

Kolorektal Kanser Kökenli Peritoneal Karsinomatoz Tedavisinde Enfeksiyöz Komplikasyonlar ve Risk Faktörleri

Infectious Complications and Related Factors in the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer Origin

NACİYE ÇİĞDEM ARSLAN¹, SELMAN SÖKMEN¹, VİLDAN AVKAN OGUZ², GÜLŞEN ATASOY¹, TAYFUN BİŞGİN¹, ARAS EMRE CANDA¹, CEM TERZİ¹, MEHMET FUZUN¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir - Türkiye ²Dokuz Eylül Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir - Türkiye

ÖZET

Amaç: Sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulanmış kolorektal kanser kökenli peritoneal karsinomatoz hastalarında enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili faktörlerin araştırılması.

Materyal ve Metod: Ekim 2007-Aralık 2013 tarihlerinde merkezimizde kolorektal kanser kökenli peritoneal karsinomatoz nedeniyle sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi ile tedavi edilen hastaların ileriye dönük olarak kaydedilmiş verileri analiz edildi. Tedavi endikasyonu/planı multidisipliner onkoloji konseyinde belirlendi. Tüm girişimlerde makroskopik hastalığın tam sitoredüksiyonu hedeflendi. Cerrahi

ABSTRACT

Objective: Aim of this study is to determine the prognostic factors associated with infectious complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.

Material and Methods: A prospectively collected database of patients who underwent cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer in our center between December 2007 and December 2013 was reviewed. Indication/plan of the treatment was decided in the multidisciplinary oncology council. The aim of the surgery

Başvuru Tarihi: 01.11.2014, Kabul Tarihi: 17.12.2014

Dr. Naciye Çiğdem Arslan

Atatürk Mahallesi Uğur Mumcu Caddesi Altınova Sit.

No:7 C Blok D:16 34200 İzmir - Türkiye

Tel: 0531.3890975

e-mail: cigdemarslan@hotmail.it

Kolon Rektum Hast Derg 2015;25:122-130

bitiminde uygun kemoterapötik ajanlarla kapalı abdominal yöntemle hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulandı. Palyatif cerrahi uygulanan, aktif enfeksiyon bulguları olan ya da immünesupresif hastalar analize dahil edilmedi. Komplikasyonlar ve toksisite “Common Terminology Criteria for Adverse Events” ile değerlendirildi Postoperatif enfeksiyonların tanısı ve sınıflandırılmasında “The Centers for Disease Control and Prevention’s National Nosocomial Infections Surveillance System” önerileri dikkate alındı. Tüm kültürler merkezimiz mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

Bulgular: Toplam 50 hastada 52 sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi prosedürü uygulandı. Ortalama yaş 55.9 (20-86) idi. Hastaların 25’i kadın ve 25’i erkekti. Ortalama çıkarılan organ sayısı 3.5 (0-8), ortalama ameliyat ve anestezi süreleri sırasıyla 337 (120-720) ve 487 (270-870) dakika iken yoğun bakım (n=13) ve hastanede kalış süreleri 0.8 (0-23) ve 18.5 (6-77) gündü. Enfeksiyöz komplikasyon oranı %34.6 (n=18) olarak bulundu. En sık rastlanan enfeksiyöz komplikasyon cerrahi alan enfeksiyonuydu (n=14). Bu komplikasyonlardan %44’ü (n=8) ciddi enfeksiyöz komplikasyonlardı ve perioperatif ölümlerin (n=6) hepsinden enfeksiyöz komplikasyonlar sorumluydu. Yoğun bakımda kalış süresi (OR:2.113), preoperatif albümin düzeyi (OR:3.452) ve operasyon süresi (OR:1.986) enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili bağımsız prognostik faktörlerdi.

