

## To What Extent Peritonitis Carcinomatosa Can Foreseeable in Digestive System Tumors?

### Sindirim Sistemi Tümörlerinde Peritonitis Karsinomatoza Ne Kadar Öngörülebilir?

Bülent Aksel<sup>1</sup>, Niyazi Karaman<sup>1</sup>, Ergün Yüksel<sup>1</sup>, Yavuz Selim Kahraman<sup>1</sup>, Lütfi Doğan<sup>1</sup>, Mehmet Ali Gülçelik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 24.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 22.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.64326

#### ÖZET

**Amaç:** Birçok sindirim sistemi ve jinekolojik kansere bağlı olarak peritoneal yayılım gelişebilir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sindirim sistemi kaynaklı tümörlere bağlı gelişen peritonitis karsinomatoza'yı (PC) ameliyat öncesi tanımak güçtür.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada ameliyat öncesi tanımlanamayan PC saptanan hastaların evreleme tetkikleri geriye dönük olarak gözden geçirilmiştir. Ocak 2012- Kasım 2015 tarihleri arasında 82 hasta değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kırkbeş (%54.8) hasta mide, 24 hasta (%29.2) kolorektal, 13 hasta (%15.8) pankreas ve safra yolu kaynaklı tümörler nedeniyle opere edilmişti. Hastaların tümüne evreleme amaçlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmiş, 26 hastaya ayrıca karın ultrasonografisi (USG), 4 hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmıştır. Sekiz hastaya ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) uygulanmıştır. Kırk (%48,7) hastaya cerrahi bypass ve diğer palyatif işlemler uygulanırken, 42 hastaya ek cerrahi işlem uygulanmamıştır. Tamamına laparotomi uygulanmış hastalardan oluşan bizim serimizde tüm hastalara ameliyat öncesi BT çekilmiş, on hastada bulgular şüpheli ancak laparotomiden vazgeçirecek kadar spesifik olmadığı yönünde yorumlanmıştır. En fazla şüpheli bulguya mide kaynaklı PC'li hastalarda rastlanmıştır (8/45). Bizim çalışmamızda 8 hastaya uygulanan PET/BT'nin 4'ü şüpheli olarak yorumlanmış ancak PC varlığını dışlayacak kadar güçlü bulgulara rastlanmamıştır.

**Sonuç:** Ameliyat öncesi konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemleri ile PC'yı saptayabilmek halen güçtür. Farklı görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması başarı oranını arttırabilir. Özellikle lokal ileri ve sınırdaki cerrahi olarak çıkarılabilir hastalarda birlikte tümör belirteç yüksekliği de saptanması halinde PC ihtimalinin yüksek olduğu bilinmelidir. Bu hastalarda palyatif girişimler planlanmıyorsa evreleme laparoskopisi uygun bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Peritonitis karsinomatoza; Bilgisayarlı tomografi; Manyetik rezonans görüntüleme; Ultrasonografi

#### ABSTRACT

**Introduction:** Peritoneal dissemination may develop in many digestive system and gynecological cancers. Despite advances in imaging technologies, it is difficult to diagnose PC induced by digestive system tumors before surgery.

**Methods:** In this study, staging tests used in patients with PC that unidentified preoperatively were reviewed retrospectively. Eighty-two patients were evaluated in between January 2012 and November 2015.

**Results** Forty-five (54.8%) patients had been operated with stomach cancer, 24 patients (29.2%) with colorectal, and 13 patients (15.8%), pancreas and biliary tract cancers. Computerized Tomography (CT) was taken to all patients for staging, 26 patients were also evaluated with abdominal ultrasonography (USG) and 4 patients with magnetic resonance imaging (MRI). Positron Emission Tomography (PET-CT) was applied to eight patients. While 40 (48.7%) patients underwent surgical bypass and other palliative procedures, no additional surgical procedures were performed in 42 patients. In our series of patients who all have undergone laparotomy, all patients were evaluated with preoperative CT and suspicious findings identified in 10 patients were interpreted as not being specific to quit laparotomy. The most suspicious findings were reported in PC patients with gastric cancer (8/45). In our study, the PET/CT findings of 4 out of 8 patients evaluated were interpreted as suspicious, but they were not strong enough to exclude PC.

