72; $p=0,001$). Yazarlar,

ilerlemiş gastrik kanser tedavisinde HİPEK tedavisinin genel sağ kalım süresini uzattığı ve peritoneal lokal reküransı engellediği sonucuna varmıştır.

Yan ve diğerleri [7] tarafından yapılan bir başka meta analizde de lokal ilerlemiş rezekte edilebilir gastrik kanser tedavisinde HİPEK'in etkililik ve güvenliğini ortaya koymak amaçlanmıştır. Meta analize gastrik kanserli olan ve HİPEK tedavisi alan ve almayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalar dahil edilmiş olup on randomize klinik çalışma analize dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen analizlerde 1.648 hasta dahil olmuş bunların 873'ü HİPEK tedavisi almış, 775'i almamıştır. Analiz sonucunda, HİPEK tedavisi alan hastalarda sağ kalımda anlamlı bir iyileşme olduğu ortaya konmuştur (hazard oranı= 0,60; %95 GA 0,43-0,83: p=0,002). Yazarlar, yapılan çalışmaların tasarımından dolayı HİPEK'in genel sağ kalım üzerindeki etkisini değerlendirmek mümkünken nüks üzerindeki etkisini belirlemenin mümkün olmadığını belirtmiştir. Yazarlar, mevcut çalışmalar ile, iki tedavi arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı sonuçlara ulaşamadığını belirtmiş ve bu nedenle iyi tasarlanmış, çok merkezli, prospektif bir randomize klinik çalışmanın yapılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Yukarıda kısaca sonuçları özetlenen meta analizlerin tamamı gastrik kanserler kaynaklı peritoneal karsinomatozde SR ile kombine HİPEK tedavisi ile sadece SR'i karşılaştıran çalışmalar analize dahil edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre genel olarak, SR ile birlikte HİPEK, genel sağ kalımı artırmış ve bunun tolere edilebilir morbidite ile mortalite ile gerçekleştirilebildiğini göstermiştir.

Kolorektal ve Gastrik Kanserler

Yapılan sistematik literatür analizinde SR ile kombine HİPEK tedavisini sadece SR ile karşılaştıran 2 çalışmaya ulaşılmıştır [8,9].

Simkens ve diğerleri [8], geleneksel kolon kanseri cerrahisi ile SR+HİPEK tedavisinin kısa dönemli sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmada 371 hasta ameliyat edilmiş, bunların 43'ü ne (%12) SR+HİPEK tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların tümör özellikleri daha kötü olup ameliyat daha kapsamlı olmuştur. Ayrıca bu hastalar, geleneksel tedaviyi alan hastalardan daha genç olup sağlık statüsü açısından daha iyi durumdadırlar. Ancak buna rağmen ameliyat sonrası sonuçlar daha kötü olmuştur. Bu gruptaki hastalarda ameliyat sonrası daha fazla komplikasyon görülmüştür (SR+HİPEK hastalarının %23,3'ünde geleneksel ameliyat geçiren hastaların %14,9'unda). Bunun temel nedeni olarak ise yukarıda da belirtildiği gibi bu hastalarda tümör özelliklerinin daha kötü ve ameliyatın daha kapsamlı olması gösterilmiştir. Yazarlar bu nedenle,

kolorektal cerrahide SR+HİPEK hastalarını seçerken uygun vaka karmasının belirlenmesi ve hastaların buna göre seçilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Yukarıda da ifade edildiği üzere, SR ile birlikte HİPEK tedavisinde az sayıda Faz III çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde Yang ve diğerleri [9] gastrik kanser peritoneal karsinomatozünde SR ile kombine HİPEK tedavisinin klinik etkililiği değerlendirilmiştir. Hastalar sadece SR (n=34) veya SR+HİPEK grubuna (n=34) randomize edilmişlerdir. Her iki gruptaki temel demografik ve klinik özellikler birbirine benzerdir. Çalışma sonuçlarına göre sadece SR grubunda medyan genel sağ kalım 6,5 ay (%95 GA 4,8-8,2 ay), SR+HİPEK grubunda 11,0 ay (%95 GA, 10,0-11,09 ay) (p=0,046) olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır. Yapılan çok değişkenli analizlerde, SR+HİPEK, CC0-1, sistemik kemoterapi ≥ 6 siklus ve ciddi yan etkinin olmaması sağ kalımın bağımsız belirleyicileridir. Yazarlar, tedavinin morbidite profilini de kabul edilebilir gördükleri için SR+HİPEK tedavisinin sağ kalımı geliştiren bir tedavi olarak kullanımını önermişlerdir.

SR ile kombine HİPEK tedavisini sistemik tedavi ile karşılaştırılan çalışmalar da sınırlı sayıdadır. Yapılan sistematik analiz çalışmasında bu kapsamda iki çalışmaya ulaşılmıştır [10, 11].

Alzahrani ve diğerleri [10] tarafından Avustralya'da bir merkezde SR ile kombine HİPEK tedavisinin uzun dönemli sonuçlarını belirleme amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 1996-2014 arasında yapılan 827 peritonektomi işlemi dahil edilmiş olup bunların 220'si peritoneal adenomusinöz, 191'i apendisyal kanser, 234'ü kolorektal kanser, 73'ü peritoneal mezotelyoma, 109'u diğer kategorisindedir. Peritoneal adenomusinözde beş yıllık sağ kalım %80, peritoneal musinöz adenokarsinomada ise beş yıllık sağ kalım %42 olarak bulunmuştur. Peritoneal kanser indeksi <10 olanlarda beş yıllık sağ kalım %60, 10-20 olanlarda %57 ve >20 olanlarda %37'dir. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,09). Peritoneal kanser indeksi 0-5 olanlarda beş yıllık sağ kalım oranı %59, 6-10 olanlarda %15, 11-15 olanlarda %7 ve >15 olanlarda %0 olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.000). Malin peritoneal mezotelyoması olan ve peritoneal kanser indeksi 0 olanlarda beş yıllık sağ kalım oranı %100, 10-20 olanlarda %55 ve >20 olanlarda %39'dur. Aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01). Yazarlar bu sonuçlarla SR ile kombine HİPEK tedavisinin sadece sistemik tedavi ile karşılaştırıldığında daha uzun sağ kalım süresi sağladığı sonucuna varmıştır.

Mirmezami ve diğerleri [11] tarafından yapılan bir çalışmada da kolorektal peritoneal metastazı olan hastalarda SR ile kombine HİPEK tedavisi ile sadece sistemik kemoterapinin karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmada her iki tedavi yöntemini karşılaştıran çalışmaları bulmak amacıyla bir literatür analizi yapılmış ve üçü vaka kontrol biri randomize kontrollü çalışma olmak üzere dört çalışmaya ulaşılmıştır (SR+HİPEK n= 187; Sistemik Kemoterapi n= 155). Yapılan analizlerde SR+HİPEK tedavisinde sistemik tedavi ile karşılaştırıldığında iki yıllık sağ kalım (Odds Oranı 2,78; %95GA 1,72–4,51; P=0,001) ve beş yıllık sağ kalım oranlarının (Odds Oranı 4,07; %95GA 2,17–7,64; P=0,001) daha iyi olduğu bulunmuştur. Mortalite oranı %0 ile %8 arasında değişmiştir. Yazarlar, çalışmaların heterojenliği sınırlı olmasına karşın SR+HİPEK tedavisinin sadece sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında orta ve uzun dönemli sağ kalım açısından daha pozitif prognozu olduğu sonucuna varmıştır.

İlk bölümde de açıklandığı üzere SR ile birlikte HİPEK tedavisi açık ya da kapalı cerrahi yöntemlerle yapılabilir. Yapılan literatür analizinde her iki yöntemi karşılaştıran bir analiz Passot ve diğerleri [12] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, peritoneal yüzey malignitelerinde sadece SR ve SR ile kombine HİPEK tedavisinde laparoskopik ve açık cerrahi yöntemlerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya Ocak 2011 ile Kasım 2012 arasında peritoneal kanser indeksi 10'un altında olan ve laparoskopik yaklaşımla SR+HİPEK tedavisi gören 8 hasta dahil edilmiş bu hastalar aynı özelliklere sahip geçmişte tedavi görmüş ve 8 hastadan oluşan bir kohortla eşleştirilmiştir. Yapılan analizlerde hastanede kalış süresi laparoskopik müdahale gören grupta daha az olup (12 güne karşılık 19 gün) aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır. Medyan izleme süresi 192 gün olmuş (43-638 gün) ve bu süre içinde hiçbir hasta hayatını kaybetmemiştir. Sadece bir hastada komplikasyon görülmüştür. Yazarlar, bu yaklaşımın agresif olmayan ve hastalık şiddeti düşük hastalarda uygulanabilir bir yaklaşım olduğunu ifade etmiştir.

SR ile kombine HİPEK tedavisinde laparoskopik cerrahinin etkisini inceleyen bir başka çalışmada da Facchiano ve diğerleri [13] neoadjuvan, adjuvan ya da palyatif amaçla yapılan laparoskopik HİPEK tedavisinin klinik etkililiğini incelemek amacıyla bir sistematik literatür taraması yapmıştır. Laparoskopik erişim SR'ye gerek olmadığına ya da sınırlı bir rezeksiyon gerektiğinde başvurulan bir yöntemdir. Yapılan incelemede toplam 183 hastadan oluşan sekiz çalışmaya ulaşılmıştır. Bu hastaların 5'inde tedavi neoadjuvan, 102'sinde adjuvan ve 76'sında palyatiftir. Laparoskopik işlemin yapıldığı sırada hastaların 86'sında peritoneal karsinomatöz bulunmaktadır.

Bu hastaların 10'unda laparoskopik HİPEK'den önce kapsamlı bir laparoskopik SR yapılmıştır. Hastaların 37'sinde gastrik kanser, 9'unda meme kanseri, 7'sinde peritoneal mezotelyoma, 13'ünde over kanseri, 11'inde kolorektal kanser, 4'ünde pankreas kanseri, 3'ünde apendisyal neoplasm, 1'inde primer peritoneal karsinom ve 1'inde melanoma bulunmaktadır. Çalışmaların hiçbirisinde hastaların ölümüne ya da ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Yazarlar, bu alanda yapılan çalışmaların az sayıda olması nedeniyle müdahalenin gerçek etkililiğine ilişkin bir veri olmadığından rutin uygulamaya geçilmesinin önerilemeyeceği ancak bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Yapılan sistematik literatür analizinde yukarıda özetlenen meta analizler ve karşılaştırmalı analizler dışında tek merkezli çalışmalara da rastlanmıştır. Bu çalışmalarda genellikle hasta sayısı daha az olup, alternatif tedaviler ile karşılaştırma yapılmamakta, tedavinin genel olarak etkililik ve güvenliği değerlendirilmektedir. Aşağıda bu çerçevede oluşan çalışmalar özetlenmiştir:

- Van Oudheusden ve diğerleri ise [14], daha önce peritoneal karsinomatöz nedeniyle acil cerrahi müdahale gören kolorektal kanser hastalarında SR ve HİPEK tedavisinin klinik etkililiğini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya, iki araştırma merkezine başvuran ve peritoneal karsinomatözü olan 149 kolorektal kanserli hasta katılmıştır. Bu hastaların 36'sında (%24,2) primer tümörün semptomlarının rahatlatılması için yapılan acil ameliyatta peritoneal karsinomatöz teşhis edilmiş ve SR+HİPEK uygulanmıştır. Geri kalan 113 hastada ise hastalar elektif olarak teşhis edilmiş ve tedavi edilmiştir. Medyan sağ kalım akut tedavi alanlarda 36,1 ay, elektif tedavi alanlarda ise 32,1 ay olarak hesaplanmıştır. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir ($p=0,73$). Yazarlar, akut semptomlar nedeniyle yapılan acil ameliyatlarda da SR+HİPEK opsiyonun düşünülmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.
- Çin'de bir merkezde kolorektal kanser nedeniyle peritoneal karsinomatöz olan hastalarda SR ile kombine HİPEK tedavisinin etkililiğini ortaya koymak amacıyla bir Faz II çalışması yapmışlardır [15]. Çalışmaya, 63 SR+HİPEK işlemi gören ve daha sonra kemoterapi alan 60 hasta katılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların peritoneal kanser indeksi hastaların %47'sinde ≤ 20 olarak gözlenmiş tam SR (CC0-1) hastaların %53'ünde gerçekleştirilmiştir. Medyan

tam sağ kalım 16 ay (%95GA, 12.2–19.8 ay), bir yıllık sağ kalım %70,5, iki yıllık sağ kalım %34,2, üç yıllık sağ kalım %22 ve beş yıllık sağ kalım %22 olarak bulunmuştur. Ameliyat sonrası 30 günde mortalite 0, derece III ve IV advers olay %30,2'dir. Tek değişkenli yapılan analizler genel sağ kalımda peritoneal kanser indeksi ≤ 20 , CC0-1 ve altı sıklüsten fazla ameliyat sonrası kemoterapinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Çok değişkenli analizde ise sadece CC0-1 ve ≥ 6 sıklüs kemoterapi etkili bulunmuştur. Yazarlar, Çin'de seçilmiş hastalarda SR+HİPEK tedavisinin kabul edilebilir güvenlik sınırları içinde genel sağ kalımı geliştirebileceği sonucuna varmıştır. Çalışma sonuçlarının diğer toplumlarda yapılan araştırmalara göre daha düşük olmasının nedeni Çin'deki kolorektal kanser hastalarının Batıdan 10 yaş daha genç olması ve genç hastalarda hastalığın daha agresif olmasına bağlanmıştır.

- Kuijpers ve diğerleri [16] tarafından yapılan çalışmada Hollanda'da Hollanda protokolü izlenerek yapılmış SR ve HİPEK tedavisinin uzun dönemli sonuçları incelenmiştir. Çalışmaya 960 hasta katılmış olup bunların 660'sı (%69) kolorektal kanser nedeniyle peritoneal karsinomatöz geri kalanı psödomiksoma peritonei teşhisi ile ameliyat olmuştur. Bu hastalara yapılan 767 işlemin sonucunda (%80) makroskopik tam sitoredüksiyon sağlanabilmiştir. Medyan hastanede kalış süresi 16 gün (aralık 0-166 gün), medyan progresyonsuz sağ kalım kolorektal kanser hastaları için 15 ay (%95 GA 13-17 ay) psödomiksoma peritonei hastaları için 53 ay (%95 GA 40-66 ay) olarak bulunmuştur. Medyan genel sağ kalım ise kolorektal kanser hastaları için 33 ay (%95 GA, 28-38 ay), psödomiksoma peritonei hastaları için 130 ay (%95 GA 98-162 ay) olarak bulunmuştur. Kolorektal kanserde üç yıllık sağ kalım oranı %46, beş yıllık sağ kalım oranı %31 iken psödomiksoma peritonei hastalarında üç yıllık sağ kalım oranı %77, beş yıllık sağ kalım oranı ise %65 olarak bulunmuştur. Yazarlar, bu sonuçlarla Hollanda SR ve HİPEK protokolünün güvenli ve genel sağ kalımı iyileştirici bir yaklaşım olduğunu ve SR ile HİPEK tedavisine daha iyi uyumlu kemoterapinin bulunması için çalışmalar yapılması gerektiğini ancak bu çalışmalar yapılanaya kadar sağ kalım için en iyi tedavinin bu yaklaşım olduğunu ifade etmişlerdir.
- Hompes ve diğerleri [17] tarafından Belçika'da çok merkezli bir faz II klinik çalışmasında kolorektal kanser peritoneal karsinomatözünde SR ve oksaliptin ile HİPEK tedavisinin klinik etkililiği incelenmiştir. Çalışmaya 48 hasta

katılmış olup medyan peritoneal kanser indeksi 11 (aralık 1-22), medyan operasyon süresi 460 dakika (aralık 125-840 dakika), 30 gün mortalite oranı %0'dır. Medyan izleme süresi 22,7 ay olup (aralık 3,2-55,7) bir yılda genel sağ kalım %97,9 (%95 GA 86,1-99,7), iki yılda genel sağ kalım %88,7 (%95 GA73,6-95,4) olmuştur. Birinci yılda hastaliksız sağ kalım %65,8 (%95 GA 52,3-76,2), ikinci yılda hastaliksız sağ kalım ise %45,5 (%95 GA, 34,3-55,9) olarak bulunmuştur. Nükse kadar geçen medyan süre 19,8 aydır.

- Hultman ve diğerleri [18] tarafından yapılan bir çalışmada ise gastrik kanser nedeniyle peritoneal karsinomatözü olan 18 hastada neoadjuvan sistemik kemoterapiden sonra SR ve HİPEK tedavisinin etkililiğini ortaya koymak amaçlanmıştır. Hastalara önce üç ay boyunca neoadjuvan tedavi verilmiş daha sonra SR+HİPEK+EPİK tedavisi uygulanmıştır. Hastaların sadece sekizinde tedavinin tamamı uygulanabilmiş olup genel sağkalım 14,3 ay olarak saptanmıştır (aralık 6.1 – 34.3, %95 GA 6.6 – 20.3). Altı hastada makroskopik olarak radikal cerrahi yapılmış ve bu hastalarda genel sağ kalım 19,1 ay olarak hesaplanmıştır (aralık 6.1 – 34.3, % 95 CI 6.9 – 27.1). Ameliyat sonrası 90 gün içinde ölüm %10 (bir hasta) advers olay oranı %62,5 (II-IV derece arası) olarak görülmüştür. Yazarlar, gastrik kanser sonrası peritoneal karsinomatözü olan hastalarda makroskopik radikal cerrahi gerçekleştirilmediği sürece genel sağ kalım süresinin uzamadığını ancak tedaviden kaynaklı morbiditenin çok yüksek olduğunu, bu nedenle de bu tedavinin randomize kontrollü bir çalışma yapılmadan rutin tedavi haline gelmesinin önerilmediğini belirtmiştir.
- Li ve diğerleri [19] tarafından yapılan bir çalışmada gastrik kanser hastalarında SR ve HİPEK tedavisinin sağ kalım faydalarını değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışma tek merkezli olup 1992 ile 2002 yılları arasında tedavi edilen 128 hastayı kapsamıştır. Çalışmada sağ kalım sonuçları, rezekte edilen ve edilmeyen gruplarla, sadece rezekte edilen ve rezekte edilip HİPEK tedavisi alan gruplarla yapılmıştır. Yapılan analizler sonucunda beş yıllık sağ kalım oranları rezekte edilen gruptaki hastalarda %5,5, rezekte edilmeyen gruptaki hastalarda %0'dır. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,001). Yapılan çok değişkenli analizler, cerrahi rezekte geçiren hastalarda prognozun diğerlerine göre çok daha iyi olduğunu ortaya koymuştur. Rezekte edilen hastalarda medyan sağ kalım, rezekte edilemeyenlere göre daha yüksektir (11,8 aya karşılık 6,0 ay). Benzer şekilde rezekte edilen ve HİPEK tedavisi alan hastalarda kümülatif

sağ kalım oranı sadece rezekte edilen hastalara göre daha yüksek olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0,025$). Sağ kalım ile ilgili yapılan çok değişkenli analizler ile, HİPEK'in peritoneal metastazı olan gastrik kanser hastalarında daha iyi bir prognoz gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Rölatif Risk=2,261, $p= 0,012$).