Sonuç: Enfeksiyöz komplikasyonlar kolorektal kökenli peritoneal karsinomatoz cerrahisinde perioperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Tümör yükü, agresif ve uzun süren cerrahinin yanı sıra hastaların preoperatif performansı enfeksiyöz komplikasyonların gelişiminde rol oynamaktadır. Kolorektal kökenli peritoneal karsinomatoz hastaları enfeksiyöz komplikasyonlara yatkın özel bir onkolojik grup olarak değerlendirilmeli, komplikasyonların önlenmesinde ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım esas olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, Peritoneal tümörler, Bölgesel perfüzyon kanser kemoterapisi, Postoperatif komplikasyonlar, Hastane enfeksiyonları

was complete macroscopic cytoreduction in all procedures. After cytoreduction proper chemotherapeutic agents were administered by closed abdominal hyperthermic intraperitoneal chemotherapy technic. Patients who underwent palliative surgery, patients with signs of active infection and immunosuppressive patients were excluded from the analysis. Complications and toxicity were classified according to “Common Terminology Criteria for Adverse Events” criteria. “The Centers for Disease Control and Prevention’s National Nosocomial Infections Surveillance System” definitions were used to identify postoperative nosocomial infections. Any materials clinically obtained were cultured routinely in the microbiological laboratory.

Result: Infectious complications are the most important cause of perioperative morbidity and mortality after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Tumor burden, aggressive and prolonged surgery as well as patient performance play an eminent role on infectious morbidity. Patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer should be considered as a complex oncologic group sensitive to infectious complications. Multidisciplinary approach will contribute to easiness in management of infectious complications.

Key words: Colorectal cancer, Peritoneal neoplasms, Regional Perfusion Cancer Chemotherapy, Postoperative complications, Hospital infections

Giriş

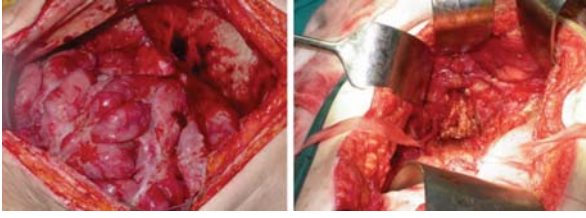
Peritoneal karsinomatoz (PK) genetik ve çevresel faktörlerin iç içe olduğu, tümör ve hasta biyolojisinin oldukça bireysellik gösterdiği karmaşık bir süreçtir. Prevelansı kolorektal kanserlerde (KRK) %11'dir.¹ Tanı anında KRK'nin %15'inde rastlanan peritoneal metastazlar kötü prognozla ilişkilidir.² Hastalık palyatif tedavilerle ancak 6 aylık bir sağkalımla sonuçlanan oldukça kötü bir doğal sürece sahiptir.^{3,4} Modern ajanlarla yapılan sistemik kemoterapiyle elde edilen en iyi sonuçlar seçilmiş hastalarda yaklaşık 20 aylık bir median sağkalımdır.⁵ Geniş seriler üzerinde yapılan çalışmalar KRK'ya bağlı PK'da tek başına sistemik kemoterapinin sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.⁶