**Conclusion:** It is still difficult to diagnose PC before surgery with conventional radiological imaging techniques. Combined use of different imaging modalities together can increase the success rate. It should be known that the probability of PC is especially high in patients with tumor marker elevation and locally advanced and borderline resectable disease findings. If palliative interventions are not planned in these patients, staging laparoscopy emerges as a suitable alternative.

**Key Words:** Peritonitis carcinomatosa, Computed tomography, Magnetic resonance imaging, Ultrasonography

## Giriş

Birçok sindirim sistemi ve jinekolojik kansere bağlı olarak peritoneal yayılım gelişebilir. Sindirim sistemi kaynaklı olarak gelişen peritonitis karsinomatoza (PC) ve karaciğer ya da periton dışı metastazlar varlığında sağkalım belirgin olarak kısalmır. Son otuz yılda tümörlerin periton içinde yayılım biyolojilerinin anlaşılması ile PC artık lokal-bölgesel bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Başka sistemik yayılımın olmadığı durumlarda, sitoreduktif cerrahi, intraperitoneal hipertermik kemoterapi (HIPEC) ve sistemik kemoterapi kombinasyonları ile lokal-bölgesel kontrol ve hatta sağkalım artışı sağlanabileceği öngörülmektedir.

Kolorektal kanser nükslerinin %10-35'i ve mide kanseri nükslerinin de %50'ye varan bir kısmı sadece peritoneal kavite ile sınırlıdır. Diğer yandan, kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde ve mide kanserlerinin neredeyse %40'ında eksplorasyonda PC saptanır. Bu olgularda, cerrahi endikasyonu standart değildir ve yapılan ameliyatlar basit eksplorasyondan biyopsiye ve palyatif rezeksiyona kadar değişmektedir.

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sindirim sistemi kaynaklı tümörlere bağlı gelişen PC'yi ameliyat öncesi tanımak güçtür. Bu çalışmada ameliyat öncesi tanımlanamayan PC saptanan hastaların evreleme tetkikleri geriye dönük olarak gözden geçirilmiştir.

## Yöntem

Hastanemiz Etik Kurul bilgilendirmesi yapılarak Ocak 2012- Kasım 2015 tarihleri arasında 82 hastanın dosyası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tümü primer sindirim sistemi kanseri nedeniyle ameliyat öncesi tetkik edilmiş ve radyolojik ve klinik olarak operable veya sınırda operable olarak değerlendirilmiştir. Ancak hastalarda laparotomi sırasında PC saptanmıştır.

## Bulgular

Hastaların 42 si (%52) erkek, 40 ı (%48) kadın, ortalama yaşı 59.5±12.1 olarak saptandı. Kırkbeş (%54.8) hasta mide, 24 hasta (%29.2) kolorektal, 13 hasta (%15.8) pankreas ve safra

yolu kaynaklı tümörler nedeniyle opere edilmişti. Hastaların tümüne evreleme amaçlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmiş, 26 hastaya ayrıca karın ultrasonografisi (USG), 4 hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmıştır. Sekiz hastaya ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) uygulanmıştır. Sekseniki hastanın 10'unda BT de ve 4'ünde PET-BT de PC için şüpheli bulgular raporlanmasına rağmen, bulgular PC için yeterince spesifik olarak yorumlanmadığı için laparotomi kararı verilmiştir. Ayrıca 10 hastada ameliyat öncesi izole karaciğer metastazı bulgusu saptanmıştır. Ameliyat öncesi 19 hastada (%23) tek başına CA19-9 yüksekliği, 16 (%19.5) hastada tek başına CEA yüksekliği ve 9 hastada (%11) ise CEA ve CA19-9'un birlikte yüksekliği saptanmıştır. Dört hastada ise üç tümör belirtecinin birlikte yükseldiği saptanmıştır (Ca 19-9, Ca-125 ve CEA). Kolorektal kanser tanılı 24 hastanın 14'ünde (%63), mide kanseri tanılı 45 hastanın 26'sında (%60.4) ve pankreas ve safra yolu kanseri tanılı 13 hastanın 8'inde (%61.5) tümör belirteci yüksekliği saptanmıştır. Kırk (%48,7) hastaya cerrahi bypass ve diğer palyatif işlemler uygulanırken, 42 hastaya ek cerrahi işlem uygulanmamıştır. Hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteç yükseklikleri Tablo-1 ve 2 de gösterilmiştir.