- Desantis ve diğerleri[20], 356 hasta üzerinde yapılan 401 SR ile kombine HİPEK işleminde mortalite ve III ve IV. derece advers olayları değerlendirmişlerdir. Çalışmanın onkolojik sonuçlarına göre sağkalımı etkileyen faktörler karsinomatözün histolojik türü ($p<0,0001$), Sugarbaker Peritoneal Kanser İndeksi ($p<0,0001$), cerrahın deneyimi ($p=0,004$), karsinomatözün nüks durumu ($p=0,0009$), SR'den önce kemoterapi alınıp alınmadığı ($p=0,0002$), peritoneal karsinomatözden etkilenen bölgelerin sayısı ($p<0,0001$), ameliyat süresi ($p=0,001$), perioperatif kan transfüzyonu ($p=0,002$), peritonektomi sayısı ($p=0,001$), anastomoz sayısı ($p=0,01$) ve ameliyatın kalitesi ($p<0,0001$) olarak belirlenmiştir. Çalışmada medyan genel hastalısız sağ kalım 16,8 ay olarak bulunmuş, bu süre psödomiksoma peritoneide 89,4 ay olurken gastrik kanserde 8,1 ay olarak bulunmuştur ($p<0,0001$).
- Yan ve diğerleri [21], tarafından yapılan bir çalışmada da malin peritoneal mezotelyomada SR ile kombine HİPEK tedavisinin sonuçları değerlendirilmiştir. Değerlendirme, çok merkezli olup 405 hastadan elde edilen verilerle yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 50 (standart sapma 14 yıl) olup %79'unda epitelyal tümör bulunmaktadır. Hastaların % 92'si HİPEK tedavisi almış, %31'inde 3-4. derece komplikasyonlar görülmüştür. Yapılan analizler sonucunda medyan genel sağ kalım 53 ay (1-235 ay) ve 3 yıllık sağ kalım %60, 5 yıllık sağ kalım %47 olarak bulunmuştur. Yapılan tek değişkenli analizlerde yaş (≤ 50 , $p=0003$), cinsiyet (kadın $p<0,001$), epitelyal alt tür ($p=0,006$), lenf nodu metastazının olmaması ($p=0,008$), karın dışı metastazın olmaması ($p=0,013$), peritoneal kanser indeksi (≤ 20 , $p=0,002$), CC0 veya CC1 ($p<0,001$) ve HİPEK tedavisi almanın ($p=0,049$), prognozu etkileyen önemli faktörler olduğu ortaya konmuştur. Yazarlar, bu hasta grubunda SR ile kombine HİPEK tedavisinin genel sağ kalımı uzatmada başarılı olduğu sonucuna ulaşmıştır.
- Wu ve diğerleri [22] tarafından tek merkezli, 50 hasta (52 ameliyat) üzerinde lobaplatin ile dosetaksel kullanılan bir SR+HİPEK çalışmasında tedavinin

genel sağ kalım ve güvenlik üzerindeki etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. Hastaları izleme zamanı medyan 22.5 aydır. Çalışma sonunda medya genel sağ kalım 14,3 ay (%95 GA, 7.6- 21.0) olarak bulunmuştur. Bir, iki ve üçüncü yıl genel sağkalım oranları sırasıyla %58.0, %40,0 ve %32,0'dır.

- Turrini ve diğerleri [23] tarafından yapılan bir çalışmada peritoneal karsinomatöz tedavisinde SR ile kombine HİPEK tedavisinin ameliyat sonrası sonuçlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya altmış hasta katılmıştır. Mortalite oranı %0, morbidite ise %33 olarak bulunmuştur. Medyan sağ kalım süresi 39 ay, bir yıllık sağ kalım oranı %100, 3 yıllık sağ kalım oranı %51 ve 5 yıllık sağ kalım oranı %37 olarak bulunmuştur.
- Jafari ve diğerleri de [3], SR ile kombine HİPEK tedavisinde yapılan çalışmaların sınırlı sayıda hasta üzerinde ve tek merkezde yapılmasını eleştirmiş ve Amerikan Cerrahlar Birliğinin Ulusal Cerrahi Kalite Geliştirme Program merkezlerinde yapılan ameliyatlarda 30 günlük mortalite ve morbiditeyi değerlendirmiştir. Çalışmaya katılan 694 hastadan %14'ünde apendisyal kanser, %11'inde primer peritoneal kanser ve %8'inde kolorektal kanser bulunmaktadır. Çalışmada 30 gün içinde yeniden hastaneye yatış oranı %11, yeniden ameliyat oranı %10 ve genel mortalite oranı %2 olarak bulunmuştur. Yazarlar, bu sonuçlarla bu merkezlerde yapılan ameliyatlarda kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranlarının bulunduğu sonucuna ulaşmıştır.
- Esquivel ve diğerleri[2] tarafından Amerikan Peritoneal Yüzey Maligniteleri Derneğinin sonuçlarını sunan çalışmada da eksik sitoredüksiyon oluşacak hastalarda ve medyan sağ kalım süresinin 8 ay olarak beklendiği hastalarda SR+HİPEK tedavisinin uygulanmaması gerektiği belirtilmiştir. Dernek, peritoneal karsinomatöz olan kolorektal kanser hastalarında en az 30 ay medyan sağ kalım süresinin hedeflenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.
- Chua ve diğerleri tarafından [24], yapılan bir çalışmada, nükseden peritoneal metastazda tekrarlayan SR ve HİPEK tedavisi (n=79), primer SR ve HİPEK tedavisi (n= 466) ile karşılaştırılmış ve tedavinin sonuçları güvenlik ve sağ kalım açısından incelenmiştir. Çalışmada medyan sağ kalım 48 ay, beş yıllık sağ kalım oranı %34 olarak bulunmuştur. Kanser türüne göre incelendiğine 3 yıllık sağ kalım oranları, kolorektal, apendisyal psrödomiksoma, peritoneal mezotelyoma ve apendis kanseri için sırasıyla %0, %74, %80 ve %72 olarak

bulunmuştur. Sağ kalımın bağımsız belirleyicileri, yaş ($p=0,049$), primer SR ve HİPEK ile tekrarlanan SR ve HİPEK arasındaki süre ($p=0,008$), ince bağırsak rezeksiyonu ($p<0,001$) ve HİPEK ($p=0,005$) olarak bulunmuştur.

- Wu ve diğerleri [25] tarafından abdominal ve pelvik malignitelerde SR ile kombine HİPEK tedavisinde loboplatin ve dosetaksel kullanımının sağ kalım üzerindeki etkisini belirlemek üzere 100 hasta ve 105 işlemin verileri değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalara 6.000mL normal salin içinde 50 mg/m² loboplatin ve 60mg/m² dosetaksel 43 ± 0.5 °C’de 60 dakika boyunca uygulanmıştır. İşlemden altı gün sonra yaşamsal veriler değerlendirilmiştir. Ameliyattan bir hafta sonra bütün kan testleri normale dönmüştür. Çalışmada medyan genel sağ kalım 24,2 ay (%95 GA, 15.0–33.4 ay), bir yıllık sağ kalım oranı %77,5; üç yıllık sağ kalım oranı %32,5 ve beş yıllık sağ kalım oranı %19,8 olarak bulunmuştur. Yapılan analizlerde genel sağ kalımı en çok etkileyen prognostik faktörler; peritoneal karsinomatözün kaynağı, peritoneal kanser indeksi, SR operasyonunun tamlik derecesi, adjuvan kemoterapi siklus sayısı ve ciddi advers olaylar olarak bulunmuştur. Yazarlar, lobaplatin ve dosetaksel ile SR+HİPEK tedavisinin hastaların yaşam süresini uzatan ve kabul edilebilir güvenliğe sahip bir tedavi olduğu sonucuna varmışlardır.
- Graziosi ve diğerleri [26] tarafından yapılan bir çalışmada SR ile kombine HİPEK tedavisinde sağ kalım için prognostik faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışma tek merkezli olup 64 hasta katılmıştır. Beş yıllık genel sağ kalım %55 olarak bulunmuştur. Genel sağ kalım, primer tümörün lokasyonu, genel sağ kalım, ameliyat öncesi serum albümin düzeylerine göre farklılık göstermiştir. Albumin düzeyi yüksek olan hastalarda beş yıllık sağ kalım %70 iken düşük olan hastalarda %38($p<0,05$) olmuştur. Sağ kalım süresini etkileyen bir başka faktör, advers olaylardır. Buna göre, minör advers olayların görüldüğü hastalarda (derece I ve II) üç yıllık sağ kalım %62 iken majör advers olayların görüldüğü hastalarda bu oran %28 olarak gerçekleşmiştir ($p<0,01$). Yazarlar, ameliyat öncesi parametrelerin iyi değerlendirilmesi halinde lokal ilerlemiş gastrointestinal malignitelerde SR+HİPEK tedavisinin etkili ve güvenilir bir tedavi olduğunu belirtmişlerdir.
- Vassos ve diğerleri [27], tekrarlayan peritoneal karsinomatözü olan hastalarda SR ile kombine HİPEK tedavisinin etkililiğini değerlendirmek üzere 85

hastanın verilerini analiz etmişlerdir. Çalışmaya katılan hastaların altısı (%7) ikinci bir SR+HİPEK tedavisi almış olup bunların ikisinde mezotelyoma, birinde over adenokarsinom, birinde rahim leiomyosarkoma, birinde kolon adenokarsinomu ve birinde apendisyal adenokarsinom olduğu belirlenmiştir. İki işlem arasındaki medyan süre 26 aydır (aralık 8-61). Kolon ve apendisyal karsinomu olan hastalar ikinci ameliyattan sonra üçüncüsünü de olmuşlardır (medyan süre 14 ay). CC-0 sitoreduksiyon skoruna ilk ameliyatların tümünde, ikinci ameliyatların ise %67'sinde ulaşılmıştır. Üçüncü ameliyatların her ikisinde de CC-0 skoruna ulaşılmıştır. Tekrarlayan SR+HİPEK'den 30 gün sonra morbidite %33 olup (%16 derece III ve IV) ne ikinci ne de üçüncü ameliyattan 30 gün sonra mortalite görülmüştür. Birinci SR+HİPEK ile peritoneal nüks arasında hastalıksız sağ kalım süresi 17 ay (aralık 8-30) olup ikinci ameliyattan sonra 18 ay (4-33) hastalıksız sağ kalım sağlanmıştır. 74 aylık bir medyan izlem süresinden sonra (aralık 39-151) bütün hastalar kemoterapi altında hastalıkla (n=5) veya hastalıksız (n=1) yaşamıştır. Yazarlar, deneyimli merkezlerde tekrarlayan SR+HİPEK tedavisinin güvenle uygulanabileceğini ve seçilmiş hastalarda nükseden peritoneal karsinomatözde tekrarlayan SR+HİPEK tedavisinin bir tedavi seçeneği olarak düşünülebileceğini belirtmişlerdir.

Görüldüğü üzere, SR ile birlikte HİPEK tedavisinin klinik etkililiği üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların kolorektal kanser kaynaklı peritoneal karsinomatöz için sonuçları Tablo 7'de, gastrik peritoneal karsinomatöz için sonuçları Tablo 8'de peritoneal mezotelyoma kaynaklı peritoneal karsinomatöz için sonuçları ise Tablo 9'da özetlenmektedir [19].

Tablo 7: Kolorektal Peritoneal Karsinomatöz Tedavisinde SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Faz II Çalışmalarının sonuçları [19]

Referans	Yıl	Hastalar	Ortalama İzlem (ay)	Yıllara Göre Genel Sağ Kalım (%)				
				1	2	3	4	5
Schneebaum vd.	1996	15	15	-	-	-	-	-
Elias vd.	1997	29	12	88	55	40	-	-
Pujimura vd.	1999	14	-	51	-	21	-	-
Loggie vd.	2000	36	27	60	39	24	-	-
Cavaliere vd.	2000	14	30	-	64	-	-	-
Witcamp vd.	2000	29	36	82	45	23	-	-
Beujard vd.	2000	21	12	50	-	-	-	-
Piso vd.	2001	17	39	-	-	-	75	-
Elias vd.	2001	64	36	60	47	36	-	27
Culliford vd.	2001	47	17	-	-	-	-	28
Zoetmulder vd.	2002	36	-	-	-	-	-	20
Shen vd.	2003	40	52	60	-	24	-	-
Pilati vd.	2003	34	14	-	31	-	-	-
Pestieau vd.	2003	99	-	100	-	-	-	30
Glehen vd.	2004	53	-	55	-	-	-	11
Toplam		543	10-52	-	>40	-	-	20

vd: ve diğerleri

Tablo 8: Gastrik Peritoneal Karsinomatoz Tedavisinde SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Klinik Çalışmalarının Sonuçları [19]

Referans	Hasta	HİPEK	Morb. N(%)	Mort. N(%)	Medyan İzlem (ay)	Medyan Sağ Kalım (ay)	Genel Sağ Kalım		
							1	2	5
Yonemura vd.	107	Açık teknik MMC, 30mg, DDP 300mg, Etoposid 150mg, 8L normal salin, 42-43°C, 60dk	23 (15,9)	5 (2,8)	46	11,5 CCR0:19,2 CCR1-3:7,8	35,5	13,1	6,7
Yonemura vd.	83	Açık teknik, MMC 30mg, DDP 300mg, etoposid 150mg, 8L normal salimn, 42-43°C, 60 dk	-	-	46	CCR 0: 13,9 CCR1-3: 6,8	45	-	11
Yonemura vd.	48	Açık teknik, MMC 30mg, DDP 300mg, 8L normal salin, 42-43°C, 60 dk.	9 (19,0)	2 (4,0)	-	-	-	-	61,0
Scaringi vd.	26	Kapalı teknik, MMC 120mg, DDP 200mg, 6L normal salin, 42-43 °C, 90-120 dk	10 (38,5)	1 (3,8)	-	6,6	-	-	-
Fujimoto vd.	15	Kapalı teknik, MMC 30-50 mg, 44,7-48,7°C, 120 dk	2 (13,3)	0	-	7,2±4,6	-	-	-
Fujimoto vd.	71	Kapalı teknik, MMC 10mg/mL, 44,5-45°C, 120 dk	2 (2,8)	0	7	-	88,0	76,0	2,0

Devamı

Hall vd	34	Kapalı teknik, MMC 10mg/ mL, 40°C, 120 dk	12 (35,0)	0	-	8	27,0	23,0	6,0
Fujimura vd.	31	Açık teknik, MMC 20 mg/ m ² , DDP 200mg/m ² , 6L normal salin, 42-52°C, 90- 120dk	6 (19,4)	0	-	9	33,3	8,3	0,0
Hamazoe vd.	42	Kapalı teknik, MMC 10ug/ mL, içeri 40- 45°C, dışarı 40-42°C, 60 dk	2 (4,8)	0	>6	77	90,0	80,0	64,3
Kim vd.	52	Kapalı teknik, MMC 10ug/ mL, içeri 44°C	19(36,5)	0	38	36	-	-	32,7
Yang vd.	68	Açık teknik, MMC 30mg, DDP 120 mg, 42°C, 120 dk	5 (14,7)	0	32	PCI≤20	-	-	-
Chen vd.	500	Açık teknik, klorheksidin diasetat hidrat 0,6, 4L su, 43°C 4 dk	-	-	-	-	88,7	66,2	63,6
Zhu vd	52	Açık teknik, DDP 50mg/L, MMC 5mg/L, 43°C, 60 dk	-	-	72	-	76,9	66,2	55,2

Morb: Morbidite, Mort: Mortalite, dk: Dakika

Tablo 9: Gastrik Peritoneal Karsinomatóz Tedavisinde SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Klinik Çalışmalarının Sonuçları [19]

Referans	Hasta	Ülke	Medyan İzlem (ay)	Medyan GS (ay)	Medyan HSK (ay)	Morbidite (%)	Mortalite (%)
Baratti vd.	12	İtalya	27	-	24	-	0
Baratti vd.	12	İtalya	64	-	11	8,3	0
Blackham vd.	34	ABD	72	40,8	9,1	-	-
Brigand vd.	15	Fransa	46,7	35,6	-	-	0
Chua vd.	20	Avustralya	18,1	29,5	7,2	65,0	5,0
Sebbag vd.	33	ABD	21,3	31	-	33,0	3,0
Tudor vd.	20	Avustralya	18	30	8	65,0	5,0
Deraco vd.	61	İtalya	20	-	28	23,0	0
Deraco vd.	116	İtalya	-	31,4	14,4	41,3	2,6
Loggie vd.	12	ABD	45,2	34,2	-	33,0	8
Mi vd.	12	Türkiye	10	-	-	90,0	20
Macuks vd.	12	Türkiye	-	-	-	-	-
Markman vd.	19	ABD	25	19	-	-	-
Feldman vd.	49	ABD	-	92	17	25,0	-
Chua vd.	26	Avustralya, İtalya, Fransa, ABD	54	-	-	26,9	0
Schaub vd.	104	ABD	49,4	52	20,8	-	-
Yan vd.	401	Avustralya, Fransa, İtalya, ABD, BK, Almanya	33	53	-	46,0	2
Yano vd.	17	BK	13	-	-	41,0	12
Yonemura vd.	21	Japonya	-	-	-	46,2	-
Elias vd	26	Fransa	54	>100	40	54,0	4

GS: Genel Sağ Kalım, HSK: Hastalısız Sağ Kalım, ABD: Amerika Birleşik Devletleri, vd. ve diğerleri, BK: Birleşik Krallık

SR ile kombine HİPEK tedavisinde tedavi sonuçlarını yaşam kalitesi açısından değerlendiren de sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [28, 29, 30] :