İlk kez 80'lerde gündeme gelen PK'da küratif tedavi seçeneği Sugarbaker ve ark.nın⁷ tanımladığı agresif viseral rezeksiyonlar ve peritonektomiden oluşan sitoredüktif cerrahi (SRC) ve intraperitoneal kemoterapi yaklaşımıdır. Gözle görülebilir tüm hastalığın cerrahi rezeksiyonu ve bölgesel perfüzyon kemoterapisi cerrahi tam sitoredüksiyona ('complete cytoreduction', CC0) ulaşılabilen hastalara kür şansı sunmaktadır. Günümüzde PK'nın küratif tedavisinde genel kabul gören yaklaşım SRC sonrası hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) uygulanmasıdır. Hiperterminin tümör mikroçevresinde yarattığı değişiklikler, kemoterapötiklerin farmakokinetik etkinliği ve peritoneal kan akımı üzerindeki etkileri nedeniyle intraperitoneal kemoterapinin termal kemo-duyarlılığın en iyi olduğu 40-42°C'de uygulanması önerilmektedir.⁸⁻¹⁰ Kolorektal kansere bağlı PK'da SRC ve HİPEK'in sağkalım üzerindeki olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK sonrası bildirilen median sağkalım 20-63 ay arasında ve palyatif cerrahi ve/veya sistemik kemoterapiye göre anlamlı olarak uzundur.¹¹⁻¹⁵ Tam sitoredüksiyona ulaşılan KRK hastalarında HİPEK'in etkisini araştıran bir çalışmada tek başına SRC ve SRC + HİPEK için 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %51 ve %13 olarak bildirilmiştir.¹¹ Kolorektal kansere bağlı PK tedavisinde başarı için kritik noktalar hasta performansı ve rezektabilitedir.¹³ Tam sitoredüksiyona ulaşılabilirlik ve peritoneal karsinomatoz indeksi (PKİ) uzun dönem sonuçlar üzerinde etkili en güçlü prognostik faktörlerdir.¹⁶ Geniş bir seride tam sitoredüksiyona ulaşamayan

hastalarda HİPEK'in tek başına sistemik kemoterapiyle benzer sonuçlar verdiği vurgulanmıştır.¹³ Bu nedenle CC1 ve CC0 rezeksiyon sonrası HİPEK uygulaması tartışmalıdır. Günümüzde KRK'ya bağlı PK tedavisinde SRC ve HİPEK küratif tek tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Kötü genel durum, ekstra-abdominal metastaz varlığı ve 3'ten fazla sayıda karaciğer metastazı olan hastalar cerrahi eksplorasyona aday değildir.¹⁷ Literatürde PK cerrahisi sonrası genel morbidite %12-56, hastane mortalitesi %0-12 arasında bildirilmiştir.¹⁸⁻²⁴ Hastalığın ve sitoredüksiyonun yaygınlığı, yaş, çıkarılan organ sayısı, kan kaybı ve operasyon süresi komplikasyonlarla ilişkili faktörler arasında sayılabilir.²⁴ Peritoneal karsinomatoz tanısıyla SRC ve HİPEK için değerlendirilen hastaların önemli bir kısmında geçirilmiş cerrahi ve neoadjuvan kemoterapi öyküsü vardır. Çok sayıda/geniş organ rezeksiyonları ve peritonektomi, uzayan cerrahi süresi ve HİPEK'e bağlı yan etkiler bu hastaları komplikasyonlar açısından potansiyel yüksek riskli bir grup haline getirmektedir. Enfeksiyöz komplikasyonlar postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Enfeksiyona zemin hazırlayan nedenlerin ortaya çıkarılması yüksek riskli bu hasta grubunda özel bir perioperatif yönetimle morbiditenin önlenmesini sağlayabilir. Bu çalışmada merkezimizde KRK'ya bağlı PK nedeniyle SRC ve HİPEK'le tedavi edilmiş hastalarda postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar ve ilişkili faktörler araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Ekim 2007-Aralık 2013 tarihleri arasında merkezimizde KRK kökenli PK nedeniyle SRC ve HİPEK'le küratif amaçla tedavi edilen 72 hastanın verileri analiz edildi. Aktif enfeksiyon bulguları, immünsupresyonu ya da 1 ay içinde antibiyoterapi öyküsü olan hastalar ve palyatif ameliyatlar çalışmadan dışlandı. Tüm hastaların kolonoskopik biyopsiyle kesinleştirilmiş histopatolojik tanısı vardı. Tümör belirteçleri, torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT görüldü. Rezektabilite ve tedavi endikasyonu/planı multidisipliner onkoloji konseyinde değerlendirildi. Yaygın ince bağırsak ve/veya mezenter tutulumu, anrezektabel karaciğer metastazı, masif retroperitoneal invazyonu ya da ekstraabdominal metastazı olan hastalara palyatif yaklaşımlar planlandı.



