

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)»

(Санкт-Петербург, Россия)

ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ЭРУ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

В.В. Егоренков

ONCOLOGIC SURGERY IN THE ERA OF DRUG THERAPY

В.В. Егоренков

Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части,
ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

V.V. Egorenkov

Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical, St. Petersburg Clinical and Practical
Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological).
197758, St. Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaya ul., 68A.

В эру развития лекарственной терапии хирургическая онкология претерпела ряд тактических изменений, но она по-прежнему является единственным методом лечения, способным излечить от большинства солидных форм рака. В последнее время оперативные вмешательства все больше характеризуются индивидуальным подходом к пациенту. Хирургическая онкология – часть многогранной многопрофильной команды с единой философией в понимании биологии развития опухоли, а также вклада других дисциплин в лечение онкологических больных.

Ключевые слова: хирургическая онкология, циторедуктивные операции, интраоперационная химиотерапия.

Surgical oncology has undergone a number of tactical changes in the era of the development of drug therapy, but is still the only treatment that can cure most solid forms of cancer. Recently, surgical interventions are increasingly acquiring an individual approach to the patient. Surgical oncology is part of a multifaceted multidisciplinary team with a single philosophy in understanding the biology of tumor development, as well as the contribution of other disciplines to the treatment of cancer patients.

Key words: surgical oncology, cytoreductive surgery, intraoperative chemotherapy.

Новую эру технического развития хирургии и разработки индивидуальных лекарственных агентов хирургии-онкологии играют две основные роли в лечении рака. Одной из них является предоставление пациентам онкологического профиля возможности получить малоинвазивные вмешательства, включая эндоскопическую или роботизированную хирургию. Вторая роль хирургов-онкологов заключается в оценке значимости агрессивного лечения, «адьювантной хирургии» для пациентов с опухолевым процессом на IV стадии заболевания. В данную когорту входят пациенты, которые успешно ответили на начальную химиотерапию с целью стабилизации прогрессирования заболевания [1].

Лечение с использованием новых концепций, таких как агенты с молекулярными мишенями, постепенно распространяется в клинической практике. Опубликованные исследования показали преимущества использования иммунотерапии и таргетной терапии как в адьювантной, так и в неоадьювантной терапии. Добавление адьювантной или неоадьювантной терапии улучшает пятилетнюю выживаемость на 5–10% [2].

В настоящий момент неоадьювантная терапия признана стандартом лечения у пациентов с различными типами солидных опухолей, включая рак головы и шеи, молочной железы, мочевого пузыря, пищевода и прямой кишки [3]. Потенциальные преимущества, которые могут быть получены с помощью неоадьювантной терапии, включают: снижение опухолевой массы (повышение резектабельности), локальный контроль, оценку лечебного патоморфоза опухоли с учетом улучшения показателей общей выживаемости [4].

Существует мало литературы, посвященной влиянию сроков хирургического вмешательства после неоадьювантной химиотерапии. Временной интервал до лечения – важный вопрос, но это также и вопрос, на который нет однозначного ответа. В руководствах по клинической практике нет конкретных указаний по максимальному интервалу, а в многочисленных исследованиях сообщается о противоречивых результатах [5].

В одном из рандомизированных клинических исследований проанализировали данные о 1101 пациенте с диагнозом рак молочной железы, получавшем неоадьювантную химиотерапию. Временной интервал между завершением неоадьювантной химиотерапии и операцией был разделен на три группы: ≤ 4 , $>4-6$ и $>6-24$ недель. Пациенты во всех трех группах не имели различий в общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и локорегионарной безрецидивной выживаемости. Однако анализ чувствительности, сравнивающий ≤ 8 недель с небольшой группой от 8 до 24 недель (6,4%), показал худшие результаты, чем в тех случаях, когда операция была выполнена более чем за 8 недель. В клинике общепринятой практикой является выполнение операции после преодоления нейтропенического окна, что обычно приводит к интервалу в 3–4 недели [6]. Результат, на который также следует обратить внимание в этой статье, представляет собой значительно более низкую частоту патологического полного ответа у пациентов, перенесших операцию более чем через 6 недель (0–4 недели, 17,0%; 4–6 недель, 20,4%; >6 недель, 12,8%; $p=0,03$). Это различие не привело к ухудшению выживаемости пациентов, а влияние многочисленных факторов, которые могли бы исказить анализ корреляции, неизвестно, поскольку дополнительный многомерный анализ не проводился. Однако меньшая доля полных ответов у больных с интервалом более 6 недель все же дает возможность выдвинуть гипотезу о рикошетном росте опухолевых клеток после длительного периода окончания курса химиотерапии.