- Shan ve diğerleri [28] tarafından yapılan bir çalışmada peritoneal karsinomatözde SR ile kombine HİPEK tedavisinin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen bir sistematik tarama ve meta analiz yapılmıştır. Yapılan sistematik analiz sonrasında 15 makaleye ulaşılmış olup bu çalışmalara katılan toplam hasta sayısı 1.583'tür. Yapılan analizlerde, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin 3-4 aylarda azaldığı ve bir yıl sonra ameliyat öncesi duruma eş değer düzeye ya da daha iyi bir düzeye geldiği ortaya konmuştur. Fiziksel iyilik hali cerrahi müdahaleden sonra düşmekte ve üçüncü ay civarında en kötü durumuna gelmekte ancak 6 ila 12 ay sonra eski durumuna ya da daha iyi bir konuma gelmektedir. Buna karşılık sosyal iyilik hali, başlangıçtaki duruma göre önemli bir değişiklik göstermemektedir. Fonksiyonel iyilik hali de fiziksel iyilik halinde olduğu gibi 6-12 ay sonrasında ameliyat öncesi konumuna ya da daha iyi bir düzeye gelmektedir. En büyük gelişme duygusal iyilik halinde sağlanmakta olup, başlangıçta ameliyat ile ilgili morbidite nedeniyle düşmesine karşın üç ay içinde ameliyat öncesi ya da daha iyi bir düzeye ulaşmıştır. Yapılan analizler iyileşme oranının %38 düzeyinde olduğunu ortaya koymuştur. Yazarlar, çalışmanın sonunda SR ile kombine HİPEK'in hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde gözle görülür bir fayda sağladığını ve ameliyattan 1-2 sene sonra ameliyat öncesine göre daha iyi ya da benzer bir düzeye geldiğini ortaya koymuştur. Yapılan kantitatif analizler, başlangıca göre %28 oranında bir iyileşme göstermiştir.
- Tan ve diğerleri[29], Asya nüfusunda SR ile kombine HİPEK tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmaya 27 hasta katılmış ve yaşam kalitesi European Organization for Research and Treatment of Cancer and Treatment of Cancer QIQ-C30 anketi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, hastalığı tedavi edilmiş, aktif olarak tedavi almayan, ECOG skoru 0 veya 1 olan 393 kanser hastasının skorları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %55'inde (n=15) over kanseri, %19'unda (n=5) apendisyal kanser; %15'inde (n= 4) kolorektal kanser bulunmaktadır. Hastaların medyan peritoneal kanser indeksi skoru 15 olup 25 hastanın CC skoru 0, 2 hastanın CC skoru 1'dir. Çalışma sonucunda elde edilen SR+HİPEK tedavisi alan hastalarla kontrol grubunun skorlarının birbirlerine benzer olduğu ortaya konmuştur

(Tablo 10). Tabloda da görüldüğü üzere, Yazarlar, çalışmanın sonucunda tedavi alan hastaların yaşam kalitesinin tedavi olmuş kanser hastalarına eşdeğer olduğu sonucuna ulaşmıştır.

Tablo 10: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisi Alan Hastaların Yaşam Kalitesi Skorlarının Hastalığı Olmayan Kanser Hastalarının Skorları ile Karşılaştırılması [29]

Yaşam Kalitesi Parametresi	Ortalama Skor (%95 GA)	Referans Değeri	p değeri
Fonksiyon Skoru			
Genel Sağlık	67 (59-75)	71	0,335
Fiziksel Fonksiyon	85 (78-91)	85	0,908
Rol Fonksiyonu	89 (83-96)	87	0,487
Duygusal Fonksiyon	83 (76-89)	81	0,567
Bilişsel Fonksiyon	88 (83-94)	81	0,014*
Sosyal Fonksiyon	83 (74-93)	86	0,567
Semptom Skoru			
Halsizlik	17 (10-25)	25	0,040*
Bulantı ve Kusma	7 (1-13)	4	0,308
Ağrı	13 (5-21)	18	0,204
Dispne	8 (2-15)	15	0,051
Uykusuzluk	16 (6-25)	24	0,052
İştahsızlık	7 (1-14)	11	0,230
Kabızlık	12 (4-20)	11	0,820
Diyare	7 (1-14)	6	0,720
Finansal Güçlük	21 (10-33)	23	0,776

* İstatistiki olarak anlamlı

- Tsilimparis ve diğerleri [30] tarafından yapılan bir çalışmada da SR ile kombine HİPEK tedavisine ilişkin riskin almaya değer olup olmadığı sorusu sorulmuş ve tedavinin yaşam kalitesine etkileri irdelenmiştir. Çalışmaya, tedavinin uygulandığı 90 hasta katılmış ve yaşam kalitesi European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire ile ölçülmüştür. Yapılan analizler sonucunda fiziksel ve rol fonksiyonlarının ameliyattan 6 ay sonra iyileşmeye başladığı ve 24. ayda yapılan ölçümlerde başlangıç değerlerine ulaştığı, duygusal fonksiyonların düşük bir başlangıç noktasından başlayıp 12. ayda başlangıç değerlerine ulaştığı, bilişsel ve sosyal fonksiyonun yavaş işlediği, yorgunluk, diyare, dispne ve uyku bozukluklarının 6 aylık izleme döneminde sabit kaldığı daha sonra yaşayanlarda geliştiği

sonucuna ulaşılmıştır. Yazarlar, yaşam kalitesi ile ilgili boyutların zaman içinde geliştiğini bu nedenle hastaların tedaviye kabul edilip edilmemesini değerlendirirken yaşam kalitesi boyutunun göz önüne alınmaması gerektiği sonucuna ulaşmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

Tablo 11: SR ve HİPEK Tedavisinden Sonra Hastane Ziyaretlerinde Ortalama Fonksiyon Skorları [30]

Ziyaret	Genel		Fiziksel Fonksiyon		Rol Fonksiyonu		Duygusal Fonksiyon		Bilişsel Fonksiyon		Sosyal Fonksiyon	
	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
Referans	70,8	22,1	90,1	16,7	88,0	22,9	78,7	21,0	91,2	17,0	91,0	19,4
Başlangıç	69,3	24,7	85,5	20,7	77,5	28,4	63,7	26,8	90,6	16,4	69,3	28,5
1 ay	54,9	20,3	57,9	23,9	46,2	31,3	54,9	21,6	74,5	27,7	44,9	28,9
6 ay	66,3	22,2	71,6	22,7	59,1	29,3	62,7	22,3	74,6	24,8	55,9	27,0
12 ay	66,4	23,6	75,6	23,7	58,9	34,4	60,9	26,1	78,1	23,7	59,4	32,8
24 ay	70,6	22,8	75,3	23,4	74,5	29,5	66,7	27,0	80,4	22,2	66,7	32,8
36 ay	77,8	20,8	86,7	11,2	72,2	25,1	76,4	17,8	86,1	16,4	69,4	24,5

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Over Kanserleri

Yapılan sistematik literatür analizinde yukarıda özetlenen gastrik ve kolorektal kanserler çalışmalarının yanında over kanseri çalışmalarına da rastlanmıştır. Bu çalışmalarda genellikle hasta sayısı daha az olup, alternatif tedaviler ile karşılaştırma yapılmamakta, tedavinin genel olarak etkililik ve güvenliği değerlendirilmektedir. Aşağıda bu çerçevede oluşan çalışmalar özetlenmiştir.

- Bakrin ve diğerleri [31] tarafından Fransa'da 566 hastanın 607 işlemi verileri üzerinden retrospektif olarak yapılan bir çalışmada ilerlemiş epitelyal over kanseri kaynaklı peritoneal karsinomatoz tedavisinde SR ile kombine HİPEK tedavisinin sonuçları incelenmiştir. Çalışmada mortalite %0,8, derece III ve IV morbidite oranları ise %31,3 oranında bulunmuştur. Medyan genel sağ kalım ilerlemiş epitelyal over kanserinde 35,4 ay, nükseden epitelyal over kanserinde ise 45,7 ay olarak bulunmuştur. Peritoneal kanser indeksi ve hastalığın kapsamı prognozu belirleyen en önemli bağımsız değerışken olarak bulunmuştur. Bir

yıllık sağ kalım oranı %83, üç yıllık sağ kalım oranı %47 ve beş yıllık sağ kalım oranı %17 olarak bulunmuştur. Nüks olmadan sağ kalım oranları birinci yılda %52, üçüncü yılda %18 ve beşinci yılda %12'dir. CC-0 ile tedavi edilen hastalarda meydan sağ kalım 41,5 aydır.

- Rettenmaier ve diğerleri [32], over kanseri tedavisinde laparoskopik SR + HİPEK tedavisinden sonra kemoterapinin etkililiğini ortaya koymak amacıyla 37 hastadan oluşan bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya katılan hastalar ameliyat sonrasında karboplatin ve paklitakselden oluşan kemoterapi kürleri almıştır. Çalışmaya katılan hastalar tedaviye iyi tolere etmiş, yeniden hastaneye yatış olmamış, 6 hastada 3/4 derece anemi gerçekleşmiştir. Çalışmada hastaliksız sağ kalım 13 ay genel sağ kalım ise 14 ay olarak bulunmuştur. Yazarlar bu tedavinin uygun ve tolere edilebilir bir tedavi olduğu sonucuna ulaşmış ancak HİPEK'in halen tartışmalı bir tedavi olması ve yapılan çalışmaların az olması nedeniyle ilave çalışmaların yapılması gerektiğini ifade etmişlerdir.
- Giorgio ve diğerleri [33] tarafından yapılan bir çalışmada over kanseri nedeniyle gelişen peritoneal karsinomatöz tedavisinde SR ile kombine HİPEK tedavisinin klinik etkililiği değerlendirilmiştir. Çalışma tek merkezli, randomize olmayan bir Faz II çalışması olup primer ilerlemiş ya da nüks etmiş 47 over kanserli hasta katılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların büyük çoğunluğunda yoğun over karsinomatözü (Peritoneal Kanser İndeksi= 14,9) hastaların %87,2'sinde tatmin edici sitoredüksiyona ulaşılmış (CC-0/CC1), %59'unda tam sitoredüksiyon elde edilmiştir. Ortalama sağ kalım süresi 30,4 ay olarak bulunmuştur. Uzun dönemli sonuçlar ele alındığında ise 5 yıllık genel sağ kalım oranı %16,7 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar benzer çalışmalarda elde edilen oranlarla uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Yazarlar, sonuç olarak peritoneal over karsinomatözü olan hastalarda HİPEK ile kombine SR tedavisinin uzun dönemli sağ kalım açısından gelecek vaat eden bir yöntem olduğu, mortalite ve morbidite sonuçlarının kabul edilebilir olduğu sonucuna ulaşmıştır.
- Deraco ve diğerleri [34] tarafından yapılan bir çalışmada, nükseden epitelyal over kanserinde ikincil SR ile kombine HİPEK tedavisinin klinik etkililiği incelenmiştir. Çalışma çok merkezli bir çalışma olup 56 hasta ve 57 işlemten oluşmaktadır. HİPEK tedavisinde sisplatin ve doksorubisin veya sisplatin ve mitomisin C kullanılmıştır. Çalışmada medyan genel sağ kalım 25,7 ay (%95GA

20.3–31.0) ve progresyonsuz sağ kalım 10,8 ay (%95GA 5.4–16.2) olarak bulunmuştur. Beş yıllık genel sağ kalım ise %23, beş yıllık progresyonsuz sağ kalım ise %7 olarak bulunmuştur. Yazarlar, tekrarlayan epitelyal over kanseri tedavisinde SR ile kombine HİPEK tedavisinin gelecek vaat eden bir tedavi yöntemi olduğunu ve yöntemin özellikle ECOG statüsü uygun, ameliyat öncesi albümin düzeyi >35 mg/dl olan ve optimal olarak sitoredüktif hastalığı olanlarda uzun süreli sağ kalım sağlayabileceğini belirtmişlerdir.

- Ansaloni ve diğerleri [35] tarafından yapılan bir başka çalışmada da ilerlemiş epitelyal over kanseri nedeniyle peritoneal karsinomatöz olan hastalarda SR ile kombine HİPEK tedavisinin mortalite ve morbidite sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışma açık, prospektif, randomize olmayan ve tek merkezli bir faz II çalışmasıdır. Çalışmaya 39 hasta katılmış olup yaş ortalaması 57,3'dür. Çalışmada ameliyat sonrası ölüm gerçekleşmemiş, hastaların %18'inde ameliyat sonrası komplikasyonlar gelişmiştir. Hastaların %8'inde yeniden operasyon yapılmış, %59'unda nüks görülmüştür. Ortalama nüks süresi 14,4 aydır. Yazarlar, elde edilen sonuçlarla ilerlemiş epitelyal over kanseri nedeniyle peritoneal karsinomatöz olan hastalarda SR ile kombine HİPEK tedavisinin uygun bir tedavi yöntemi olduğunu ifade etmiş ancak ilave çalışmaların yapılması gerektiğini belirtmiştir.
- Spiliotis ve diğerleri [36] tarafından yapılan Faz II çalışmasında 8 yıllık dönemde (2006-2013), konservatif veya ameliyat sonrası cerrahi ve sistemik kemoterapi ile ilk tedaviden sonra hastalık rekürrensi yaşayan ileri evre over kanseri (Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Birliği [FIGO] IIIc ve IV) 120 kadın hasta HIPEC ve sistemik kemoterapi veya Sitoredüktif cerrahi (SC) ve sistemik kemoterapi gruplarına randomize şekilde dağıtılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. HIPEC grubunda ortalama sağkalım 26.7 iken, SC grubunda 13.4 ay olarak belirtilmiştir (p <0.006). Üç yıllık yaşam süresi HIPEC için %75, SC için %18 idi (p <0.01). HIPEC grubunda ortalama sağkalım, platin-dirençli hastalığa karşı platin duyarlı hastalığa göre farklı olmadığı rapor edilmiştir (26.6'ya karşı 26.8 ay). Tam sitoredüksiyonun sağ kalıma etkili olduğu ve peritoneal kanser endeksi skorunun <15 olan hastaların daha uzun sağ kalım gösterdiği sunulmuştur.

5.3 Tartışma ve Sonuç

Kolon, gastrik kanserlere bağlı ve primer peritoneal karsinomatözde SR ile HİPEK tedavisinin klinik etkililiğinin değerlendirilmesinde yapılan sınırlı sayıda randomize klinik çalışmalar, bu müdahalenin doğru hasta seçimi ile genel sağ kalımı, birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci yılda sağ kalım oranlarını, hastalıksız sağ kalımı ve nüks oranlarını iyileştirdiğini ortaya koymaktadır. Yapılan analizler, hastaların PCI'si (≤ 20), CC0-1 düzeyi, peritoneal karsinomatze neden olan kanser türü, yaş gibi özelliklerin müdahalenin sonuçlarını belirlemede etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, müdahaleyi alacak hastaların vaka karmaşı önemlidir. Ancak, özellikle tek merkezli ve randomize olmayan çalışmaların metodolojisi, hastaların özellikleri, müdahalenin standartlarının belirlenmemiş olması nedeniyle sonuçlarının karşılaştırılmasında problemler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, literatürde, iyi tasarlanmış, çok merkezli, prospektif, randomize klinik çalışmaların gereği belirtilmektedir.

Over kanserlerine bağlı peritoneal karsinomatöz vakalarda HİPEK tedavisinin klinik etkililiğinin değerlendirilmesinde tek bir randomize Faz III çalışmaya ulaşılmıştır. Faz III alışması sonuçları oldukça umut vericidir. Ancak bu çalışmada randomizasyonun ve hasta seçiminin net olmaması, çalışmanın sunduğu verilerin değerlendirmesinde kısıtlılık yaratmaktadır. Tek merkezli ve randomize olmayan diğer çalışma sonuçları da umut verici olmasına rağmen çalışmaların metodolojisi, hastaların özellikleri, müdahalenin standartlarının belirlenmemiş olması nedeniyle sonuçlarının karşılaştırılmasında problemler ortaya çıkmaktadır. Gastrik ve kolon kanserlerinin tedavisinde HİPEK kullanımına göre yayınlardan yola çıkarak over kanserlerinin tedavisinde de benzer sonuçların olabileceği yorumunda bulunulamayacağı için özellikle over kanserlerine odaklı iyi tasarlanmış, çok merkezli, prospektif, randomize klinik çalışmaların gerektiği anlaşılmaktadır.

SR ile birlikte HİPEK tedavisinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini inceleyen az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, müdahalenin yaşam kalitesini iyileştirdiği, cerrahi müdahale öncesinde alt düzeylerde olan yaşam kalitesinin fiziksel ve ruhsal boyutlarının 6-12 ay sonrasında tedavi öncesi durumuna ya da daha iyi konuma geldiğini ortaya koymuşlardır.

Literatürde bulunan çalışmalarda sağ kalım ve yaşam kalitesi açısından değerlendirmeler yapılmıştır ancak hasta açısından zorluklar ve endişeler üzerine değerlendirme yapılmadığı gözlenmiştir. Tıbbi işlem ve sonrası süreçlerde hastaların

yaşadığı ve kendilerinin ifade ettiği sıkıntılara yönelik çalışmaların yapılmasının hastayı merkeze alan sağlık teknolojileri değerlendirme bakış açısından gerekli olduğu söylenebilir.