Resim 1. Nüks rektum kanseri ve peritoneal karsinomatoz nedeniyle ameliyat edilen bir hastanın intraoperatif görüntüleri. Solda tam sitoreduksiyon sonrası pelvis görülüyor.

Tüm hastalar tedavinin ayrıntıları ve komplikasyonları açısından bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Perioperatif antibiyotik profilaksisi sefuroksim ve metronidazol ile yapıldı ve 3 saatte bir antibiyotik dozları tekrarlandı. Tüm ameliyatlarda PKİ ile intraoperatif evreleme yapıldı. Anrezekeable kabul edilerek palyatif cerrahi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Makroskopik tam sitoreduksiyon hedeflenerek rezeksiyon ve peritonektomiler gerçekleştirildi (Resim 1). Cerrahi bitiminde rezidüel tümör skorlamasıyla ('completeness of cytoreduction', CC) sitoreduksiyon tamlığı değerlendirilerek kaydedildi.²⁵ Kapalı abdominal teknikle 30-90 dakika 42°C sabit sıcaklıkla Mitomisin-C (10-12.5 mg/m²), Cisplatin (50 mg/m²) ya da Oxaliplatin (400 mg/m²) ile HİPEK uygulandı. Kemoterapötik ajanların dozu belirlenirken böbrek fonksiyonları ve hasta performansı dikkate alındı.

Gastrointestinal kanalın açıldığı hastalarda postoperatif ilk 3 gün antibiyoterapiye devam edildi. Ateş ve/veya enfeksiyonla uyumlu bulguları olan hastalar Enfeksiyon Hastalıkları ile konsülte edilerek tedavileri düzenlendi. Komplikasyonlar ve HİPEK'e bağlı toksisite "Common Terminology Criteria for Adverse Events" ile değerlendirildi.²⁶ Postoperatif enfeksiyonların tanısı ve sınıflandırılmasında "The Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections

Surveillance System" önerileri dikkate alındı.²⁷ Tüm kültürler merkezimiz mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortanca ve aralık ya da ortalama ve standart deviasyon, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ve morbidite arasındaki ilişki ki-kare testiyle, sürekli değişkenler ve morbidite arasındaki ilişki student t-testle değerlendirildi. p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili bağımsız prognostik faktörler lojistik regresyon modeliyle belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşımayan 20 hasta analize dahil edilmedi. Toplam 50 hastada 52 SRC ve HİPEK prosedürü uygulandı. Ortalama yaş 55.9(20-86) idi. Hastaların 25'i kadın ve 25'i erkekti. Ortalama çıkarılan organ sayısı 3.5(0-8), ortalama ameliyat ve anestezi süreleri sırasıyla 337 (120-720) ve 487 (270-870) dakika iken yoğun bakım (n=13) ve hastanede kalış süreleri 0.8 (0-23) ve 18.5 (6-77) gündü. Genel postoperatif morbidite oranı %40.3 (n=21) idi. Enfeksiyöz komplikasyonlar 18 (%34) hastada ortaya çıktı. En sık rastlanan enfeksiyöz komplikasyon cerrahi alan enfeksiyonuydu (n=14). Bu komplikasyonlardan %44'ü (n=8) ciddi enfeksiyöz komplikasyonlardı ve perioperatif ölümlerin (n=6) hepsinden bu komplikasyonlar sorumluydu (Tablo 1). Kültürlerde en çok izole edilen mikroorganizma E.Coli'ydi (Tablo 2). Enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili faktörler, tek ve çok değişkenli analiz sonuçlarıyla birlikte Tablo 3'te verilmiştir. Yoğun bakımda kalış süresi (OR: 2.113, %95 CI: 1.415-3.548), preoperatif albümin düzeyi (OR:3.452, %95 CI: 2.013-5.617) ve operasyon süresi (OR:1.986, %95 CI: 0.953-3.217) enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Enfeksiyöz komplikasyonların detayları ve Clavien-Dindo sınıflamasına göre dağılımı.