## Tartışma

Gastrointestinal sistem (GIS) kanserlerinde lokal evreleme ve lenf nodu durumunun ameliyat öncesi dönemde radyolojik olarak saptanması için ortaya konmuş net veriler mevcutken peritoneal metastazların değerlendirilmesi için kullanılacak yöntemler konusunda iyi tanımlanmış rehberler yoktur. Ameliyat öncesi dönemde PC durumunun saptanmasının iki önemli klinik faydası vardır; gereksiz laparotomileri engellemek ve histolojik konfirmasyon verisi yokken neoadjuvan tedavinin etkinliğini değerlendirmek. Ayrıca uygun hastalar ameliyat öncesi dönemde değerlendirilerek peritonektomi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC) için aday olabilirler. Mide ve pankreas kanserlerinde periton metastazlarının değerlendirilmesi özellikle önem taşır; çünkü, bu hastaların önemli bir kısmında laparotomi gerekli olmayacaktır.

**Tablo-1:** Hastalara uygulanan ve PC açısından şüpheli bulunan görüntüleme yöntemleri

	Batın BT		Batın USG		MRI		PET CT	
	Şüpheli bulgu var/şüpheli taşımayan		Şüpheli bulgu var/şüpheli taşımayan		Şüpheli bulgu var/şüpheli taşımayan		Şüpheli bulgu var/şüpheli taşımayan	
Mide kaynaklı (n:45)	8	45	0	10	-	-	3	5
Kolorektal kaynaklı (n:24)	1	24	0	3	0	2	-	-
Safra yolları ve pankreas kaynaklı (n:13)	1	13	0	13	0	2	1	3
Toplam inceleme sayısı (hasta)	82		26		4		8	

**Tablo-2:** Tümör belirteç yükseklikleri

	Ca 19.9	CEA	Ca 19.9 + CEA	Ca 19.9 + CEA + Ca 125
Mide kaynaklı (n:45)	10	11	5	
Kolorektal kaynaklı (n:24)	7	5	1	1
Safra yolları ve pankreas kaynaklı (n:13)	2	0	3	3

Gastrointestinal sistem kanserlerinin evrelemesinde en sık kullanılan radyolojik tanı yöntemi BT'dir. BT'de peritoneal kalınlaşmalar ve nodüller, omentumda nodüler ve kek tarzı değişiklikler, 1 cm üzerinde lenf nodları, karaciğerde ya da dalakta kenar düzensizlikleri PC düşündürür (1). PC'yi tanımlamada BT'nin sensitivitesi; histolojik tipe, tümör yerleşimine ve boyutuna göre değişebilmektedir (2). PC değerlendirmede BT'nin özellikle pelvik bölgede ve küçük lezyonlarda sensitivitesi düşüktür. BT ameliyat öncesi evrelemede etkindir ancak, tümör yayılımını tam olarak değerlendirmede etkinliği düşüktür (3,4). Wang ve ark. GIS kanserlerine bağlı PC'nin radyolojik olarak saptanması konusunda yayınlanmış 33 çalışmanın meta analizini sunmuşlardır. Buna göre karaciğer metastazlarının saptanması için BT yüksek sensitiviteye sahip bir tetkik olsa da PC'nin saptanması için aynı başarıyı gösterememektedir. PC'nin saptanması için BT'nin sensitivitesi %33 olarak bulunmuştur. Spesifitesi ise %90'ın üzerindedir. Ultrasonografinin sensitivitesi ise % 9 olarak bulunmuştur (5). Mide kanserine bağlı PC'nin

saptanması konusunda ise Endosonografi (EUS), BT'den daha sensitif bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Tamamına laparotomi uygulanmış hastalardan oluşan bizim serimizde tüm hastalara ameliyat öncesi BT çekilmiş, on hastada bulgular şüpheli ancak laparotomiden vazgeçirecek kadar spesifik olmadığı yönünde yorumlanmıştır. En fazla şüpheli bulguya mide kaynaklı PC'li hastalarda rastlanmıştır (8/45).