Özetle, peritoneal karsinomatözde SR ile birlikte HİPEK tedavisinin klinik etkililiğini inceleyen çalışmaların analizi, müdahalenin doğru hasta seçimi ile hem genel sağ kalım hem de yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

5.4. Kaynakça

- 1- Dubé P, Sideris L, Law C, ve diğerleri. Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. *Curr Oncol.* 2015; 22:100-112.
- 2- Esquivel J, Piso P, Verwaal V, ve diğerleri. American Society of Peritoneal Surface Malignancies Opinion Statement on Defining Expectations from Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology.* 2014;110: 777-778.
- 3- Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, ve diğerleri. Surgical Outcomes of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *JAMA Surg.* 2014;149(2): 170-175.
- 4- Huang JY, Xu YY, Sun Z, ve diğerleri. Comparison Different Methods of Intraoperative and Intraperitoneal Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer: A Meta-analysis. *Asian Pasific J Cancer Prev.* 2012;13(9): 4379-4385.
- 5- Mi D-H, Li Z, Yang K-H, ve diğerleri. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Hyperthermia.* 2013;29(2): 156-167.
- 6- Sun J, Song Y, Wang Z, ve diğerleri. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer.* 2012;12:526-536.
- 7- Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, ve diğerleri. A Systematic Review and Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials on Adjuvant Intraperitoneal Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2007;14(10): 2702-2713.
- 8- Simkens GA, Verwaal VJ, Lemmens VE, ve diğerleri. Short-term outcome in patients treated with cytoreduction and HIPEC compared to conventional colon cancer surgery. *Medicine.* 2016; 95: 41-48.
- 9- Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, ve diğerleri. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18: 1575-1581.
- 10- Alzahrani N, Ferguson JS, Valle SJ, ve diğerleri. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: long-term results at St George Hospital, Australia. *Surgical Oncology.*2015;86: 937-941.
- 11- Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K, ve diğerleri. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *British*

- Journal of Cancer*. 2014; 111: 1500-1508.
- 12- Passot G, Bakrin N, Isaac S, ve diğerleri. Postoperative outcomes of laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):957-62.
 - 13- Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, ve diğerleri. Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Indications, Aims, and Results: A Systematic Review of the Literature. *Surg Oncol*. 2012;19:2946-2950.
 - 14- Van Oudheusden TR, Braam HJ, Nienhuijs SW, ve diğerleri. Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Feasible and Effective Option for Colorectal Cancer Patients After Emergency Surgery in the Presence of Peritoneal Carcinomatosis. *Ann. Surg. Oncol*. 2014;21:2621-2626.
 - 15- Huang C-Q, Yang X-J, Yu Y, ve diğerleri. Cytoreductive Surgery plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival for Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Phase II Study from a Chinese Center. *PLoS One*. 2014 Sep 26;9(9):e108509
 - 16- Kuijpers AM, Hauptmann M, Aalbers AG, ve diğerleri. Cytoreduction and HIPEC in The Netherlands: Nationwide Long-term Outcome Following the Dutch Protocol. *Ann Surg Oncol*. 2013;20: 4224-4230.
 - 17- Hompes D, D'Hoore A, Van Cutsem E, ve diğerleri. The Treatment of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer with Complete Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Peroperative Chemotherapy (HIPEC) with Oxaliplatin: A Belgian Multicentre Prospective Phase II Clinical Study. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 2186-2194.
 - 18- Hultman B, Lind P, Glimelius B, ve diğerleri. Phase II study of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with preoperative systemic chemotherapy followed by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy. *Acta Oncologica*. 2012b; 52(4): 824-830.
 - 19- Li C, Yan M, Chen J, ve diğerleri. Surgical Resection With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer Patients With Peritoneal Dissemination. *Journal of Surgical Oncology*. 2010;102: 361-365.
 - 20- Desantis MD, Bernard JL, Casanova V, ve diğerleri. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *langenbecks Arch Surg*. 2015; 400: 37-48.
 - 21- Yan TD, Deraco M, Baratti D, ve diğerleri. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: Multi-Institutional Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(26): 6237-6242.
 - 22- Wu, HT, Yang XJ, Huang CQ, ve diğerleri. Cytoreductive surgery plus hyperthermic

- intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center. Eur J Surg Oncol. 2016;42: 1024-1034.*
- 23- Turrini O, Lambaudie E, Faucher M, ve diğerleri. *Initial Experience With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Arch Surg. 2012;147(10): 919-923.*
- 24- Chua, TC, Quinn LE, Zhao J, ve diğerleri. *Iterative Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Peritoneal Metastases. Journal of Surgical Oncology. 2013;108: 81-88.*
- 25- Wu HT, Yang XJ, Huang CQ, ve diğerleri. *Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies. World Journal of Surgical Oncology. 2016;14: 246-258.*
- 26- Graziosi L, Marino E, De Angelis V, ve diğerleri. *Survival prognostic factors in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment: analysis from a single oncological center. World Journal of Surgical Oncology. 2016; 14: 97-106.*
- 27- Vassos N, Förtsch T, Aladashvili A, ve diğerleri. *Repeated cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with recurrent peritoneal carcinomatosis. World Journal of Surgical Oncology. 2016;14: 42-51.*
- 28- Shan LL, Saxena A, Shan BL, ve diğerleri. *Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: A systematic review and meta-analysis. Surgical Oncology. 2014; 23: 199-210.*
- 29- Tan WJ, Wong JFS, Chia CS, ve diğerleri. *Quality of Life After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: An Asian Perspective. Ann Surg Oncol. 2013;29: 4219-4223.*
- 30- Tsilimparis, N., ve diğerleri. *Quality of Life in Patients after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is It Worth the Risk?. Ann Surg Oncol. 2013;20: 226-232.*
- 31- Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, ve diğerleri. *Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: A French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. EJSO. 2013;39: 1435-1443.*
- 32- Rettenmaier MA, Mendivil AA, Abaid LN, ve diğerleri. *Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and maintenance chemotherapy following laparoscopic cytoreductive surgery in the treatment of ovarian carcinoma. Journal of Hyperthermia. 2015; 31(1): 8-14.*
- 33- Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, ve diğerleri. *Cytoreductive Surgery (Peritonectomy*

Procedures) Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the Treatment of Diffuse Peritoneal Carcinomatosis From Ovarian Cancer. Cancer. 2008;113(2): 315-326.

- 34- Deraco M, Virzi` S, Raspagliesi F, ve diğeri. *Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. Gynaecological Oncology. 2012. DOI 10.1111/j.1471-0528.2011.03207.x*
- 35- Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, ve diğeri. *Evaluation of Extensive Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2012;22(5).*
- 36- Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, Giassas S. *Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. Ann Surg Oncol. 2015;22(5):1570-5.*

6. Maliyetler ve Ekonomik Değerlendirme

6.1. Giriş

Bu bölümde, sistematik literatür taraması sonucunda elde edilen bulgular çerçevesinde HİPEK'in maliyetleri ve ekonomik değerlendirme sonuçlarına ilişkin bilgiler sunulacaktır. Bölüm içerisinde daha önce açıklanan metodolojik yaklaşım çerçevesinde STD Çekirdek Modelinde maliyetler ve ekonomik değerlendirme başlıklı bölümdeki soruların yanıtları verilmiştir. Sistematik tarama verilerinin yanında T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden (SHGM) alınan Türkiye'de HİPEK kullanımına yönelik sayısal veriler de sunulmuştur.

6.2. Değerlendirmeler

Klinik etkililik bölümünde sunulan çalışmalarda da görüldüğü üzere SR sonrası HİPEK tedavisi ile hastaların yaşam süresi uzamaktadır. Buna ek olarak tedavi sürecinde karşılaşılan komplikasyonların tolere edilebilir olduğu ve yaşam kalitesinin de zaman içinde geliştiği ortaya konmuştur. Ancak, tedavi sürecinde hastanede kalış süresinin uzun olması, hastanın yoğun bakımda yatması gereği, kullanılan ekipman ve ilaçların maliyeti, ameliyat süresinin uzun olması ve bunun gibi nedenlerle bu tedavi yöntemi sağlık sistemleri için halen maliyetli bir tedavi olup hastaların yaşam süresinde ve yaşam kalitesinde meydana gelen olumlu değişimlerle bu maliyetlerin karşılaştırılması gereği ortaya çıkmaktadır. Tedavi, emek yoğun bir tedavi olup yaklaşık 500 dakikalık ameliyat zamanı, yaklaşık 2-5 gün arası yoğun bakım tedavisi ve 7-23 gün arasında hastanede yatış gerektirmektedir [1]. Tedavinin maliyet ve maliyet etkililiğine ilişkin sınırlı sayıda çalışma vardır. Yapılmış olan çalışmalar maliyetlerin yüksekliği ve ilave maliyet oranlarının da yüksekliği nedeniyle tedaviyi pozitif listelerine alma kararı ile karşı karşıya kalan geri ödeme kurumlarının yüz yüze kaldığı ya da kalabileceği sorunları ortaya koymaktadır. Bu bölümde sunulan çalışmaları değerlendirirken göz önüne alınması gereken önemli bir konu maliyet kalemlerini tanımlaması ve bunların hesaplanmasının ülkeden ülkeye ve sistemden sisteme farklılık gösterdiği. Bu nedenle ve yapılan araştırmaların metodolojisindeki farklılıklar nedeniyle de çalışmaları birbirleri ile karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. SR ile birlikte HİPEK'in maliyeti ile ilgili çalışmalar üç grup altında toplanabilir. Birinci grupta yapılan çalışmalarda tedavinin toplam ve hasta başına maliyetlerini ve bunların maliyet kalemleri arasında dağılımını belirlemek, ikinci grupta bu maliyetlerin çeşitli perspektiflerde finansman üzerine etkisini değerlendirmek, üçüncüsü ise maliyet

etkililik analizi için yapılmıştır.

Tedavinin toplam ve ortalama maliyetlerini belirlemek üzere yapılan bir başka çalışmada da [1] yukarı belirtilen çalışmalara benzer şekilde en yüksek maliyet kalemleri servis, ameliyathane ve yoğun bakım maliyetleri olarak bulunmuştur. Çalışma, tek merkezli, tek cerrahlı bir maliyet fayda analizi olup akademik olmayan bir kurumda yapılmıştır. Çalışmaya, Haziran 2013 ile Ağustos 2014 arasında SR ile kombine HİPEK tedavisi alan ve 25 hastaya uygulanan 26 işlem dahil edilmiştir. Çalışmada hasta başına ortalama maliyet 25.453\$ olarak hesaplanmıştır.

Hinkle ve diğerleri [2] tarafından yapılan tek merkezli bir çalışmada 36 hastanın maliyet verileri incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda SR ile kombine HİPEK tedavisinde hasta başına ortalama maliyetin 25.917\$ olduğu ortaya konmuştur. Maliyetlerin %45'i ameliyathane masrafları, insangücü ve anesteziyen oluşmaktadır. Maliyetlerin %19'u ilaç, %8'i laboratuvar tetkikleri, %7'si kan, %3'ü ise yardımcı hizmetlerden oluşmuştur.

SR ile birlikte HİPEK tedavisinde ortaya çıkan maliyetlerin bütçe ya da finansman üzerine etkisini inceleyen çalışmalar bu alanda yapılan ikinci tür çalışmalar olmuştur. Squires ve diğerleri [3], SR ile kombine HİPEK tedavisini hastane finansmanı açısından incelemiş ve ortaya çıkan maliyetlerin ABD sağlık sistemi içinde geri ödeme kurumu türüne göre nasıl bir etki yarattığını ele almışlardır. Çalışmada hastane maliyetleri ve geri ödeme verileri sigorta türüne ve ameliyat sonrası çıkan maliyetlere göre incelenmiştir. Çalışma tek merkezli bir çalışma olup 2009 ile 2013 yılları arasında tedavi gören 64 hastayı kapsamıştır. Çalışmaya katılan hastalar tümör histolojisi açısından ele alındığında %62'si (n=40) apendisyal, %25'i (n=16) kolorektal, %8'i (n= 5) goblet hücresi ve %5'i (n=3) mezotelyomadır. Hastanede ortalama yatış süresi 13 gün olup hastaların %66'sında (n=42 hasta) komplikasyonlar meydana gelmiştir. Komplikasyonların %20'si (n=13) III-IV derece komplikasyonlardır. Çalışmaya katılan hastaların 42'si özel sigorta 22'si Medicare/Medicaid sigortası sahibi olup 56 hastanın finansal verilerine ulaşılabilmıştır. Hasta başına ortalama hasta maliyeti 49.248\$ olup hastaneye hasta başına 63.771\$ geri ödeme yapılmış ve hastanenin hasta başına elde ettiği kar 14.523\$ olarak hesaplanmıştır. Özel sigorta ve Medicare/Medicaid hastalarının maliyetleri benzer olmakla birlikte Medicare/Medicaid özel sigortalara göre çok daha az ödeme yapmış (30.713\$'a karşılık 80.747\$; p<0,001) ve hasta başına 17.342\$ finansal kayba neden olmuştur. Özel sağlık sigortasına sahip hastalarda ciddi

komplkasyonlar ve maliyet artışlarına neden olmuş ve bu da 36.285\$ net kara neden olmuştur. Medicare/Medicaid hastalarında ise komplkasyonlar nedeniyle 54.274\$ net kayıp meydana gelmiştir. Hastaların peritoneal kanser indeksi skoru, operasyon süresi, yoğun bakımda yatış süresi, ortalama yatış süresi ve komplkasyon oranları arasında sigorta statüleri açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Çalışmada, ciddi komplkasyonların ortalama hasta maliyetlerini önemli ölçüde artırdığı ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu ortaya konmuştur (59.877\$'a karşılık 46.650\$, $p=0,01$). Yazarlar, pahalı bir tedavi olan SR+HİPEK tedavisinin ABD'de özel sağlık sigortasına sahip hastalar için kuruma kar getirici Medicare/Medicaid açısından ise zarara neden olan bir tedavi olduğu sonucuna varmışlardır.

Bagnoli ve diğerleri [4], tarafından yapılan bir çalışmada da teşhis ile ilişkili gruplara göre (TİG) ödeme yapan bir sisteme sahip olan İtalya'da HİPEK tedavisinin maliyeti ve sürdürülebilirliğini değerlendirmek üzere Eylül 2010 ile Mayıs 2013 arasında tedavi olan 24 hastanın verilerini incelemişlerdir. Yapılan analizlerde, ameliyat sonrası hastanede kalış, ilaç ve malzeme ve ameliyathane kullanım süresinin SR ile kombine HİPEK tedavisinde harcamalara etki eden en önemli maliyet kalemleri olduğu belirlenmiştir. Çalışmada medyan hastanede ortalama kalış süresi 14 gün, medyan yoğun bakımda yatış süresi 2-4 gün ve medyan ameliyathane kullanım süresi 585 dakika olarak bulunmuştur. Medyan hasta başına harcama ise 21.744€, ulusal sağlık sisteminin geri ödemesi ise 8.375€ olarak hesaplanmıştır. Harcamaların maliyet kalemlerine göre ayrıştırılması aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

Tablo 12: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Harcamalar ve Geri Ödeme Miktarı (€)[4]

Toplam Geri Ödeme		200.993 (%100)
Genel Maliyetler		521.844 (%259,6)
Detaylı Maliyetler	İlaç ve Malzeme	125.400 (% 62,4)
	Ameliyathanede Kalış	83.805 (%41,7)
	Hastanede Kalış	74.906 (%37,3)
	Yoğun Bakımda Kalış	70.110 (%34,9)
	İnsangücü	50.413 (%25,1)
	Ortak Maliyetler	34,169 (%17,0)
	Diğer Birimlerden Teşhis ve Hizmetler	33.235 (%16,5)
	Geri Alınmayan KDV	25.381 (%12,6)
Transfüzyon Hizmetler	24.425 (%12,2)	
Brüt Kar Marjı		-320.851 % -159,6
Vakalar	Sayı	
Ameliyat Sonrası Kalış, Gün	Medyan (aralık)	
Yoğun Bakım Kalış, Gün	Medyan (aralık)	
Ameliyathane Süresi (dakika)	Medyan (aralık)	
Her Vaka İçin Geri Ödeme	Medyan	
Her Vaka İçin Harcama	Medyan	

Yazarlar, yapılan analizler sonucunda İtalya sağlık sisteminde SR+HİPEK için yapılan geri ödeme miktarının işlemin gerçek maliyetlerini karşılayamadığını ve bunun sürdürülebilirlik açısından önemli bir sorun olduğunu ifade etmişlerdir.

Baratti ve diğerleri de [5] tarafından İtalya’da yapılan bir çalışmada 1995-2008 yılları arasında tedavi gören 382 hastanın finansal verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada da geri ödeme DRG ödeme sistemine göre yapılmaktadır. Çalışmada ortalama hastanede kalış maliyeti 36.015€ olarak bulunmuş ortalama yatış süresi ise 24,3 gün olarak gerçekleşmiştir. Tablo 13’de bu maliyetlerin dağılımı sunulmaktadır. Buna karşılık hastaneye verilen hizmetler karşılığında toplam 804.483 € ödenmiş ve iki yıllık bir süre için 1861.301€ açık ortaya çıkmıştır. Yazarlar, henüz TIG sistemi içinde yer almayan bu tedavi yöntemi için bir an önce yeni bir kodlamanın geliştirilmesi ve gerçek maliyetleri yansıtan bir ödemenin yapılması gerektiğini belirtmiştir.

Tablo 13: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinin Ortalama Maliyetlerinin Dağılımı [5]

Maliyet Kalemi	Maliyet (€)
Ameliyat Öncesi Kalış	200,00
Yoğun Bakım Kalış	7.500,00
Ameliyat Sonrası Kalış	3.600,00
Toplam Hastanede Kalış	11.300,00
Ameliyat Öncesi Araştırma	138,85
İlaçlar	1.622,92
Ameliyathanede Kalış	7.273,55
Personel	2.360,06
Disposal Maddeler	1.980,56
Ekipman Amortizasyonu	450,00
HİPEK Disposal Maddeler	2.909,49
HİPEK İlaçları	649,73
Kan Ürünleri	2.006,34
Toplam Cerrahi Kombine Müdahale	17.629,73
Ameliyat Sonrası Bakım	1.180,96
Genel Giderler (%13)	4.143,42
Toplam	36.015,89

Literatürde, SR ile birlikte HİPEK tedavisinin maliyetine ilişkin yapılan üçüncü grup çalışmalarda maliyet etkililik analizleri yapılmıştır. Bonastre ve diğerleri de [6, yaptıkları çalışmada kolorektal kanser nedeniyle ortaya çıkan peritoneal karsinomatözde HİPEK ile palyatif kemoterapinin (standart) maliyet etkililiğini belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışmada Ocak 1998 ile Aralık 2003 arasında peritoneal karsinomatöz teşhisi konan ve HİPEK ya da palyatif kemoterapi ile tedavi edilen 96 hastanın verileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda HİPEK'in sağ kalımı geliştirdiği ve maliyetinin standart tedavi ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Üç yıllık gözlem süresince HİPEK'in 8,3 ay ilave sağkalım sağladığının ve İlave Maliyet Etkililik Oranının (İMEO) 58.086€ (%95 GA 35.893-112.839) olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Yazarlar, peritoneal karsinomatözün hastalık şiddeti göz önüne alındığında HİPEK uygulamasının maliyet etkili bir müdahale olarak

değerlendirilebileceği sonucuna ulaşmıştır.