| Komplikasyon | n | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|--------------------------|----|---------|---------|---------|---------|---------|
| Cerrahi alan enfeksiyonu | 14 | 2 | 10 | | | |
| Yüzeysel | 6 | 2 | 4 | - | - | - |
| Derin | 4 | - | - | 4 | - | - |
| Organ/Boşluk | 4 | - | - | 2 | 1 | 1 |
| Kan dolaşımı | 6 | - | - | 1 | - | 5 |
| Pulmoner | 3 | - | - | 1 | - | 2 |
| Üriner | 4 | - | - | 2 | 1 | 1 |

Tablo 2. Kültürlerden izole edilen mikroorganizmalar.

| | Cerrahi alan enf. n (%) | Kan dolaşımı n (%) | Pulmoner n (%) | Üriner n (%) |
|------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|--------------|
| E. coli | 4 | 3 | - | 1 |
| K. pneumonia | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Enterococcus spp | 3 | 2 | - | - |
| Staphylococcus spp | 1 | 1 | 2 | - |
| Acinetobacter spp | - | 1 | 1 | - |
| Pseudomonas aeruginosa | 4 | 2 | 1 | 2 |
| Candida albicans | 6 | 4 | - | 2 |
| Diğer | 1 | 1 | - | - |

Tartışma

Kolorektal kanser kökenli PK hastaları geçirilmiş abdominal cerrahi ve/veya neoadjuvan kemoterapi öyküsü, ağır tümör yükü, beslenme bozukluğu, agresif multiviserel rezeksiyonlar ve peritonektominin yanı sıra HİPEK'e bağlı toksisite gibi faktörler nedeniyle kolorektal cerrahiye has perioperatif risklerin arttığı bir popülasyondur. Enfeksiyöz komplikasyonlar bu hasta grubunda perioperatif morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Çalışmamızda SRC ve HİPEK'le tedavi edilen KRK kökenli PK hastalarında enfeksiyöz morbidite oranlarını ve ilişkili faktörleri araştırdık.

Kolorektal kansere bağlı PK'da SRC ve HİPEK uygulaması cesaret verici onkolojik sonuçlar ışığında giderek yaygınlaşmaktadır.¹¹⁻¹⁵ Bununla birlikte prosedürün genel morbidite (%12-52) ve mortalite (%0.9-5.8) oranları halen çok yüksektir.^{13,21,28-32} Peritoneal karsinomatoz cerrahisinde artmış morbidite, mortalite ve hastanede kalışın en önde gelen nedeni enfeksiyonlar olarak gösterilmektedir.²⁴ Çalışmamızda postoperatif morbiditenin %85.7'sinden ve hastane mortalitesinin tamamından enfeksiyöz komplikasyonlar sorumluydu. Postoperatif morbidite ve mortalite oranlarımız literatürle benzerdir.

Serimizdeki 18 hastada toplam 27 enfeksiyon gördük. Literatürde yalnızca enfeksiyonlara odaklanan az sayıda çalışmada enfeksiyöz komplikasyon oranları %24-36 arasında bildirilmiş, en sık neden cerrahi alan enfeksiyonları olarak gösterilmiş ve perioperatif