Недавно в неоадьювантном исследовании фазы II было продемонстрировано резкое повышение уровня Ki-67 после 4-недельного периода отмены лекарственного препарата, чего не было продемонстрировано у пациентов, прошедших курс непосредственно перед операцией [7].

Неоадьювантная иммунотерапия является новым подходом к пациентам онкологического профиля. Обоснование использования неоадьювантного лечения основано на идее, что антигенная нагрузка всей опухоли усиливает иммунное распознавание и следовательно, эффективность терапии выше по сравнению с адьювантным применением [26].

Исторически у пациентов с клинически пальпируемыми регионарными лимфатическими метастазами (стадии IIIB-D, AJCC, 8-е издание) риск рецидива и смерти превышал 70% в течение 5 лет [8].

Пациенты, у которых развился локальный или регионарный рецидив после первоначального хирургического лечения, имеют неблагоприятный прогноз течения заболевания [9]. В межгрупповом хирургическом исследовании меланомы местный рецидив был связан с 5- и 10-летней выживаемостью 9–11% и 5% соответственно [10].

Хирургическое иссечение первичной опухоли, терапевтическая лимфаденэктомия и адьювантная системная терапия являются краеугольными камнями текущего лечения. До недавнего времени адьювантная терапия состояла из высоких доз интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа или ипилимумаба в дозе 10 мг/кг [11].

Адьювантная терапия обеспечивала улучшение выживаемости по сравнению с наблюдением или плацебо, однако серьезные опасения вызывал высокий уровень токсичности [12].

В многоцентровом ретроспективном исследовании MSLT-I было продемонстрировано, что у пациентов, у которых развилась меланома IV стадии и была проведена хирургическая резекция, выживаемость улучшилась по сравнению с теми, кто получил только системную медикаментозную терапию. Медиана выживаемости была значительно выше у пациентов, получавших хирургическое вмешательство и системную терапию (15,8 мес. по сравнению с только системной терапией – 6,9 мес.; $p<0,0001$) [13].

Улучшение результатов лечения после хирургических вмешательств может быть частично связано с иммуногенными эффектами меланомы. Основанием для этого служит то, что метастатическая меланома может привести к генерализованному иммуносупрессивному состоянию из-за повышения уровня цитокинов VEGF и Th 2. Такое хроническое воспалительное состояние было отмечено только при меланоме IV стадии [14].

Опухоль может подавлять иммунную систему различными механизмами. Опухолевые антигены, комплексы антиген-антитело, а также цитокины и простагландины, продуцируемые опухолевыми клетками, могут действовать по-разному, подавляя иммунную систему. Таким образом, подтверждено, что удаление объемных опухолей снижает иммуносупрессивные эффекты меланомы и позволяет иммунной системе организма более эффективно атаковать остаточное заболевание [15].

Способность меланомы адаптироваться и изменяться в ответ на различные фармакологические воздействия подчеркивает роль хирургии в резектабельных поражениях даже при частичном ответе на иммунотерапию. В данном контексте отбор пациентов имеет первостепенное значение. Например, пациенты с олигометастатическим заболеванием имеют лучшую общую выживаемость после хирургической резекции. Гетерогенность опухоли и клональной эволюции, ответственной за малигнизацию и лекарственную устойчивость, указывает на то, что у некоторых пациентов может быть увеличена выживаемость за счет синергетического эффекта операции по удалению опухоли, которая первоначально признавалась неоперабельной. Длительный безрецидивный период от постановки диагноза до появления метастазов может дать представление о биологии опухоли и помочь выбрать лучших кандидатов для хирургического вмешательства. Точно так же время удвоения опухоли может быть еще одним важным показателем скорости прогрессирования заболевания. Наконец, было показано, что стабилизация метастазов на фоне системной терапии является отличным индикатором тех, кому было бы полезно хирургическое вмешательство. Неoadьювантная химиотерапия может помочь в достижении проведения полной циторедуктивной операции и перевести неоперабельный случай в операбельный [16].

Частота осложнений, кровопотеря, время процедуры и периоперационное течение после неoadьювантной иммунотерапии сопоставимы с пациентами, получающими неoadьювантную химиотерапию или химиолучевую терапию [17].

Циторедуктивная хирургия – это хирургическая процедура, направленная на уменьшение количества объемов опухолевых масс в брюшной полости у пациентов с распространенным опухолевым процессом. Она часто используется для лечения рака яичников, но также может применяться и при других злокачественных новообразованиях брюшной полости.