Hultman ve diğerleri [7], gastrik kanserin neden olduğu peritoneal karsinomatözde SR ile kombine HİPEK tedavisi ile neoadjuvan sistemik kemoterapinin maliyet etkililiğini karşılaştırmıştır. Çalışmada gastrik kanseri olan ve sistemik kemoterapi aldıktan sonra SR ile kombine HİPEK tedavisi alan hastalarla sadece sistemik kemoterapi alan hastalar müdahale sonuçları ve maliyetler açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 10 hastaya SR+HİPEK+EPIK uygulanmış, ve bu gruptaki hastalar ile yine 10 kişiden oluşan benzer yaş, cinsiyet, performans statüsü ve benzeri özelliklere sahip bir kontrol grubu oluşturularak bu gruptaki hastalara sadece sistemik kemoterapi verilmiştir. Müdahalenin yapıldığı grupta ortalama genel sağ kalım 20,5 ay (aralık 6,0-34,3) ve medyan genel sağ kalım 15,3 aydır. Sadece sistemik tedavi alan kontrol grubunda ise ortalama genel sağ kalım 11,1 ay (aralık 0,1-24,2 ay) ve medyan genel sağ kalım 10,4 ay olarak bulunmuştur. Çalışmada Kaliteye Uyarlanmış Yaşam Yılları (QALY) de hesaplanmış ve tedavi grubunda QALY 1,268 olurken kontrol grubunda 0,774 (ilave QALY 0,49). Tedavi grubunda ortalama hasta başına maliyet 145.700\$ (%95 GA 91.500\$-245.00\$), kontrol grubunda ise 59.300\$ (%95GA 45.500-73.800\$) olarak bulunmuştur. Maliyetlerin dağılımı açısından ele alındığında tedavi grubunda tedavi ve tedavi sonrası maliyetlerin daha yüksek olduğu ve bunlar içinde en büyük maliyet kalemlerini neoadjuvan kemoterapi (6.300\$, maliyetlerin %4'ü), cerrahi işlem (29.300\$, maliyetlerin %20'si) ve buna bağlı yoğun bakım maliyetleri (24.100\$, maliyetlerin %17'si) oluşturmuştur. Kontrol grubunda ise en önemli maliyet kalemleri kemoterapi (8.700\$, maliyetlerin %15'i) ve bununla ilgili ziyaretler (5.500\$, maliyetlerin %9'u) oluşturmuştur. Elde edilen sonuçlara göre kazanılan QALY başına maliyet 175.164\$ olarak bulunmuştur (Tablo 14). Yazarlar bu sonucun çalışmanın yapıldığı İsveç dahil birçok ülkede sağlık sistemlerinin benimsediği eşik değer üzerinde olduğunu belirtmiş ve bu çalışmanın sonuçlarına göre müdahalenin maliyet etkili bir müdahale olmadığını ifade etmişlerdir.

Tablo 14: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Kazanılan Yaşam Yılı ve QALY Başına Maliyet [7]

	SR+HİPEK+EPİK	Kemoterapi	Fark
Maliyet (\$)	145.728	59.314	86.414
Yaşam Yılı	1,45	0,93	0,52
QALY	1,27	0,77	0,49
Kazanılan Yaşam Yılı Başına Maliyet (\$)			166.716
QALY Başına Maliyet (\$)			175.164

Yapılan sistematik literatür taramasında ulaşılan maliyet etkililik analizi ile ilgili üçüncü çalışma Chua ve diğerleri [8] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, Avustralya’da bir üçüncü basamak kurumunda malin peritoneal yüzeylerde SR ile birlikte HİPEK tedavisinin sağ kalım sonuçları ve tedavi ile ilgili olarak ortaya çıkan maliyetler karşılaştırılmıştır. Çalışmaya, Haziran 2002 ile Haziran 2008 arasında 136 hastada yapılan 159 SR ve HİPEK tedavisi dahil edilmiştir. Tüm işlemler aynı cerrahi ekip tarafından yapılmış ve Sugarbaker peritonektomi işlemleri kullanılmıştır. Sitoredüksiyondan sonra, karın içine, koliseyum tekniği kullanılarak 90 dakika boyunca yaklaşık 42°C’de ısıtılmış kemoperfüz atilasyonu yapılmıştır. Gastrointestinal maligniteler için mitomisin C (10-12,5 mg/m²), peritoneal mezotelyoma ve over maligniteleri için sisplatin (50mg/m²) ve doksorubisin (12 mg/m²) kullanılmıştır. Psödomiksoma peritonei ve kolorektal peritoneal karsinomatöz olan hastaların klinik kontraendikasyon olmadığı sürece ameliyattan sonra birinci günden beşinci güne kadar EPIC, 5-fluorurasil (680-800 mg/m²) almaları planlanmıştır.

Bu çalışmada altı finansal yıl boyunca yapılan 159 işlemin toplam maliyeti 10.556.463 Avustralya Doları (AUD) olarak hesaplanmıştır [8]. Bu maliyetlerin 663.275 AUD’si (%6) klinik maliyetlerden, 2.275.881 AUD’si (%22) ameliyathane maliyetlerinden, 269.267 AUD’si (%3) patoloji maliyetlerinden, 211.664 AUD’si (%2) görüntüleme maliyetlerinden, 396.600 AUD’si (%23) serviste yatış maliyetlerinden, 155.955 AUD’si (%2) yardımcı sağlık hizmetlerinden, 703.081 AUD’si (%7) ilaç maliyetlerinden, 272.238 AUD’si (%3) protez maliyetlerinden, 264.495 AUD’si (%3) amortisman maliyetlerinden, 646.137 AUD’si (%6) süregelen maliyetlerden ve 2.699.047 AUD’si (%26) yoğun bakım maliyetlerinden oluşmuştur. Görüldüğü üzere bu çalışmaya göre toplam maliyetler içindeki en önemli maliyet kalemleri yoğun bakım maliyetleri, yatan hasta servisi

maliyetleri ve ameliyathane maliyetleridir. Altı finansal yıl boyunca yapılan işlemler ve maliyetlerine göre işlem başına ortalama maliyet 66.456 AUD olarak hesaplanmıştır. SR ve HİPEK tedavisinin sağ kalım sonuçları ile toplam tedavi maliyetleri ele alındığında yaşam yılı başına maliyet appendis kanserinde 37.737 AUD, kolorektal kanserde 29.757 AUD, psödomiksoma peritoneide 29.559 AUD, peritoneal mezotelyomada 20.521 AUD ve diğer peritoneal yüzey malignitelerde 22.091 AUD olarak hesaplanmıştır. Avustralya Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi, yaşam yılı başına 70.000 AUD ile 100.000 AUD arasında olan müdahaleleri maliyet etkili olarak kabul etmekte olduğundan, yazarlar, bu eşik değer ışığında SR ile kombine HİPEK'in Avustralya otoritelerinin önerilerine göre maliyet etkili bir müdahale olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir.

HİPEK Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından sadece Sağlık Bakanlığına bağlı 3. Basamak Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde 604155 ve P 604155 Sağlık Uygulama Tebliği kodları ile geri ödenmektedir. Geri ödeme bedeli hizmet başı ödemede 604155 kodu ile 1.051,44 TL, tanıya dayalı ödemede P 604155 kodu ile 2.104,50 TL'dir.

SHGM verilerine göre Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu ödemesi kapsamında Sağlık Bakanlığına bağlı 3. Basamak eğitim ve araştırma hastanelerinde 2015 yılında 76, 2016 yılında 125 hastaya HİPEK uygulanmıştır. Bu sayıların illere göre dağılımı Tablo 15'de sunulmuştur.

Tablo 15: Türkiye HİPEK Uygulama Dağılımı

	2015	2016
Ankara	25	53
İstanbul	25	35
İzmir	14	11
Diğer	12	26
Toplam	76	125

SHGM tarafından sunulan verilere göre T.C. Sağlık Malzeme Kayıt Yönetim Sistemi kayıtlarında 2015-2016 dönemi içerisinde HİPEK işleminin yapılabilmesi için 897.390 TL'lik tıbbi sarf malzeme alımı gerçekleştirilmiştir. Personel, ilaç ve diğer giderler için detaylı analiz yapılmamıştır. Ancak 2015-2016 döneminde toplam 201 hasta için muhtemel SGK geri ödemesi tanıya dayalı işlem puanı üzerinden

hesaplandığında 423.004 TL olarak tahmin edilmiştir. Bu bağlamda Sağlık Bakanlığı, HİPEK uygulaması ile hasta başına personel, ilaç ve diğer giderler hariç 2.360 TL ek harcama yaptığı tahmin edilmiştir. Bu harcamaya personel, ilaç ve diğer giderler eklendiğinde çok daha fazla ek harcama yapıldığı söylenebilir.

6.3. Tartışma ve Sonuç

Yapılan sistematik literatür analizinde SR ile birlikte HİPEK tedavisinin maliyeti ve maliyet etkililiğine ilişkin yedi çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmaların bazıları müdahalenin toplam ve ortalama maliyetler üzerindeki etkisini, bazıları hastane finansmanı üzerindeki etkisini, diğerleri ile maliyet etkililiğini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Tedavi pahalı bir tedavi olduğu için özellikle tedaviyi geri ödeme listesine almayı planlayan geri ödeme kurumlarının kararlarında bu tür analizlerin önemli etkisi bulunmaktadır.

SR ile birlikte HİPEK tedavisinde en büyük maliyet kalemleri, ameliyathane maliyetleri, hastanede yatış ve yoğun bakımda kalış süreleri olarak bulunmuştur. Her sağlık sisteminin kendi dinamikleri, çalışmalarda kullanılan hesaplama yöntemleri ve tedavi şekline göre maliyetler değişeceği için çalışmaların sonuçlarını ortalama maliyetler açısından birbirleri ile karşılaştırıp bir sonuca varmak doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Avustralya’da yapılan bir çalışmada ortalama maliyet 66.456 AUD [8], ABD’de yapılan bir çalışmada ortalama maliyet 25.453\$ [1], Hinkle ve diğerleri [2] tarafından yine ABD’de yapılan bir çalışmada da ortalama maliyet 25,917\$, Squires ve diğerleri (2015)[3] tarafından yine ABD’de yapılan bir çalışmada ortalama maliyet 49.248\$ olarak hesaplanmıştır.

Literatür taraması sonucunda elde edilen çalışmalardan ortaya çıkan önemli bir sonuç, iki farklı ülkede (ABD ve İtalya) teşhisle ilgili ödeme gruplarına (TİG) göre ödeme yapılması durumunda geri ödeme yapılan rakamın gerçek maliyetleri karşılamaması ve hastaneye finansal açıdan önemli bir yük getirmesidir [3,4,5]. Bu sonuçlar, müdahalenin geri ödeme kararlarında maliyet hesaplamalarının doğru yapılması ve geri ödeme miktarının da buna göre belirlenmesi gereğini ortaya koymaktadır.

Peritoneal karsinomatoz tedavisinde SR ile birlikte HİPEK kullanımının maliyet etkililiğini analiz eden iki çalışmaya rastlanmıştır [6,7]. Çalışmalardan birinde [6], elde edilen İMEO’nun hastalığın ciddiyeti göz önüne alındığında maliyet etkili bir seçenek olduğu, diğerinde ise [7] İMEO’nun çok yüksek olması ve İsveç geri ödeme eşliğinin üzerinde kalması nedeniyle maliyet etkili bir seçenek olmadığı ifade edilmiştir. Bu

sonuçları, maliyet etkililik analizlerinin her ülke koşullarında, kendi maliyetleri ve sağlık sistemi dinamikleri çerçevesinde ülkeye özgü olarak değerlendirilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymuştur.

Türkiye`de yapılmış bir maliyet etkililik analizi olmamakla birlikte, SHGM`den gelen veriler ışığında değerlendirme yapıldığında; HİPEK uygulamasının Türkiye`de yaygınlaşmaya başladığı gözlenmiştir. HİPEK uygulamasının yaygınlaşmasıyla beraber maliyet verileri oluşmaktadır. Mevcut veriler ışığında Sağlık Bakanlığı`nın ilgili endikasyonlarda kritik hastaların sağlıklarına kavuşabilmesi için aldığı geri ödeme bedelinin daha üstünde maliyetlerle politik anlamda hizmet verme yaklaşımını benimsediği gözlenmiştir. Oluşan veriler ışığında gelecekte maliyet-etkililik analizleri yapılmasında fayda vardır.

6.4. Kaynakça

- 1- Naffouje SA, O'Donoghue C, and George I. Evaluation of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in a Community Setting: A Cost-Utility Analysis of a Hospital's Initial Experience and Reflections on the Health Care System. *Journal of Surgical Oncology*. 2016;113: 544-547.
- 2- Hinkle NM, MacDonald J, Sharpe JP, ve diğçerleri. Cytoreduction with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an appraisal of outcomes and cost at a newly established peritoneal malignancy program. *The American Journal of Surgery*.2016; 212: 413-418.
- 3- Squires MH, Staley CA, Knechtle W, ve diğçerleri. Association Between Hospital Finances, Payer Mix, and Complications After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Deficiencies in the Current Healthcare Reimbursement System and Future Implications. *Ann Surg Oncol*.2016; 22: 1739-1745.
- 4- Bagnoli PF, Cananzi FCM, Brocchi A, ve diğçerleri. Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Cost analysis and sustainability. *EJSO*.2015; 41: 386-391.
- 5- Baratti D, Scivales A, Balestra MR, ve diğçerleri. Cost analysis of the combined procedure of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *EJSO*. 2010;36: 463-469.
- 6- Bonastre J, Chevalier J, Elias D, ve diğçerleri. Cost-Effectiveness of Intraperitoneal Chemohyperthermia in the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer. *Value in Health*. 2008;11(3): 347-353).
- 7- Hultman B, Lundkvist J, Glimelius B, ve diğçerleri. Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Acta Oncologica*. 2011;51(1): 112-121.
- 8- Chua, TC, Martin S, Cert G, ve diğçerleri. Evaluation of the Cost Effectiveness of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (Peritonectomy) at the St George Hospital Peritoneal Surface Malignancy Program. *Ann Surg*. 2010;251: 323-329.

7. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapiye İlişkin Organizasyonel Yönler

7.1. Giriş

Bu bölümde, sistematik literatür taraması sonucunda elde edilen bulgular çerçevesinde HİPEK'in organizasyonel yönlerine ilişkin bilgiler sunulacaktır. Bölüm içerisinde daha açıklanan metodolojik yaklaşım çerçevesinde STD Çekirdek Modelinde organizasyonel yönler başlıklı bölümdeki soruların yanıtları verilmiştir.

7.2. Değerlendirmeler

Bu bölüme kadar yapılan incelemede de görüldüğü üzere SR ile birlikte HİPEK karmaşık bir müdahale olup multidisipliner yaklaşımla çalışan bir ekip tarafından uygulanması gerekmektedir. Kanada HİPEK İşbirliği Grubu tarafından geliştirilen klinik rehberlere göre bu ekip, onkoloji cerrahları, anesteziyologlar, perfüzyonistler (tercihe göre), eczacılar, hemşireler ve destek personelinin (fizyoterapist, psikolog, beslenme uzmanları gibi), patoloğlar ve araştırma personelinin oluşmalıdır. Bu personel, müdahalenin yapıldığı kurumda olmalı ve gerekli durumlarda sürece dahil olmalıdırlar. Ekibin lideri cerrah olup, diğer ekip üyeleri (tıbbi onkologlar, gastroenterologlar gibi) tercihen aynı kurumda olmalı ancak olmadıkları durumda da gerekli durumlarda iletişime geçmek üzere ortak bir ağı üyesi olmalıdır. Cerrahın onkolojik cerrahi eğitimi olmalı ve buna ilave olarak SR cerrahisi ve HİPEK tedavisi eğitimleri ve peritoneal yüzey maligniteleri konusunda araştırma ve çalışmaları olmalıdır. Rehberde cerrah başına yıllık minimum tedavi sayısı belirlenmemiş olmakla birlikte bir merkez ya da ekibin yılda en az 20 ameliyat yapmış olması gerektiği belirtilmiştir [1].

Güvenlik ve klinik etkililik bölümlerinde sunulan araştırmalardan da görüleceği üzere SR ile kombine HİPEK tedavisinde ilk tedavi raporlarında morbidite oranları %11-50 arasında mortalite oranları ise %0-10 arasında değişmektedir. Tedavinin daha sonra uygulanması ve deneyimle birlikte morbiditenin azaldığı görülmüş ve bir öğrenme eğrisinin var olduğu ortaya konmuştur. Aynı zamanda tam sitoredüksiyon ve hastanede kalış sürelerinde de öğrenme eğrisinin etkisi görülmektedir. Örneğin, Kuijpers ve diğerleri [2], SR ile kombine HİPEK tedavisini yeni uygulamaya başlayan üç merkezdeki ilk 100 işlemin verilerini bu konuda öncü olan deneyimli bir hastanenin ilk 100 işleminin verileri ile karşılaştırarak öğrenme eğrisinin önemini belirlemeyi

amaçlamışlardır. Çalışmada dört kurumdan toplam 372 vaka incelenmiştir. Tüm vakalar aynı tedavi protokolü izlenerek yapılmıştır. Çalışmaya katılan yeni merkezler, ilk on vakada öncü merkez tarafından ameliyat başında eğitim almış ve böylece yeni kurumlar, öncü kurum ile karşılaştırıldığında daha fazla deneyim ve bilgi ile tedaviye başlamıştır. Bu eğitimin yeni başlayan kurumların sonuçları üzerinde olumlu etkisi olduğu ortaya konmuştur. Örneğin makroskopik tam sitoredüksiyon yeni merkezlerde hastaların %86'sında gerçekleşirken bu oran öncü merkezde %66 olarak belirlenmiştir ($p<0,001$). Yazarlar, sadece bu eğitimlerin değil, aynı zamanda dünyada bu tedavi yöntemi ile ilgili olarak gelişen yeni bilgi ve birikimin de yeni merkezlerin sonuçlarını da etkili olduğu görüşüne varmışlardır.