mortalitenin yaklaşık %50'sinin nedeni enfeksiyonlar olarak gösterilmiştir.^{15,24,33,34} Valle ve ark.'nın çalışmasında farklı kökenlere bağlı PK'sı olan 111 hastada genel morbidite oranı %44, semptomatik enfeksiyon oranı %35.8 olarak bulunmuştur.³⁵ Aynı çalışmada kolon rezeksiyonu ve uzamış ameliyat süresi enfeksiyonlarla ilişkili faktörler arasında gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da ameliyat süresi enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Aynı grubun yaptığı bir başka çalışmada 30 PK hastasından en sık cerrahi alan enfeksiyonu olmak üzere 11'inde enfeksiyon saptanmış, enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda mortalite oranları sırasıyla %36.4 ve %5 olarak bildirilmiştir.²⁴ Her iki çalışmada da kültürlerden izole edilen mikroorganizmalar içinde en yüksek mortaliteye Candida sahiptir. Bizim çalışmamızda 27 enfeksiyondan 21'i Grade 3,4 ve 5 olarak sınıflandırıldı. Hastane mortalitesi görülen tüm hastalarda ölüm nedeni enfeksiyonlardı. Bu hastaların kültürlerinde en sık Candida albicans ve E. Coli izole edildi. Çalışmamız yalnızca KRK kökenli PK hastalarını içerdiğinden hastaların büyük kısmında gastrointestinal sistemin açıldığı girişimler mevcuttu. Bu nedenle intestinal rezeksiyon ve/veya ostominin enfeksiyonlar üzerinde bir etkisini saptamadık. Genel morbiditenin araştırıldığı diğer çalışmalarla benzer şekilde yüksek PKI'ye sahip, çok sayıda organın çıkarıldığı, çok sayıda anastomozun yapıldığı ve dolayısıyla ameliyat süresinin uzun, intraoperatif kan transfüzyonunun fazla olduğu hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlar anlamlı olarak daha yüksek orandaydı.

Hipertermik intraperitoneal kemoterapiye bağlı yan etkiler PK hastalarında komplikasyonlara zemin hazırlayan önemli bir nedendir. Sugarbaker ve ark.³³ Grade 3 toksisite gelişen hastalarda %47'lik bir enfeksiyon oranı bildirmişlerdir. Serimizdeki HİPEK'e bağlı toksisite gelişen 11 hastadan 7'sinde enfeksiyöz komplikasyonlar görüldü ve bu hastalardan birisi nötropenik ateş nedeniyle kaybedildi.

Nutrisyonel durum ve hasta performansı SRC ve HİPEK'e aday hastaların seçiminde akılda tutulması gereken faktörlerdir. Peritoneal karsinomatoz hastaların beslenme durumuyla ilgili literatürde fazla bilgi olmamakla birlikte ileri evre KRK'da malnutrisyon prevalansı %80'lere ulaşabilmektedir.³⁶ Bir çalışmada subjektif global değerlendirme ile belirlenen nutrisyonel durumun SRC ve HİPEK uygulanan hastalarda hastanede

Tablo 3. Enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkili faktörlerin tek ve çok değişkenli analizleri.

| Değişkenler | Enfeksiyöz komplikasyon (-) (n=34) | Enfeksiyöz komplikasyon (+) (n=18) | p |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Yaş (ort, yıl) | 55.4 | 56.7 | 0.040 |
| Cins | | | 0.771 |
| Kadın | 18 | 8 | |
| Erkek | 16 | 10 | |
| Komorbidite (+) | 7 | 7 | 0.021 |
| Sigara (+) | 3 | 3 | 0.030 |
| Neoadjuvan KT (+) | 21 | 12 | 0.027 |
| Geçirilmiş cerrahi (+) | 21 | 11 | 0.781 |
| VKİ (ort, kg/m ²) | 25.5 | 24.6 | 0.634 |
| Çıkarılan organ sayısı (ort) | 3.1 | 4.1 | 0.020 |
| Splenektomi (+) | 3 | 2 | 0.572 |
| Gİ girişim (+) | 32 | 18 | 0.538 |
| Anastomoz (+) | 22 | 12 | 0.569 |
| Anastomoz sayısı (ort) | 0.7 | 0.96 | 0.044 |
| Double J/üreter stenti | 2 | 2 | 0.602 |
| Sentetik mesh | 4 | 2 | 0.661 |
| PKİ (ort) | 10.5 | 13.5 | 0.017 |
| Hafif (<15) | 21 | 11 | |
| Ağır (>15) | 12 | 8 | |
| Tam sitoredüksiyon (CC0) | 30 | 13 | 0.039 |
| Preoperatif albümin (g/dL) | 4.2 | 2.9 | 0.001 OR:3.452 (2.013-5.617) |
| İntraoperatif albümin tx (+) | 8 | 4 | 0.601 |
| İntraoperatif ES tx (ort, ünite) | 1.8 | 3.2 | 0.032 |
| Ameliyat ekibi (ort) | 2.7 | 3.8 | 0.001 |
| Ameliyat süresi (ort, dk) | 312.5 | 383.9 | 0.027 OR: 1.986 (0.953-3.217) |
| Anestezi süresi (ort, dk) | 462.5 | 533.9 | 0.026 |
| Preoperatif hastane yatışı (ort, gün) | 10.1 | 8.2 | 0.450 |
| Yoğun bakımda kalış (ort, gün) | 0.29 | 1.67 | 0.008 OR: 2.113 (1.415-3.548) |
| Ventilatörde geçen günler (ort) | 0.12 | 1.32 | 0.001 |
| HİPEK'e bağlı toksisite | 4 | 7 | 0.033 |
| Öğrenme eğrisi | | | 0.045 |
| İlk 3 yıl | 16 | 12 | |
| Son 3 yıl | 18 | 6 | |