Циторедуктивная операция представляет собой максимально возможную резекцию опухоли, а также предполагает неполную резекцию нерезектабельных злокачественных опухолей. Поскольку наиболее важным принципом в хирургической онкологии является полная резекция R0, то операция с неполным удалением опухоли подменяет концепцию операбельности. Тем не менее, операция с адьювантной терапией или без нее, направленная на уменьшение объема опухоли, рекомендуется для различных типов запущенных злокачественных опухолей, таких как: гинекологический рак, урологический рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы и другие злокачественные новообразования [18].

Уменьшение объема используется с лечебной целью только при некоторых видах рака. Как правило, при частичном удалении злокачественного

новообразования оставшиеся злокачественные клетки вскоре снова размножаются и возобновляют угрозу. Поэтому частичную резекцию применять в лечебных целях нецелесообразно. Недавние исследования почечно-клеточного рака, колоректального рака и рака молочной железы, как правило, давали противоречивые результаты: в основном, улучшение выживаемости имело место только за счет системной терапии [19].

Иногда операцию проводят и с паллиативной целью. Например, опухоли, объем которых давит на легкие или пищевод, могут нарушать дыхание или глотание, и в этом случае удаление опухоли может улучшить качество жизни и продлить выживаемость, несмотря на неполное излечение [20].

Зачастую данный метод оперативного вмешательства используется в сочетании с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией [21]. Внутрибрюшинная гипертермическая химиоперфузия (НІРЕС) – это тип гипертермической терапии, используемый в сочетании с хирургическим вмешательством на поздних стадиях. Обычно используется после хирургического максимального удаления опухолевой ткани (уменьшения объема). В этой процедуре подогретые противоопухолевые препараты вводятся в брюшную полость и циркулируют в ней течение короткого периода времени. Термическое воздействие неблагоприятно для злокачественных клеток и одновременно обеспечивает более быстрое проникновение средства в ткани. В результате уничтожаются мельчайшие, визуально незаметные очаги опухоли. Это позволяет предупредить возможные рецидивы и создает условия для радикального устранения злокачественных новообразований [22, 23].

В ходе перфузии брюшной полости используются преимущественно «Митомицин С» и «Оксалиплатин». Эти препараты чаще применяются при колоректальном раке, тогда как «Цисплатин» используется при раке яичников [24]. Среди пациентов с эпителиальным раком яичников III стадии добавление НІРЕС к интервальной циторедуктивной хирургии приводило к увеличению безрецидивной выживаемости и общей выживаемости по сравнению с одним только хирургическим вмешательством и не приводило к более высокой частоте побочных эффектов.

Среди пациентов с колоректальным раком с карциноматозом брюшины циторедуктивная хирургия с добавлением НІРЕС может быть использована для увеличения общей выживаемости пациентов. Хотя НІРЕС потенциально эффективна, в то же время она связана и со значительными рисками периоперационных осложнений, а также кратковременным снижением качества жизни [25].

В настоящее время не существует многоцентрового рандомизированного исследования фазы III, сравнивающего полную «циторедукцию + НІРЕС» с полной циторедукцией и последующей системной

терапии. При этом до сих пор нет эффективных схем системной терапии, которая обеспечивала бы длительную выживаемость при перитонеальных метастазах. Лечение перитонеального карциноматоза колоректального рака с помощью циторедуктивной операции в сочетании с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией имеет 5-летний безрецидивный показатель на уровне не менее 16% [26]. При проведении только системной терапии медиана общей выживаемости, в зависимости от первичной опухоли и распространенности опухолевого процесса, составляет менее 36 месяцев [26].

Заключение

Возрастающая эффективность системной медикаментозной терапии открыла новые горизонты роли хирургии в лечении пациентов с метастати-

ческой формой опухоли. Кроме того, хорошо задокументировано преимущество метастазэктомии в отношении выживаемости по сравнению с одной лишь системной медикаментозной терапией. Пациенты с нерезектабельным заболеванием могут быть кандидатами на неoadъювантную терапию, вызывающей быстрый ответ и переход в олигометастатическое заболевание. Далее можно решать вопрос о проведении циторедуктивной операции. Наилучшая последовательность лекарственной терапии и хирургического вмешательства, наилучший временной интервал между терапией и хирургическим вмешательством, требуется ли дифференцированный подход, каков лучший способ интеграции биомаркеров в алгоритмы отбора – все это вопросы, которые необходимо будет решить в ближайшем будущем.