Voron ve diğerleri [3], bu alanda yeni uzmanlaşmış bir cerrahi merkezde SR ile kombine HİPEK'in öğrenme eğrisini değerlendirmek ve morbidite ve onkolojik sonuçlarla ilgili değişkenleri belirlemek üzere bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada, Eylül 2006 ile Aralık 2012 arasında ameliyat edilen 291 hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların 114'ü kolorektal, 14'ü psödomiksoma peritonei, 38'i mezotelyoma, 15'i gastrik ve 23'ü over orijinlidir. Çalışmada tam SR oranı %70,4, ciddi morbidite %30,4, mortalite ise %2,5 olarak raporlanmıştır. Eksik sitoredüksiyonun temel nedenleri, tümör histotipi, yüksek peritoneal kanser indeksi ve işgal edilen bölge olarak bulunmuş, ciddi morbiditenin nedenleri ise daha önce geçirilmiş cerrahi operasyon, stoma ve kan nakli olarak görülmüştür. Yapılan analizler sonucunda eksik sitoredüksiyon riskini azaltmak için en az 140, ciddi morbidite riskini azaltmak için ise en az 40 ameliyatın yapılması gerektiği belirtilmiştir. Turrini ve diğerleri de (2012) [4], 20 ameliyattan sonra III/IV derece morbidite, perioperatif transfüzyon ve yeniden ameliyatlarda ciddi azalma olduğunu belirtmiştir.

Mohamed ve Moran [5] tarafından yapılan bir araştırmada da SR ile kombine HİPEK tedavisinde mortalite ve morbidite ile öğrenme eğrisi arasındaki ilişki ele alınmıştır. Aşağıdaki tabloda çeşitli çalışmalarda elde edilen mortalite ve morbidite verileri sunulmaktadır. Yazarların da belirttiği üzere, morbidite derecelendirme yöntemlerinde bir birlik olmaması nedeniyle bu verilerde karşılaştırma yapmak zor olmakla birlikte ilk yapılan çalışmalarda morbidite ve mortalite oranları sonra yapılanlardan daha yüksektir. Yazarlar bu gelişmenin 'öğrenme eğrisi' kavramıyla açıklanabileceğini ifade etmektedir.

Tablo 16: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Mortalite ve Morbidite ile Öğrenme Eğrisi İlişkisi [5]

Çalışma	Yıl	Hasta	Tedavi	Morbidite (%)	Mortalite (%)
Witkamp vd.	2001	46	HİPEK (MMC)	39	9
Guner	2005	28	HİPEK (MMC veya Sisplatin)	36	7
Loungnarath vd.	2005	27	HİPEK (MMC veya Sisplatin)	22	0
Miner vd.	2005	97	IV/EPİK 5FU (4 hasta HİPEK)	16	4
Sugarbaker vd.	2006	356	HİPEK (MMC)+EPİK (5FU)	19	2
Stewart vd	2006	110	HİPEK (MMC)	38	6
Yan vd	2006	60	HİPEK (MMC)+EPİK (5FU)	12	4
Murphy vd	2007	123	HİPEK (MMC)+EPİK (5FU)	21	5
Smeenck vd	2007	103	HİPEK (MMC)	54	3
Baratti vd	2008	95	HİPEK (MMC ve Sisplatin)	18,7	1
Elias vd	2008	105	HİPEK (MMC/oks/irino/ind IV 5FU)	67,6	7,8
Medyan (Aralık)				31 (12-67,6)	4 (0-9)

MMC: Mitomisin C, oks: Oksaliptin, irino: irinotecan, ind: indüksiyon

Görüldüğü üzere, HİPEK tedavisine ilişkin organizasyonel yönlerin en önemli unsurlarından biri öğrenme eğrisi olup, üçüncü basamak sağlık hizmetlerinin sunulduğu kurumlarda verilen bir sağlık hizmeti olan tedavinin belirli bir başarı düzeyine ulaşabilmesi için hem ekiplerin gerekli eğitimi almış olması hem de belirli bir sayıda ameliyatı yapmış olması gereklidir.

Bu çalışmanın güvenlik bölümünde de ele alındığı üzere, SR ile birlikte HİPEK tedavisinde tedaviyi yapan ekiplerin güvenliği önemli konulardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ekiplerin güvenliğini sağlamak, tedavi yapılan kurumun organizasyonel olarak odaklanması gereken en önemli konulardan biridir. Bu çerçevede, işlemin hangi aşamalarının kim tarafından yapıldığı da önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ferron ve diğerleri [6], HİPEK işlemlerinin çevresel kontaminasyon riskinin yönetimi, işlemi yapan personelin koruyucu ekipmanları veya mesleki tehlike denetimi ile ilgili yönlerini incelemek üzere Fransa'da bu tedavi yöntemini uygulayan 33 cerrahi ekip üzerinde bir çalışma yapmıştır. Bu ekiplerden 14'ünün 10 yılından daha uzun süreli HİPEK

deneyimi bulunmaktadır. Çalışmaya katılan ekipler açık yerine kapalı karın işlemlerini tercih etmekte (%76) ve açık karın tekniği uygulandığında 10 ekip herhangi bir korunma yöntemi kullanmazken, diğerleri özel kit (n=5), transparan yapışkan perde (n=5), plastik halka perde (n=3=, bağırsak çantası (n=3), sitotoksik ekstraktör (n=3) kullanmaktadır. Ekiplerin tamamı, Avrupa Birliği tarafından onaylı HİPEK makinesini kullanmakta ve sistemin hazırlanması ve kullanımı biyomedikal mühendis (n=11), ameliyathane hemşiresi (n=23), anestezi uzmanı (n=3) ya da cerrah (n=7) tarafından yapılmaktadır. Ekiplerin çoğunda (n=23) tek bir cerrah bütün işlemleri yürütmektedir. Ekipler, kemoterapi enjeksiyonundan sonra özellikle küçük tutulmakta ve bazı programlarda 3'ten az (n=11) bazılarında da 5'den az (n=22) kişi ameliyathanede kalmaktadır. Tablo 17'de kemoterapi kullanımı esnasındaki işlemler ve bunları kimlerin yaptığı özetlenmektedir.

Tablo 17: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Kemoterapi İşlemleri[6]

		N	%
Birlikte IV Enjeksiyon	- Evet	25	76
	- Hayır	8	24
Kemoterapiyi kim reçete eder?	- Cerrah	21	63,6
	- Tıbbi onkolog	17	51,5
	- Anestezi uzmanı	1	3
Dozu kim kontrol eder?	- Eczacı	14	42,4
	- Tıbbi onkolog	7	21,2
	- Cerrah	9	27,3
	- Ameliyathane hemşiresi	3	9
	- Anestezi uzmanı	3	9
	- Kontrol edilmiyor	1	3
Atıkların paketlenmesi	- Potansiyel enfeksiyonlu klinik atık için özel çöp	26	78,8
	- Özel sitotoksik çöp	3	9
	- Potansiyel enfeksiyonlu klinik atık için özel kutu	3	9
Atık imhası	- Sitotoksik çevrim (1200°C)	13	39,4
	- Potansiyel enfeksiyonlu klinik atık için çevrim (850°C)	13	39,4
	- Çevrimin farkında değil	10	30,3

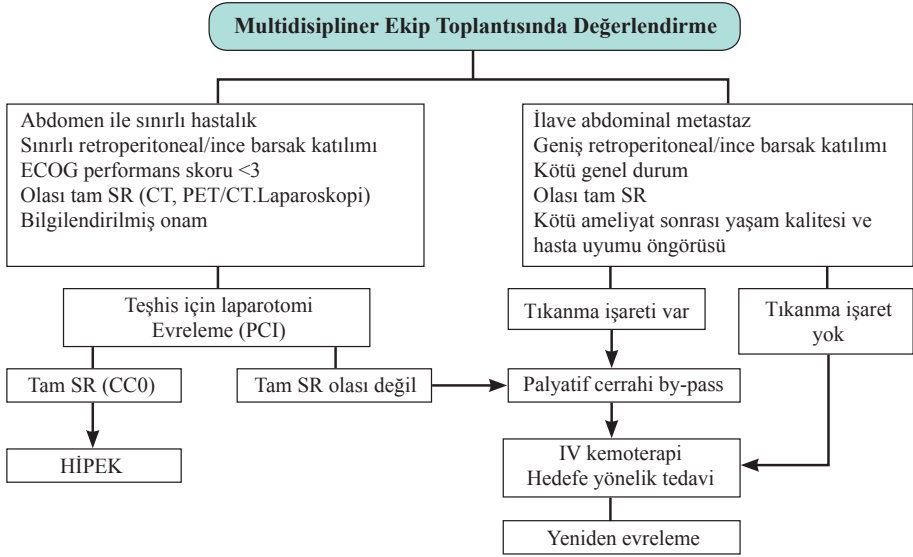
Çalışma sonuçlarına göre birçok merkezde ameliyathanelerin laminar flow sistemi ile havalandırılmakta (n=18) olduğu rapor edilmiştir. Ancak 33 ekipten 14'ü havalandırma konusunda bilgili olduğunu ve saat başı havalandırma standartların kontrol ettiğini bildirmiştir. Tablo 18'de HİPEK ile ilgili ana güvenlik rehberleri sunulmaktadır.

Tablo 18: HİPEK Temel Güvenlik Rehberleri[6]

Ekipman-Durum-İşlem	Temel Risk	Öneri
Kişisel Koruyucu Ekipman - İki çift eldiven - Göz koruması için gözlük - Yüksek derece filtrelı maske	Deri teması Kemoterapik ajanların sıçraması Cerrahi buhar	***** *****
Ameliyathanede Koruyucu İşlemler - Acil sıçrama standart işlem prosedürleri	- Kemoterapik ajanların sıçraması	*****
Ameliyathane Havalandırması - Laminar flow sistemi - HEPA filtre	Cerrahi buharlar	**** ****
HİPEK İşlemleri - Kapalı karın işlemi	Deri teması, kemoterapik ajanların sıçraması	****
Atık Yönetimi - Özel enfeksiyonlu klinik atık ve yakma ile birlikte çevrim (850-1200°C)	Kontaminasyon	****
Özel Teknik Eğitim	Fonksiyon bozukluğu	****
Mesleki Sağlık Birimi Tarafından Kayıt Tutulması	Olayların raporlanmaması	****

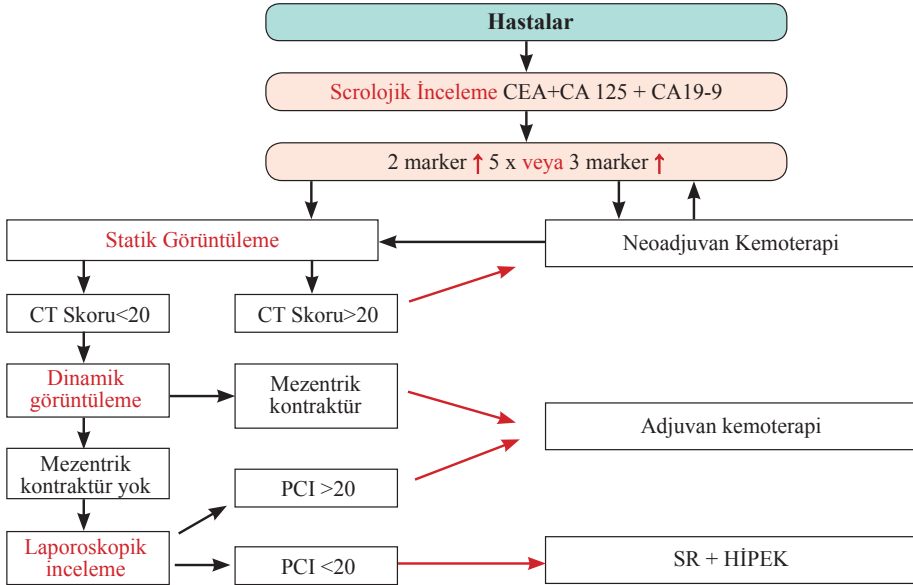
SR ile birlikte HİPEK teknolojisinde gelişmiş ve genel kabul görmüş tedavi rehberleri olmadığı için hasta akışının nasıl olacağına ilişkin genel bir görüş bulunmamaktadır. Aşağıda, yapılan sistematik literatür analizinde hasta akışına ilişkin bir merkezde kullanılan hasta algoritması sunulmaktadır [7].

Şekil 5: SR ile Birlikte HİPEK Tedavisinde Tedavi Algoritması [7]



Ancak bu algoritma, bir merkezde tanımlanmış bir algoritma olup rehberlerde ve uluslararası uygulamada uzlaşıya varılmış herhangi bir algoritmaya rastlanamamıştır. Benzer bir algoritma da Li ve diğerleri [8] tarafından geliştirilmiştir (Şekil 6).

Şekil 6: Peritoneal Karsinomatoz Tedavisinde Klinik Tedavi Algoritması[8]



7.3. Tartışma ve Sonuç

Peritoneal karsinomatözde SR ile birlikte HİPEK tedavisinde yapılan sistematik literatür analizinde organizasyonel yönden ele alınan konular incelendiğinde temel konuların öğrenme eğrisi, tedaviyi veren ekiplerin güvenliği ve iş tanımları olduğu ortaya konmaktadır. Yapılan çalışmalar, tedavide öğrenme eğrisinin önemini ortaya koymuş ve belirli sayıda işlemlerden sonra mortalite ve morbidite oranlarının iyileştiği belirtilmiştir.

7.4. Kaynakça

- 1- Dubé P, Sideris L, Law C, ve diğerleri. Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. *Curr Oncol.* 2015; 22:100-112.
- 2- Kuijpers AM, Hauptmann M, Aalbers AG, ve diğerleri. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: The learning curve reassessed. *EJSO.* 2016; 42: 244-250.
- 3- Voron T, Eveno C, Jouvin I, ve diğerleri. Cytoreductive surgery with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program: Safe after 40 cases, but only controlled after 140 cases. *EJSO.* 2015; 41: 1671-1677.
- 4- Turrini O, Lambaudie E, Faucher M, ve diğerleri. Initial Experience With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Arch Surg.*2012; 147(10): 919-923.
- 5- Mohamed F and Moran BJ. Morbidity and Mortality With Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy The Importance of a Learning Curve. *Cancer J.* 2009;15: 196–199, ISSN: 1528-9117/09/1503-0196.
- 6- Ferron G, Simon L, Guyon F, ve diğerleri. Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey. *EJSO.*2015; 41: 1361-1367.
- 7- Topgül, K, Çetinkaya MB, Arslan NC, ve diğerleri. Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of peritoneal carcinomatosis: Our initial experience and technical details. *Ulus Cerrahi Derg.* 2015;31:138-147.
- 8- Li Y, Zhou YF, Liang H, ve diğerleri. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(30): 6906-6916.

EK 1: Sistematik Literatür Taraması Sonrası Belirlenen ve Çalışmaya Esas Teşkil Eden Makalelerin Listesi

1. Terence C. Chua, Samantha Martin, Grad Cert, Akshat Saxena, Winston Liauw, Tristan D. Yan, Jing Zhao, Irene Lok and David L. Morris, “Evaluation of the Cost-Effectiveness of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (Peritonectomy) at the St George Hospital Peritoneal Surface Malignancy Program”, *Ann Surg* 2010;251: 323–329, DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c9b53c (Ref 1)
2. Samer A. Naffouje, Cristina O’Donoghue and George I. Salti, “Evaluation of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in a Community Setting: A Cost-Utility Analysis of a Hospital’s Initial Experience and Reflections on the Health Care System, *J. Surg. Oncol.* 2016;113:544–547. DOI 10.1002/jso.24162 (REF 2)
3. H.-T. Wu, K.-W. Peng, Z.-H. Ji , J.-H. Sun, Q. Zhang, X.-J. Yang, C.-Q. Huang, Y. Li, “Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center”, *EJSO* 42 (2016) 1024-1034, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.04.053>. (Ref 3)
4. P.H. Sugarbaker, D. Chang, “Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival”, *EJSO* 43 (2017) 1228-1235, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.009>. (Ref 4)
5. P.A. Cascales-Campos, P.A. Sanchez-Fuentes, J. Gil, E. Gil, V. Lopez-Lopez, N. Rodriguez Gomez-Hidalgo, D. Fuentes, P. Parrilla, “Effectiveness and failures of a fast track protocol after cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancies”, *Surgical Oncology* 25 (2016) 349-354, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2016.08.001>. (Ref 5)
6. Simon Rodier, Guillaume Saint-Lorant, Jean-Marc Guilloit, Agnès Palix, Fabienne Divanon, François Sichel, Raphaël Delépée, “Is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) safe for healthcare workers?, *Surgical Oncology* 26 (2017) 242-251, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2017.04.001>. (Ref 6)
7. Francisco C. Muñoz-Casares, Sebastián Rufián, Álvaro Arjona-Sánchez, María J. Rubio, Rafael Díaz, Ángela Casado, Álvaro Naranjo, Carlos J. Díaz-Iglesias, Rosa Ortega, María C. Muñoz-Villanueva, Jordi Muntané, Enrique Aranda, “Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study”, *Cancer Chemother Pharmacol* (2011) 68:267–274, DOI 10.1007/s00280-011-1646-4 (Ref 7)
8. Hidde J. Braam, Djamil Boerma, Marinus J. Wiezer, Bert van Ramshorst, “Cytoreductive surgery and HIPEC in treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis: experiment or

standard care? A survey among oncologic surgeons and medical oncologists”, *Int J Clin Oncol* (2015) 20:928–934. DOI 10.1007/s10147-015-0816-5 (Ref 8)

9. Jingxu Sun, Yongxi Song, Zhenning Wang, Peng Gao, Xiaowan Chen, Yingying Xu, Jiwang Liang and Huimian Xu, “Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials”, *BMC Cancer* 2012, 12:526-536, <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/526> (Ref 9)
10. Charlotte E L Klaver, Gijsbert D Musters, Willem A Bemelman, Cornelis J A Punt, Victor J Verwaal³, Marcel GW Dijkgraaf, Arend GJ Aalbers, Jarmila DW van der Bilt, Djamilia Boerma, Andre JA Bremers, Jacobus WA Burger, Christianne J Buskens, Pauline Evers, Robert J van Ginkel, Wilhelmina MU van Grevenstein, Patrick HJ Hemmer, Ignace HJT de Hingh, Laureen A Lammers, Barbara L van Leeuwen⁹, Wilhelmus JHJ Meijerink¹³, Simon W Nienhuijs, Jolien Pon, Sandra A Radema, Bert van Ramshorst, Petur Snaebjornsson, Jurriaan B Tuynman, Elisabeth A te Velde, Marinus J Wiezer, Johannes HW de Wilt and Pieter J Tanis, “Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial”, *BMC Cancer* (2015) 15:428-437. DOI 10.1186/s12885-015-1430-7 (Ref 10)
11. Tristan D. Yan, Deborah Black, Paul H. Sugarbaker, Jacqui Zhu, Yutaka Yonemura, George Petrou, and David L. Morris, “A Systematic Review and Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials on Adjuvant Intraperitoneal Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer”, *Annals of Surgical Oncology* (2007) 14(10):2702–2713. DOI: 10.1245/s10434-007-9487-4 (Ref 11)
12. Enrico Facchiano, Domenico Risio, Reza Kianmanesh, and Simon Msika, “Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Indications, Aims, and Results: A Systematic Review of the Literature”, *Ann Surg Oncol* (2012) 19:2946–2950. DOI 10.1245/s10434-012-2360-0 (Ref 12)
13. Thijs R. van Oudheusden, Hidde J. Braam, Simon W. Nienhuijs, Marinus J. Wiezer, Bert van Ramshorst, Misha D. Luyer, Valery E. Lemmens, and Ignace H. de Hingh, “Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Feasible and Effective Option for Colorectal Cancer Patients After Emergency Surgery in the Presence of Peritoneal Carcinomatosis”, *Ann Surg Oncol* (2014) 21:2621–2626, DOI 10.1245/s10434-014-3655-0, (Ref 13)
14. Yuka Fujishima, Takanori Goi, Youhei Kimura, Yasuo Hirono, Kanji Katayama and Akio Yamaguchi, “MUC2 protein expression status is useful in assessing the effects of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination of colon cancer”, *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* (2012) 40: 960-964, DOI: 10.3892/ijo.2012.1334. (Ref 14)