Difüzyon ağırlıklı MRI'nın peritoneal tümör yayılımını ameliyat öncesi doğru olarak değerlendirmede faydalı bir yöntem olduğu ortaya atılmıştır (7). Ayrıca MRI'nın peritonektomi ve HIPEC için uygun hasta seçiminde başarı ile kullanılabileceği belirtilmektedir (8). MRI'nın BT'ye üstünlüğü daha iyi yumuşak doku kontrast çözünürlüğü sağlaması, kontrast madde nefropatisi ve iyonize radyasyon riskini ortadan kaldırmasıdır. Ancak PC'nin saptanmasında BT'ye belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir (9).

FDG PET ya da PET/CT de kanserli hastalarda PC saptanmasında yüksek özgünlük ile kullanılabilir. Ancak PC varlığının dışlanmasındaki gücü düşüktür (10).

PET/BT'nin BT'ye göre üstünlüğü fonksiyonel bilgi vermesidir ve PC'nin saptanması konusunda sensitivitesinin %50'ye kadar çıktığını bildiren çalışmalar mevcuttur (11). MRI ve PET/BT'nin birlikte kullanılması ile tanısal doğruluğun ve özellikle de negatif prediktif değerini yükseldiği bildirilmektedir (12). Ancak 1 cm altındaki peritoneal lezyonların saptanmasında her iki tetkik de yetersizdir (13,14). Bizim çalışmamızda 8 hastaya uygulanan PET/BT'nin 4 ü şüpheli olarak yorumlanmış ancak PC varlığını dışlayacak kadar güçlü bulgulara rastlanmamıştır.

Sindirim sistemi kanserlerinin ameliyat öncesi dönemde evrelendirme tetkikleri yapılırken, öncelikle tümör, çevre lenf bezleri ve uzak organ metastazlarının değerlendirilmesi hedeflenmekte ve bazen peritoneal tutulumlar gözden kaçırılmaktadır. Bu hastaların tetkiklerinin geriye dönük yeniden değerlendirmesi ile gözden kaçmış olan bu lezyonlar konusunda deneyim geliştirilebilir. Bu seride, tüm radyolojik incelemeler günlük iş akışı içinde değerlendirilmiş ve raporlanmış, ikinci görüş ya da geriye dönerek yeniden değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca bu tetkiklerin iki radyoloji uzmanı tarafından eş zamanlı ya da ardışık olarak değerlendirilmesi, PC tanısının ameliyat öncesi dönemde konabilmesi açısından ek katkı sağlayabilir.

Cerrahi tedavi uygulanmış GIS kanserlerinde postoperatif dönemde tümör belirteçlerinin yükselmesi nüks ve uzak metastaz gelişimi için uyarıcıdır ve rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (15). Tümör belirteçlerinin ameliyat öncesi dönemdeki değerlerinin hastalığın evresi ve yaygınlığı ile korelasyonu ise tartışmalı bir konudur. Evre 4 kolorektal kanserlerde ameliyat öncesi dönemde CEA, CA125 ve CA 19-9'dan en az birinin %80'in üzerinde yüksek olarak saptandığı bildirilmektedir (16). Evre 4 GIS kanserlerinde bu üç tümör belirtecinin herhangi birindeki yüksekliğin düşük prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya atan çalışmalar mevcuttur (17). Ancak tümör belirteç seviyelerinin uzak metastaz ya da PC durumunun tespitinde kullanılması için tanımlanmış eşik değerlerden söz edilemez. Mide kanserine bağlı peritoneal yayılım için en uyarıcı tümör belirteci CA125'dir. Bu konuda CA 125'in duyarlılığı %40, özgünlüğü %90 olarak bulunmuştur (18). Radyolojik olarak cerrahi olarak çıkarılabilir

bulunan pankreas ve safra yolu tümörlerinde ise CA19-9 ve CA 125 seviyelerinin yüksekliği irrezekektabilite ile ilişkili bulunmuştur (19). Çalışmamızda hangi organdan kaynaklanırsa kaynaklansın PC'lı hastalarda %60'ın üzerinde tümör belirteci yüksekliği tespit edilmiştir.