kalış süresi ve sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁷ Çalışmamızda hastaların performans ve nutrisyonel durum açısından değerlendirilebileceği prospektif olarak kaydedilmiş tek veri olan preoperatif albümin düzeyi enfeksiyöz komplikasyonlar için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Merkez tecrübesi ve öğrenme eğrisinin mortalite ve

morbidite üzerinde etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.³⁸⁻⁴¹ Artan tecrübeyle birlikte komplikasyon oranlarının azalması merkezin hasta seçimi, cerrahi yeterlilik ve postoperatif yönetim açısından zaman içindeki gelişimiyle ilişkilidir.⁴² Cerrahi sonuçlarda optimizasyon için 200 vakalık bir öğrenme eğrisi öngörülmektedir.⁴³ Serimizde 2007-2010 arasında

ameliyat edilen 28 hastanın 12'sinde (%42.9), 2010'dan sonra ameliyat edilen 24 hastanın 6'sında (%25) enfeksiyöz komplikasyonlarla karşılaştık. Serimizde yoğun bakımda kalış süresi enfeksiyöz komplikasyonlar için bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. Bu sonuçlarda son yıllarda yapılan multidisipliner toplantılara anestezi ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının da dahil olmasıyla perioperatif yönetimin standardize edilmesinin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Deneyimimizin ilk yıllarında SRC ve HİPEK uygulanan her hasta ameliyat sonrası rutin olarak yoğun bakımda izlenmekteydi. Son 3 yılda tedavi edilen hastalardan yalnızca 5'i yoğun bakımda izlenmiştir. 2010'dan bu yana SRC yapılan tüm hastalarda kan gazı ve hemogramın yanı sıra intraoperatif elektrolit, koagülasyon parametreleri ve albümin düzeyleri takip edilmekte, aktif ısıtma teknikleriyle perioperatif normotermi sağlanmakta, kan ürünü ve albümin replasmanı; postoperatif analjezi ve antibiyoterapi multidisipliner toplantılarda belirlenen standart kurallara bağlı kalarak uygulanmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta sayısının az

olması, son yıllarda uygulanan standart perioperatif yönetim protokolüyle ilişkili bir kontrol grubu oluşturulmamış olması, hasta performansı ve nutrisyonel durumu değerlendiren albümininden başka objektif verilerin analiz edilmemiş olması sayılabilir.