15. Bo Hultman, Pehr Lind, Bengt Glimelius, Magnus Sundbom, Peter Nygren, Ulf Haglund & Haile Mahteme, “Phase II study of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with preoperative systemic chemotherapy followed by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy”, *Acta Oncologica* (2013), 52:4, 824-830, DOI:10.3109/0284186X.2012.702925. (REF 15)
16. Deng-Hai Mi, Zheng Li, Ke-Hu Yang, Nong Cao, Anne Lethaby, Jin-Hui Tian, Nancy Santesso, Bin Ma, Yao-Long Chen & Ya-Li Liu, “Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials”, *International Journal of Hyperthermia* (2013), 29:2, 156-167, DOI: 10.3109/02656736.2013.768359. (REF 16)
17. Julia Bonastre, Julie Chevalier, Dominique Elias, Jean Marc Classe, Gwenaël Ferron, Jean Marc Guilloit, Frédéric Marchal, Pierre Meeus, Gerard De Pourville, “Cost-Effectiveness of Intraperitoneal Chemohyperthermia in the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer”, *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 1098-3015/08/347 347–353*, 10.1111/j.1524-4733.2007.00249.x. (REF 17)
18. Shigeki Kusamura, Dario Baratti, Rami Younan, Barbara Laterza, Grazia Daniela Oliva, Pasqualina Costanzo, Myriam Favaro, Cecilia Gavazzi, Federica Grosso, and Marcello Deraco, “Impact of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Systemic Toxicity”, *Annals of Surgical Oncology* 14(9):2550–2558, DOI: 10.1245/s10434-007-9429-1. (REF 18)
19. Gitonga Munene, Lloyd A. Mack, and Walley J. Temple, “Systematic Review on the Efficacy of Multimodal Treatment of Sarcomatosis with Cytoreduction and Intraperitoneal Chemotherapy”, *Ann Surg Oncol* (2011) 18:207–213, DOI 10.1245/s10434-010-1229-3. (REF 19)
20. Dario Baratti, Shigeki Kusamura, Elvira Mingrone, Maria Rosaria Balestra, Barbara Laterza, and Marcello Deraco, “Identification of a Subgroup of Patients at Highest Risk for Complications After Surgical Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”, *Ann Surg* 2012;256: 334–341, DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825704e3. (REF 20)
21. Angelo Di Giorgio, Enzo Naticchioni, Daniele Biacchi, Simone Sibio, Fabio Accarpio, Monica Rocco, Sergio Tarquini, Marisa Di Seri, Antonio Ciardi, Daniele Montruccoli, Paolo Sammartino, “Cytoreductive Surgery (Peritonectomy Procedures) Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the Treatment of Diffuse Peritoneal Carcinomatosis From Ovarian Cancer”, *Cancer* 2008;113:315–25, DOI 10.1002/cncr.23553. (REF 21)
22. Faheez Mohamed, and Brendan J. Moran, “Morbidity and Mortality With Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy The Importance of a Learning Curve”, *Cancer J*

2009;15: 196–199, ISSN: 1528-9117/09/1503-0196. (REF 22)

23. R Mirnezami, A M Mehta, K Chandrakumaran, T Cecil, B J Moran, N Carr, V J Verwaal, F Mohamed and A H Mirnezami, “Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone”, *British Journal of Cancer* (2014) 111, 1500–1508, doi: 10.1038/bjc.2014.419. (REF 23)
24. P. Dubé md, L. Sideris, C. Law, L. Mack, E. Haase, C. Giacomantonio, A. Govindarajan, M.K. Krzyzanowska, P. Major, Y. McConnell, W. Temple, R. Younan and J.A. McCart, “Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms” *Curr Oncol*, Vol. 22, pp. e100-112; doi: <http://dx.doi.org/10.3747/co.22.2058>. (REF 24)
25. Deraco M, Virzi` S, Raspagliesi F, Iusco D, Puccio F, Macri` A, Famulari C, Solazzo M, Bonomi S, Grassi A, Baratti D, Kusamura S. “Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study”, *BJOG* 2012;119:800–809, DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03207.x. (REF 25)
26. Luca Ansaloni, Vanni Agnoletti, Andrea Amadori, Fausto Catena, Davide Cavaliere, Federico Coccolini, Pierandrea De Iaco, Monica Di Battista, Massimo Framarini, Filippo Gazzotti, Claudio Ghermandi, Barbara Kopf, Maristella Saponara, Francesca Tauceri, Carlo Vallicelli, Giorgio Maria Verdecchia, and Antonio Daniele Pinna, “Evaluation of Extensive Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer”, *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 778Y785, DOI: 10.1097/IGC.0b013e31824d836c. (REF 26)
27. Tristan D. Yan, Marcello Deraco, Dario Baratti, Shigeki Kusamura, Dominique Elias, Olivier Glehen, François N. Gilly, Edward A. Levine, Perry Shen, Faheez Mohamed, Brendan J. Moran, David L. Morris, Terence C. Chua, Pompiliu Piso, and Paul H. Sugarbaker, “Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: Multi-Institutional Experience”, *J Clin Oncol* 27:6237-6242, DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9640. (REF 27)
28. Chen Li, Min Yan, Jun Chen, Min Xiang, Zheng Gang Zhu, Hao Ran Yin, and Yan Zheng Lin, “Surgical Resection With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer Patients With Peritoneal Dissemination”, *J. Surg. Oncol.* 2010;102:361–365, DOI 10.1002/jso.21628. (REF 28)
29. Nathan M. Hinkle, James MacDonald, John P. Sharpe, Paxton Dickson, Jeremiah Deneve, D.O., Gitonga Munene, “Cytoreduction with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy:

- an appraisal of outcomes and cost at a newly established peritoneal malignancy program”, *The American Journal of Surgery* (2016) 212, 413-418, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.01.022>. (REF 29)
30. Y. Liu, A. Mizumoto, H. Ishibashi, K. Takeshita, M. Hirano, M. Ichinose, S. Takegawa, Y. Yonemur, “Should total gastrectomy and total colectomy be considered for selected patients with severe tumor burden of pseudomyxoma peritonei in cytoreductive surgery?”, *EJSO* 42 (2016) 1018-1023, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.04.059>. (REF 30)
31. Leonard L. Shan, Akshat Saxena, Bernard L. Shan, David L. Morris, “Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: A systematic review and meta-analysis”, *Surgical Oncology* 23 (2014) 199-210, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2014.10.002>. (REF 31)
32. T. Voron, C. Eveno, I. Jouvin, A. Beaugerie, R. Lo Dico, S. Dagois, P. Soyer, M. Pocard, “Cytoreductive surgery with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program: Safe after 40 cases, but only controlled after 140 cases”, *EJSO* 41 (2015) 1671e1677, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.09.005>. (REF 32)
33. Shigeki Kusamura, Dario Baratti, Rami Younan, and Marcello Deraco, “The Delphi Approach to Attain Consensus in Methodology of Local Regional Therapy for Peritoneal Surface Malignancy”, *Journal of Surgical Oncology* 2008;98:217–219, DOI 10.1002/jso.21059. (REF 33)
34. Olivier Turrini, Eric Lambaudie, Marion Faucher, Fre’de’ric Viret, Jean Louis Blache, Gilles Houvenaeghel, Jean Robert Delpero, “Initial Experience With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”, *Arch Surg.* 2012;147(10):919-923, doi:10.1001/archsurg.2012.988. (REF 34)
35. Richard Sleightholm, Jason M. Foster, Lynette Smith, Wim Ceelen, Marcello Deraco, Yusuf Yıldırım, Edward Levine, Cristobal Munoz-Casares, Olivier Glehen, Asish Paterl, and Jesus Esquivel, “The American Society of Peritoneal Surface Malignancies Multi-Institution Evaluation of 1,051 Advanced Ovarian Cancer Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and HIPEC: An Introduction of the Peritoneal Surface Disease Severity Score”, *J. Surg. Oncol.* 2016;114:779–784, DOI 10.1002/jso.24406. (REF 35)
36. Mehraneh D. Jafari, Wissam J. Halabi, Michael J. Stamos, Vinh Q. Nguyen, Joseph C. Carmichael, Steven D. Mills, Alessio Pigazzi, “Surgical Outcomes of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program”, *JAMA Surg.* 2014;149(2):170-175. doi:10.1001/jamasurg.2013.3640. (REF 36)
37. S. Scaringi, R. Kianmanesh, J.M. Sabate, E. Facchiano, P. Jouet, B. Coffin, G. Parmentier, J.M. Hay, Y. Flamant, S. Msika, “Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A single western

- center experience”, *EJSO* 34 (2008) 1246e1252, doi:10.1016/j.ejso.2007.12.003. (REF 37)
38. Geert A. Simkens, Vic J. Verwaal, Valery E. Lemmens, Harm J. Rutten, Ignace H. de Hingh, “Short-term outcome in patients treated with cytoreduction and HIPEC compared to conventional colon cancer surgery”, *Medicine* (2016) 95:41(e5111), <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005111>. (REF 38)
39. Nayef Alzahrani, Jorgen S. Ferguson, Sarah J. Valle, Winston Liauw, Terence Chua and David L. Morris, “Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: long-term results at St George Hospital, Australia, ANZ” *J Surg* 86 (2016) 937–941, doi: 10.1111/ans.13152. (REF 39)
40. Bo Hultman, Jonas Lundkvist, Bengt Glimelius, Peter Nygren & Haile Mahteme, “Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer”, *Acta Oncologica* (2012), 51:1, 112-121, DOI: 10.3109/0284186X.2011.594809. (REF 40)
41. John H Stewart, Perry Shen and Edward A Levine, “Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: an evolving paradigm for the treatment of peritoneal surface malignancies”, *Expert Rev. Anticancer Ther.* (2008), 8(11), 1809–1818, 10.1586/14737140.8.11.1809. (REF 41)
42. Jesus Esquivel, Pompiliu Piso, Vic Verwaal, Thomas Bachleitner-Hofmann, Olivier Glehen, Santiago Gonza’ Lez-Moreno, Marcello Deraco, Joerg Pelz, Richard Alexander and Gabriel Glockzin, “American Society of Peritoneal Surface Malignancies Opinion Statement on Defining Expectations from Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Colorectal Cancer”, *Journal of Surgical Oncology* 2014;110:777–778, DOI 10.1002/jso.23722. (REF 42)
43. Geert A. Simken, Thijs R. van Oudheusden, Hidde J. Braam, Misha D. Luyer, Marinus J. Wiezer, Bert van Ramshorst, Simon W. Nienhuijs, and Ignace H. de Hingh, “Treatment-Related Mortality After Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients with Colorectal Peritoneal Carcinomatosis is Underestimated by Conventional Parameters”, *Ann Surg Oncol* (2016) 23:99–105, DOI 10.1245/s10434-015-4699-5. (REF 43)
44. Malcolm H. Squires, Christopher A. Staley, William Knechtle, Joshua H. Winer, Maria C. Russell, Sebastian Perez, John F. Sweeney, Shishir K. Maithel, and Charles A. Staley, “Association Between Hospital Finances, Payer Mix, and Complications After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Deficiencies in the Current Healthcare Reimbursement System and Future Implications”, *Ann Surg Oncol* (2015) 22:1739–1745, DOI 10.1245/s10434-014-4025-7. (REF 44)
45. Winson Jianhong Tan, Joelle Fui Sze Wong, Claramae Shulyin Chia, Grace Hwee Ching

- Tan, Khee Chee Soo, and Melissa Ching Ching Teo, "Quality of Life After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: An Asian Perspective", *Ann Surg Oncol* (2013) 20:4219–4223, DOI 10.1245/s10434-013-3133-0. (REF 45)
46. K. Turaga, E. Levine, R. Barone, R. Sticca, N. Petrelli, L. Lambert, G. Nash, M. Morse, R. Adbel-Misih, H. R. Alexander, F. Attiyeh¹, D. Bartlett, A. Bastidas, T. Blazer, Q. Chu, K. Chung, L. Dominguez-Parra, N. J. Espat, J. Foster, K. Fournier, R. Garcia, M. Goodman, N. Hanna, L. Harrison, R. Hoefler, M. Holtzman, J. Kane, D. Labow, B. Li, A. Lowy, P. Mansfield, E. Ong, C. Pameijer, J. Pingpank, M. Quinones, R. Royal, G. Salti, A. Sardi, P. Shen, J. Skitzki, J. Spellman, J. Stewart, and J. Esquivel, "Consensus Guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on Standardizing the Delivery of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Patients in the United States", *Ann Surg Oncol* (2014) 21:1501–1505, DOI 10.1245/s10434-013-3061-z. (REF 46)
47. Pietro F. Bagnoli, F.C.M. Cananzi, A. Brocchi, A. Ardito, D. Strada, L. Cozzaglio, C. Mussi, S. Brusa, C. Carlino, B. Borrelli, F. Alemanno, V. Quagliuolo, "Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Cost analysis and sustainability", *EJSO* 41 (2015) 386-391, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.12.004>. (REF 47)
48. L.G.E.M. Razenberg, Y.R.B.M. van Gestel, G.-J. Creemers, V.J. Verwaal, V.E.P.P. Lemmens, I.H.J.T. de Hingh, "Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands", *EJSO* 41 (2015) 466e471, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.01.018>. (REF 48)
49. D. Baratti, A. Scivales, M.R. Balestra, P. Ponzi, F. Di Stasi, S. Kusamura, B. Laterza, M. Deraco, "Cost analysis of the combined procedure of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)", *EJSO* 36 (2010) 463e469, doi:10.1016/j.ejso.2010.03.005. (REF 49)
50. G. Ferron, L. Simon, F. Guyon, O. Glehen, D. Goere, D. Elias, M. Pocard, L. Gladiëff, J.M. Bereder, C. Brigand, J.M. Classe, J.M. Guilloit, F. Quenet, K. Abboud, C. Arvieux, F. Bibeau, C. De Chaisemartin, D. Delroëux, S. Durand-Fontanier, N. Goasguen, L. Gouthi, B. Heyd, R. Kianmanesh, E. Leblanc, V. Loi, G. Lorimier, F. Marchal, P. Mariani, C. Mariette, P. Meeus, S. Msika, P. Ortega-Deballon, J. Paineau, D. Pezet, G. Piessen, N. Pirro, C. Pomel, J. Porcheron, G. Pourcher, P. Rat, J.M. Regimbeau, C. Sabbagh, E. Thibaudeau, J.J. Torrent, D. Tougeron, J.J. Tuech, F. Zinzindohoue, P. Lundberg, F. Herin, L. Villeneuve, "Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey", *EJSO* 41 (2015) 1361-1367, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.07.012>, (REF 50)
51. S. Kusamura, D. Baratti, I. Hutanu, C. Gavazzi, D. Morelli, D.R. Iusco, A. Grassi, S. Bonomi, S. Virzı, E. Haeusler, M. Deraco, "The role of baseline inflammatory-based scores

- and serum tumor markers to risk stratify pseudomyxoma peritonei patients treated with cytoreduction (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)", *EJSO* 41 (2015) 1097-1105, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.04.005>. (REF 51)
52. A.M. Kuijpers, M. Hauptmann, A.G. Aalbers, S.W. Nienhuijs, I.H. de Hingh, M.J. Wiezer, B. van Ramshorst, R.J. van Ginkel, K. Havenga, V.J. Verwaal, "Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: The learning curve reassessed", *EJSO* 42 (2016) 244-250, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.162>. (REF 52)
53. Emel Canbay, Haruaki Ishibashi, Shouzou Sako, Akiyoshi Mizumoto, Masamitsu Hirano, Masumi Ichinose, Nobuyuki Takao, Yutaka Yonemura, "Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level Predicts Prognosis in Patients with Pseudomyxoma Peritonei Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy", *World J Surg* (2013) 37:1271-1276, DOI 10.1007/s00268-013-1988-7. (REF 53)
54. Mariangela Desantis, Jean-Louis Bernard, Vincent Casanova, Marianne Cegarra-Escolano, Emmanuel Benizri, Amine M. Rahili, Daniel Benchimol, Jean-Marc Bereder, "Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)", *Langenbecks Arch Surg* (2015) 400:37-48, DOI 10.1007/s00423-014-1253-z. (REF 54)
55. Nikolaos Tsilimparis, Christina Bockelmann, Wieland Raue, Charalambos Menenakos, Sebastian Perez, Beate Rau, and Jens Hartmann, "Quality of Life in Patients after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is It Worth the Risk?", *Ann Surg Oncol* (2013) 20:226-232, DOI 10.1245/s10434-012-2579-9. (REF 55)
56. Konstantinos Votanopoulos, Chukwuemeka Ihemelandu, Perry Shen, John Stewart, Gregory Russell, and Edward A. Levine, "A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C", *Journal of surgical research* 179 (2013) 133-139, doi:10.1016/j.jss.2012.01.015. (REF 56)
57. J.B. Delhorme, E. Triki, B. Romain, N. Meyer, S. Rohr, C. Brigand, "Routine second-look after surgical treatment of colonic peritoneal carcinomatosis", *Journal of Visceral Surgery* (2015) 152, 149-154, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvisurg.2015.01.002>. (REF 57)
58. N. Bakrin, J.M. Bereder, E. Decullier, J.M. Classe, S. Msika, G. Lorimier, K. Abboud, P. Meeus, G. Ferron, F. Quenet, F. Marchal, S. Gouy, P. Morice, C. Pomel, M. Pocard, F. Guyon, J. Porcheron, O. Glehen, "Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: A French multicentre retrospective cohort study of 566 patients", *EJSO* 39 (2013) 1435e1443, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.09.030>. (REF 58)
59. Ioannis Kyriazanos, Vasileios Kalles, Anastasios Stefanopoulos, John Spiliotis, Faheez Mohamed, "Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic

Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)", *Surgical Oncology* 25 (2016) 308-314, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2016.06.001>. (REF 59)

60. Lawrence E. Harrison, Greg Tiesi, Reza Razavi, and Chia-Chi Wang, "A Phase I Trial of Thermal Sensitization Using Induced Oxidative Stress in the Context of HIPEC", *Ann Surg Oncol* (2013) 20:1843–1850, DOI 10.1245/s10434-013-2874-0. (REF 60)
61. Jean Sebastien Frenel, Christophe Leux, Luc Pouplin, Gwenael Ferron, Dominique Berton Rigaud, Emmanuelle Bourbouloux, Francois Dravet, Isabelle Jaffre, and Jean Marc Classe, "Oxaliplatin-Based Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Primary or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Pilot Study of 31 Patients", *J. Surg. Oncol.* 2011;103:10–16, DOI 10.1002/jso.21732. (REF 61)
62. Chao-Qun Huang, Xiao-Jun Yang, Yang Yu, Hai-Tao Wu, Yang Liu, Yutaka Yonemura, Yan Li, "Cytoreductive Surgery plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival for Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Phase II Study from a Chinese Center", *PLOS ONE* (2014), Volume 9, Issue 9, e108509. (REF 62)
63. Mark A. Rettenmaier, Alberto A. Mendivil, Lisa N. Abaid, John V. Brown III, Amber M. Wilcox & Bram H. Goldstein, "Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and maintenance chemotherapy following laparoscopic cytoreductive surgery in the treatment of ovarian carcinoma", *International Journal of Hyperthermia* (2015), 31:1, 8-14, DOI:10.3109/02656736.2014.991766. (REF 63)
64. Jin-Yu Huang, Ying-Ying Xu, Zhe Sun, Zhi Zhu, Yong-Xi Song, Peng-Tao Guo, Yi You, Hui-Mian Xu, "Comparison Different Methods of Intraoperative and Intraperitoneal Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer: A Meta-analysis", *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13 (9), 4379-4385, DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.9.4379>. (REF 64)
65. Terence C. Chua, Liam E. Quinn, Jing Zhao, and David L. Morris, "Iterative Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Peritoneal Metastases", *Journal of Surgical Oncology* 2013;108:81–88, DOI 10.1002/jso.23356. (REF 65).
66. Osama M Al-Quteimat and Mariam A Al-Badaineh, "Intraperitoneal chemotherapy: Rationale, applications, and limitations", *J Oncol Pharm Practice* 2014, Vol. 20(5) 369–380, DOI: 10.1177/1078155213506244. (REF 66)
67. Shigeki Kusamura, Dario Baratti, Ionut Hutanu, Piero Rossi, Marcello Deraco, "The Importance of the Learning Curve and Surveillance of Surgical Performance in Peritoneal Surface Malignancy Programs", *Surg Oncol Clin N Am* 21 (2012) 559–576, <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2012.07.011>. (REF 67)
68. Hai-Tao Wu, Xiao-Jun Yang, Chao-Qun Huang, Jian-Hua Sun, Zhong-He Ji, Kai-Wen Peng, Qian Zhang and Yan Li, "Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal

chemotherapy with lobaplatin and docetaxel improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies”, *World Journal of Surgical Oncology* (2016) 14:246 DOI 10.1186/s12957-016-1004-4 (REF 68)

69. L. Graziosi, E. Marino, V. De Angelis, A. Rebonato and A. Donini, “Survival prognostic factors in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment: analysis from a single oncological center.”, *World Journal of Surgical Oncology* (2016) 14:97 DOI 10.1186/s12957-016-0856-y (REF 69)
70. Nikolaos Vassos, Thomas Förtsch, Archil Aladashvili, Werner Hohenberger and Roland S. Croner, “Repeated cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with recurrent peritoneal carcinomatosis”, *World Journal of Surgical Oncology* (2016) 14:42 DOI 10.1186/s12957-016-0804-x (REF 70)
71. Yang Liu, Yoshio Endo, Takuji Fujita, Haruaki Ishibashi, Toshihiro Nishioka, Emel Canbay, Yan Li, MD, Shun-ichiro Ogura and Yutaka Yonemura, “Cytoreductive Surgery Under Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Diagnosis Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Ovarian Cancer and Primary Peritoneal Carcinoma: Results of a Phase I Trial”, *Ann Surg Oncol* (2014) 21:4256–4262, DOI 10.1245/s10434-014-3901-5 (REF 71)
72. Wilson L Costa Jr, Felipe J F Coimbra, Héber S C Ribeiro, Alessandro L Diniz, André Luís de Godoy, Maria Dirlei F S Begnami, Milton J B Silva, Marcelo F Fanelli and Celso A L Mello “Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients”, *World Journal of Surgical Oncology* 2012, 10:195, <http://www.wjso.com/content/10/1/195> (REF 72)
73. Lilian Schwarz, Konstantinos Votanopoulos, David Morris, Yutaka Yonemura, Marcello Deraco, Pompiliu Piso, Brendan Moran, Edward A. Levine, and Jean-Jacques Tuech, “Is the Combination of Distal Pancreatectomy and Cytoreductive Surgery With HIPEC Reasonable? Results of an International Multicenter Study”, (*Ann Surg* 2016;263:369–375, DOI: 10.1097/SLA.0000000000001225 (REF 73)
74. Rebecca Fish, Chelliah Selvasekar, Peter Crichton, Malcolm Wilson, Paul Fulford, Andrew Renehan, Sarah O’Dwyer “Risk-reducing laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for low-grade appendiceal mucinous neoplasm: early outcomes and technique”, *Surg Endosc* (2014) 28:341–345, DOI 10.1007/s00464-013-3189-8 (REF 74)
75. Ou Huang, XiangHong Lu, XiangDong Xu, Yong Shi “Fibrin-Sealant-Delivered Cisplatin Chemotherapy Versus Cisplatin Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer Without Peritoneal Metastases: A Randomized Phase-II Clinical Trial with a 40-Month Follow-up”, *Cell Biochem Biophys* (2015) 71:1171–1180 DOI 10.1007/s12013-014-0326-5 (REF 75)

76. Jehan M. Kamal, Somaya M. Elshaikh, Dina Nabil, Ahmad M. Mohamad “The perioperative course and anesthetic challenge for cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”, *Egyptian Journal of Anaesthesia* (2013) 29, 311–318 (REF 76)
77. Parissa Tabrizian, Ghalib Jibara, Brian Shrager, Bernardo Franssen, Ming-Jim Yang, Umut Sarpel, Spiros Hiotis, Daniel Labow “Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly”, *Surgical Oncology* 22 (2013) 184e189 (REF 77)
78. Wim P. Ceelen, Marc Peeters, Philippe Houtmeyers, Christophe Breusegem, Filip De Somer and Piet Pattyn, “Safety and Efficacy of Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion with High-Dose Oxaliplatin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis”, *Annals of Surgical Oncology* 15(2):535–541 DOI: 10.1245/s10434-007-9648-5 (REF 78)
79. Xiao-Jun Yang, Yan Li MD, Alaa Hamed al-shammaa Hassan, Guo-Liang Yang, Shao-Yang Liu, Yu-Lan Lu, Jing-Wei Zhang, and Yukata Yonemura “Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival in Selected Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Abdominal and Pelvic Malignancies: Results of 21 Cases”, *Ann Surg Oncol* (2009) 16:345–351, DOI 10.1245/s10434-008-0226-2 (REF 79)
80. Yang Liu, Haruaki Ishibashi, Kazuyoshi Takeshita, Akiyoshi Mizumoto, Masamitsu Hirano, Shouzou Sako, Shigeru Takegawa, Nobuyuki Takao, Masumi Ichinose, and Yutaka Yonemura, “Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Dissemination from Small Bowel Malignancy: Results from a Single Specialized Center”, *Ann Surg Oncol* (2016) 23:1625–1631, DOI 10.1245/s10434-015-5056-4 (REF 80)
81. Jesus Esquivel, Andrew Averbach, and Terence C. Chua “Laparoscopic Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Limited Peritoneal Surface Malignancies Feasibility, Morbidity and Outcome in an Early Experience”, *Ann Surg* 2011;253:764–768, DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820784df (REF 81)
82. Patricio M. Polanco, Ying Ding, Jordan M. Knox, Lekshmi Ramalingam, Heather Jones, Melissa E. Hogg, Amer H. Zureikat, Matthew P. Holtzman, James Pingpank, Steven Ahrendt, Herbert J. Zeh, David L. Bartlett, and Haroon A. Choudry, “Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Patients with High-Grade, High-Volume Disseminated Mucinous Appendiceal Neoplasms” *Ann Surg Oncol* (2016) 23:382–390, DOI 10.1245/s10434-015-4838-z, (REF 82)
83. Fernando Arias, Gabriel Herrera-Almario, Marcos E. Pozo, Eduardo Londono Schimmer, Jorge M. Otero, Andres Cardona, Natalia Cortes, and Marta Mora, “Safety and Quality Outcomes in Peritoneal Surface Malignancy Patients: Developing a National Center for Excellence in Colombia”, *Ann Surg Oncol* (2015) 22:1733–1738, DOI 10.1245/s10434-014-4064-0 (REF 83)
84. Anke M. J. Kuijpers, Boj Mirck, Arend G. J. Aalbers, Simon W. Nienhuijs, Ignace H. J. T.

- de Hingh, Martinus J. Wiezer, Bert van Ramshorst, Robert J. Van Ginkel, Klaas Havenga, Andreas J. Bremers, Johannes H. W. de Wilt, Elisabeth A. te Velde, and Vic J. Verwaal, “Cytoreduction and HIPEC in The Netherlands: Nationwide Long-term Outcome Following the Dutch Protocol”, *Ann Surg Oncol* (2013) 20:4224–4230, DOI 10.1245/s10434-013-3145-9 (REF 84)
85. Daphne Hompes, Andre’ D’Hoore, Eric Van Cutsem, Steffen Fieuws, Wim Ceelen, Marc Peeters, Kurt Van der Speeten, Claude Bertrand, Hugues Legendre, and Joseph Kerger, “The Treatment of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer with Complete Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Perioperative Chemotherapy (HIPEC) with Oxaliplatin: A Belgian Multicentre Prospective Phase II Clinical Study”, *Ann Surg Oncol* (2012) 19:2186–2194, DOI 10.1245/s10434-012-2264-z (REF 85)
86. Xiao-Jun Yang, Chao-Qun Huang, Tao Suo, Lie-Jun Mei, Guo-Liang Yang, Fu-Lin Cheng, Yun-Feng Zhou, Bin Xiong, Yutaka Yonemura, and Yan Li, “Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial”, *Ann Surg Oncol* (2011) 18:1575–1581, DOI 10.1245/s10434-011-1631-5, (REF 86)
87. Lawrence E. Harrison, Margarete Bryan, Lilian Pliner, and Tracie Saunders, “Phase I Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients Undergoing Cytoreduction for Advanced Intra-abdominal Malignancy”, *Annals of Surgical Oncology* 15(5):1407–1413, DOI: 10.1245/s10434-007-9718-8 (REF 87)
88. L. Benhaim, C. Honore, D. Goere, J.-B. Delhorme, D. Elias, “Huge pseudomyxoma peritonei: Surgical strategies and procedures to employ to optimize the rate of complete cytoreductive surgery”, *EJSO* 42 (2016) 552e557, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.015> (REF 88)
89. T. Shimizu, H. Sonoda, S. Murata, K. Takebayashi, H. Ohta, T. Miyake, E. Mekata, H. Shiomi, S. Naka, T. Tani, “Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using a combination of mitomycin C, 5-fluorouracil, and oxaliplatin in patients at high risk of colorectal peritoneal metastasis: A Phase I clinical study”, *EJSO* 40 (2014) 521e528, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.12.005> (REF 89)
90. G. Passot, N. Bakrin, S. Isaac, E. Decullier, F.N. Gilly, O. Glehen, E. Cotte, “Postoperative outcomes of laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal surface malignancies”, *EJSO* 40 (2014) 957e962, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.002> (REF 90)
91. Yan Li, Yun-Feng Zhou, Han Liang, Hua-Qing Wang, Ji-Hui Hao, Zheng-Gang Zhu, De-Seng Wan, Lun-Xiu Qin, Shu-Zhong Cui, Jia-Fu Ji, Hui-Mian Xu, Shao-Zhong Wei, Hong-Bin Xu, Tao Suo, Shu-Jun Yang, Cong-Hua Xie, Xiao-Jun Yang, Guo-Liang Yang, “Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

- for peritoneal malignancies”, World J Gastroenterol 2016 August 14; 22(30): 6906-6916, DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6906 (REF 91)
92. John C. Bell, Barnaby G. Rylah, Robert W. Chambers, Helen Peet, Faheez Mohamed, “ and Brendan J. Moran, “Perioperative Management of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery Combined with Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: A Multi-Institutional Experience”, Ann Surg Oncol (2012) 19:4244–4251, DOI 10.1245/s10434-012-2496-y (REF 92)
93. Naciye Çiğdem Arslan, Selman Sökmen, Vildan Avkan Oğuz, Gülsen Atasoy, Tayfun Bişgin, Aras Emre Canda, Cem Terzi, Mehmet Fuzun, “Kolonrektal Kanser Kökenli Peritoneal Karsinomatoz Tedavisinde Enfeksiyöz Komplikasyonlar ve Risk Faktörler”, Kolon Rektum Hast Derg 2015;25:122-130, (REF 93)
94. Cem Terzi, Uğur Yılmaz, Can Yakut, Mücahit Özbilgin, Funda Obuz, Sülen Sarıoğlu, Mehmet Füzün, “Kolonrektal kanser kaynaklı peritoneal karsinomatozis olgusunda sitoreduksiyon ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulaması ve literatürün gözden geçirilmesi”, Ulusal Cerrahi Dergisi YIL//2008 CİLT//24 SAYI//1 OCAK-ŞUBAT-MART (REF 94)
95. Naciye Cigdem Arslan, Selman Sokmen, Vildan Avkan-Oguz, Funda Obuz, Aras Emre Canda, Cem Terzi, and Mehmet Fuzun, “Infectious Complications after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy”, SURGICAL INFECTIONS Volume 18, Number 2, 2017, DOI: 10.1089/sur.2016.102 (REF 95)
96. Kürşat Karadayı, Mustafa Turan, Şule Karadayı, Hakan Alagözlü, Saadettin Kılıçkap, Abdullah Büyükçelik, Cihat Şarkış, Birsen Yücel, Abdullah Boztosun, Meral Çetin, Abdülkerim Yılmaz, Ali Yanık, Metin Şen, “Cytoreductive Surgery Followed by Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Morbidity and Mortality Analysis of Our Patients”, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(1):162-70, doi: 10.5336/medsci.2011-23538 (REF 96)
97. Koray Topgül, Mehmet Bilge Çetinkaya, N. Çiğdem Arslan, Mustafa Kemal Gül, Murat Çan, Mahmut Fikret Gürsel, Dilek Erdem, Zafer Malazgirt, “Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of peritoneal carcinomatosis: Our initial experience and technical details”, Ulus Cerrahi Derg 2015; 31: 138-147, DOI: 10.5152/UCD.2015.2990 (REF 97)
98. Nagarajan P, Renehan A, Saunders MP, Wilson MS, O’Dwyer ST, “Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei (Protocol)”, Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005659., DOI: 10.1002/14651858.CD005659. (REF 98)
99. Verzijden JCM, Klaver YLB, de Hingh IHJT, Bleichrodt RP, “Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis in

- patients with colorectal cancer (Protocol)", Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD008479., DOI: 10.1002/14651858.CD008479 (REF 99)
100. Betül Güven Aytaç, İsmail Aytaç, Semih Başkan, "Sitoredüktif Cerrahi ile Kombine Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Uygulamalarında Anestezi Yönetimi", ACTA ONCOLOGICA TURCICA Cilt: 45 Sayı: 1 – 2012, DOI: 10.5505/aot.2012.98608, (REF 100)
101. Yonca Yanlı, Erdem Akçay, Cafer Yürük, Nurten Bakan, "Hipertermik kemoterapi uygulanan apandis tümörü hastasında anestezi yaklaşım", Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013; 4 (2): 234-237, doi: 10.5799/ahinjs.01.2013.02.0274 (REF 101)
102. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, Giassas S. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. Ann Surg Oncol. 2015 May;22(5):1570-5 (REF 102)
103. Jacquet P ve Sugarbaker, PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer Treat Res. 1996; 82:359-374.

EK 2 : Çıkar çatışması bildirim (Tarafsızlık beyanı) formu

“Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK)” konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Kısa Rapor Hazırlama (STD) çalışması süresince, çalışılan STD konusu ile ilgili olarak;

1. Doğrudan ya da dolaylı bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç, tıbbi cihaz ya da diğer ürünleri üreten, ithal eden, dağıtan ve /veya sağlaya herhangi bir gerçek ya da tüzel kişiden çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınıp/alınmadığı,
 2. Çıkar çatışması potansiyeli olabilecek; bilimsel ve/veya tıbbi komite üyeliği veya danışmanlık, bilirkişilik, filen çalışma durumu, hissedarlık ve buna benzer durumlarının olup/olmadığı,
 3. Veri toplanmasında, sonuçların yorumlanmasında, STD raporunun yazılmasında herhangi bir çıkar ilişkisi alanı bulunup/ bulunmadığı,
- açık bir şekilde belirtilip imzalanmalıdır.

Yazımınız/STD raporuna yaptığım(ız) katkının tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı, çıkar ilişkisi veya diğer çıkar çatışması ihtimali (potansiyeli) **YOKTUR.**

.....
Adı, Soyadı

.....
Tarih

.....
İmza

Yazımınız / STD raporuna yaptığım(ız) katkının tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı, çıkar ilişkisi veya diğer çıkar çatışması ihtimali (potansiyeli) **VARDIR***. (**Tarafsızlığınızı olumsuz olarak etkileyebilecek tür bir çıkar ilişkisi olduğunu lütfen açıklayınız.*)

.....
.....

.....
Adı, Soyadı

.....
Tarih

.....
İmza