Klinik ve radyolojik açıdan lokal ileri ve sınırda cerrahi olarak çıkarılabilir olarak çıkarılabilir olarak değerlendirilen hastalar da tümör belirteci yüksekliği de saptanması durumunda ameliyata laparoskopik olarak başlanması önerilmektedir. Bu gibi hastalarda evreleme laparoskopisinin %25'den fazla hastada gereksiz laparotomiye engellediği saptanmıştır (20,21). Günümüzde laparoskopinin hastalığın yaygınlığını saptamadaki başarısı %95'lere ulaşmaktadır ve neredeyse laparotomi ile eşittir.

## Sonuç

Ameliyat öncesi konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemleri ile PC'yi saptayabilmek halen güçtür. Farklı görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması başarı oranını artırabilir. Özellikle lokal ileri ve sınırda cerrahi olarak çıkarılabilir hastalarda birlikte tümör belirteç yüksekliği de saptanması halinde PC ihtimalinin yüksek olduğu bilinmelidir. Bu hastalar da palyatif girişimler planlanmıyorsa evreleme laparoskopisi uygun bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

## Kaynaklar

1. Charoensak A, Nantavithya P, Apisarnthanarak P. Abdominal CT findings to distinguish between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(11):1449-56
2. Chang-Yun L, Yonemura Y, Ishibashi H, Sako S, Tsukiyama G, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in peritoneal carcinomatosis. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011;38(12):2060-4
3. Duhr CD, Kenn W, Kickuth R, Kerscher AG, Germer CT, et al. Optimizing of preoperative computed tomography for diagnosis in patients with peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol.* 2011;9:171
4. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol.* 2010;102(6):565-70
5. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:19-22

6. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4011-9
7. Klumpp B, Aschoff P, Schwenzler N, Koenigsrainer I, Beckert S, et al. Correlation of preoperative magnetic resonance imaging of peritoneal carcinomatosis and clinical outcome after peritonectomy and HIPEC after 3 years of follow-up: preliminary results. *Cancer Imaging.* 2013;13(4):540-7
8. Klumpp BD, Aschoff P, Schwenzler N, Fenchel M, Koenigsrainer I, et al. Peritoneal carcinomatosis: comparison of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with surgical and histopathologic findings. *Abdom Imaging.* 2012;37(5):834-42
9. Martin DR, Danrad R, Herrmann K, Semelka RC, Hussain SM. Magnetic resonance imaging of the gastrointestinal tract. *Top Magn Reson Imaging.* 2005;16:77-98
10. Chang MC, Chen JH, Liang JA, Huang WS, Cheng KY, Kao CH. PET or PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2013;38(8):623-9
11. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM. Peritoneal carcinomatosis: Role of 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2003;44:1407-1412
12. Klumpp BD, Schwenzler N, Aschoff P, Miller S, Kramer U, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging.* 2013;38(1):64-71
13. Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, Aflalo-Hazan V, Pop G, et al. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. *Eur Radiol.* 2012;22(7):1479-87
14. Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Clinical use of PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(117):1408-11
15. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3087-93
16. Abe S, Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Watanabe T. Prognostic impact of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in stage IV colorectal cancer patients after R0 resection. *J Surg Res.* 2016;205(2):384-92
17. Ozawa T, Ishihara S, Kawai K, Nozawa H, Yamaguchi H, Kitayama J, Watanabe T. Prognostic Significance of Preoperative Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;7:1533-38
18. Takagawa R, Fujii S, Ohta M, Nagano Y, Kunisaki C, Yamagishi S, Osada S, Ichikawa Y, Shimada H. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3433-9
19. Hu HJ, Mao H, Tan YQ, Shrestha A, Ma WJ, Yang Q, Wang JK, Cheng NS, Li FY. Clinical value of preoperative serum CA 19-9 and CA 125 levels in predicting the resectability of hilar cholangiocarcinoma. *Springerplus.* 2016;30:515-555
20. Alexakis N, Gomas IP, Sbarounis S, Toutouzas K, Katsaragakis S, Zografos G, Konstandoulakis MM. High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:265-9
21. Ramos RF, Scalón FM, Scalón MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1315-2