Peritoneal karsinomatoz cerrahisinde preoperatif tarama, perioperatif profilaksi, postoperatif sürveyans ve tedaviden oluşan yakın izlemin perioperatif morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.³⁵ Standart protokollerin uygulamaya girmesi için randomize çalışmalara gereksinim vardır. Enfeksiyöz komplikasyonlar KRK kökenli PK cerrahisinde perioperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Tümör yükü, agresif ve uzun süren cerrahinin yanı sıra hastaların preoperatif performansı enfeksiyöz komplikasyonların gelişiminde rol oynamaktadır. Kolorektal kökenli PK hastaları enfeksiyöz komplikasyonlara yatkın özel bir onkolojik grup olarak değerlendirilmeli, komplikasyonların önlenmesinde ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım esas olmalıdır.

Kaynaklar

1. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritonealcarcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002;89:1545-50.
2. Chang GJ, Lambert LA. Hidden opportunities in cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2993-5.
3. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-363.
4. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545-1550.
5. Klaver YL, Lemmens VE, Creemers GJ, Rutten HJ, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol* 2011;22:2250-2256.
6. Isbert C, Germer CT, Pelz JO. Impact of peritoneal carcinomatosis in the disease history of colorectal cancer management: a longitudinal experience of 2406 patients over two decades. *Br J Cancer* 2013;108:1432-1439.
7. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 703-727, xiii.
8. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001;1:142-148.
9. Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004;20:131-139.
10. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008;44:2546-2554.
11. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27:681-685.
12. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and

- palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743.
13. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B *et al.* Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28:63-68.
 14. Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;204:943-953.
 15. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M *et al.* Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-3292.
 16. Brücher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y *et al.* Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC-overview and basics. *Cancer Invest* 2012;30:209-224.
 17. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:632-636.
 18. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:727-731.
 19. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B *et al.* Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1082-1087.
 20. Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C *et al.* Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006; 30: 2033-2040.
 21. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009;249:900-907.
 22. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C *et al.* Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006;106:1144-1153.
 23. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S *et al.* Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003;10:863-869.
 24. Capone A, Valle M, Proietti F, Federici O, Garofalo A, Petrosillo N. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007;96:507-513.
 25. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol*. 2008 Sep 15;98:263-7.
 26. National Cancer Institute (NCI)/National Institute of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm.
 27. Jarvis WR. Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection*. 2003 Dec;31 Suppl 2:44-8.
 28. Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, Takao N, Matsuda T, Ichinose M *et al.* Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. *Gastrointest Res Pract* 2012;2012:836425.
 29. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L *et al.* Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2010;116:5608-18.
 30. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, Liauw W, Yan TD, Fransi S *et al.* Morbidity and mortality of

- cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution. *Ann Surg* 2010;251:101-6.
31. Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sidéris L, Mansvelt B *et al.* Pseudomixoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:456-62.
32. Kerscher AG, Mallalieu J, Pitroff A, Kerscher F, Esquivel J. Morbidity and mortality of 109 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) performed at a community hospital. *World J Surg* 2010;34:62-9.
33. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, Marquardt CE, Gushchin V, Esquivel J *et al.*: Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1-10.
34. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G *et al.* Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy using Coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6:790-796.
35. Valle M, Federici O, Carboni F, Toma L, Gallo MT, Prignano G *et al.* Postoperative infections after cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis: proposal and results from a prospective protocol study of prevention, surveillance and treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Aug;40(8):950-6.
36. Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol* 2006;59:704-709.
37. Vashi PG, Gupta D, Lammersfeld CA, Braun DP, Popiel B, Misra S *et al.* The relationship between baseline nutritional status with subsequent parenteral nutrition and clinical outcomes in cancer patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Nutr J*. 2013 Aug 14;12:118.
38. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer J* 2009;15:196-9.
39. Cavaliere F, Valle M, De Rosa B, Federici O, Giannarelli D, Garofalo A. Peritonectomy and chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis: learning curve. *Suppl Tumori*. 2005;4:S119-S121.
40. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg*. 2007;94:1408 –1414.
41. Yan TD, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V *et al.* Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy—a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2270-2280.
42. Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf)*. 2006;28:375-378.
43. Andréasson H, Lorant T, Pählman L, Graf W, Mahteme H. Cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: aspects of the learning curve. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:930-936.