Список литературы

1. *Yuichiro D.* Perspective of cancer treatment in new era Nihon R. – 2010 Jun. – Vol. 68, № 6. – P. 991–6.
2. *Chiara C., Bharathi M., Gianluca S., Ester del S., Nathan A.* The new era of immune checkpoint inhibition and target therapy in early-stage non-small cell lung cancer // *Clinical Lung Cancer.* – 2022, March. – Vol. 23, Issue 2. – P. 108–115.
3. *Estevez L.G., Gradishar W.J.* Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 3249–3261.
4. *Gradishar W.J.* Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 3249–3261.
5. *Bleicher R.J., Ruth K., Sigurdson E.R., et al.* Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States // *JAMA Oncol.* – 2016. – Vol. 2. – P. 330–9.
6. *Sanford R.A., Lei X., Barcenas C.H., et al.* Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 1515–21.
7. *Ma C.X., Gao F., Northfelt D., et al.* Abstract S6-05: A phase II trial of neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor positive HER2 negative (ER+HER2-) breast cancer (BC). Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTSC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX, Philadelphia (PA): AACR // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76. – abstr nr S6-05.
8. *Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., et al.* Melanoma staging: evidence-based changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual // *CA Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67. – P. 472–492.
9. *Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M., et al.* Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial // *Ann. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 3. – P. 446–452.
10. *Balch C.M., Soong S.J., Smith T., et al.* Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. // *Ann Surg Oncol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 101–108.
11. *Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., et al.* Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1845–1855.
12. *Oliver D.E., Sondak V.K., Strom T., et al.* Interferon is associated with improved survival for node-positive cutaneous melanoma: a single-institution experience // *Melanoma Manag.* – 2018. – Vol. 5. – MMT02.
13. *Howard J., Thompson J., Mozzillo N., et al.* Metastectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-1) // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 8. – P. 2547–2555.
14. *Nevala W.K., Vachon C.M., Leontovich A.A., et al.* Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, № 6. – P. 1931–1939.
15. *Dudley M.E., Wunderlich J.R., Yang J.C., et al.* Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 10. – P. 2346–2357.
16. *Faries M.B., Leung A., Morton D.L., et al.* A 20-year experience of hepatic resection for melanoma: is there an expanding role? // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – Vol. 219, № 1. – P. 62–68.
17. *Jia X.H., Xu H., Geng L.Y., Jiao M., Wang W.J., Jiang L.L., Guo H.* Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis // *Lung Cancer.* – 2020. – Vol. 147. – P. 143–153.

18. Tomoyuki H., Kyobei M., Kaoru K., et al. Debulking surgery for malignant tumors: the current status, evidence and future perspectives Jpn. // J. Clin. Oncol. – 2021 Aug 30. – Vol. 51, № 9. – P. 1349–1362.
19. Jobns H. Medicine Department of Surgery, Cytoreductive Surgery and Heated Chemotherapy, retrieved 2016-12-01.
20. National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms: debulking, retrieved 2016-12-01.
21. Neuwirth, Madalyn G.; Alexander, H. Richard; Karakousis, Giorgos C. (February 1, 2016). "Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective" // Journal of Gastrointestinal Oncology. – Vol. 7, № 1. – P. 18–28.
22. Esquivel, Jesus (2010). "Technology of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan and Korea". In Vincent T. DeVita Jr.
23. Theodore S. Cancer: Principles & Practice of Oncology // Annual Advances in Oncology. – Vol. 1. – P. 188–193.
24. Morales-S., Esteve P., Segura S., Juan J. Spanish Group of Peritoneal Malignancy Surface (GECOP) (February 2018). "Current practice in cytoreductive surgery and HIPEC for metastatic peritoneal disease: Spanish multicentric survey" // European Journal of Surgical Oncology. – Vol. 44, № 2. – P. 228–236.
25. "The Surgical Management of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin | Cancer Network". www.cancer-network.com. Retrieved 2018-04-22.
26. Geert A. Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer // Cancer Management and Research. – Vol. 9. – P. 259–266.
27. Wilber Del Quentin (2012-11-25). "Surgeon performs controversial cancer surgery named after him". Washington Post. Retrieved 2018-04-22.

References

1. Yuichiro D. Perspective of cancer treatment in new era Nihon R., 2010 Jun; 68(6): 991-6.
2. Chiara C., Bharathi M., Gianluca S., Ester del S., Natban A. The new era of immune checkpoint inhibition and target therapy in early-stage non-small cell lung cancer. Clinical Lung Cancer Volume 23, Issue 2, March 2022, 108-115.
3. Estevez L.G., Gradishar W.J. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. Clin. Cancer Res. 2004; 10: 3249-3261.
4. Gradishar W.J. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10: 3249-3261.
5. Bleicher R.J., Ruth K., Sigurdson E.R., et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. JAMA Oncol. 2016; 2: 330-9.
6. Sanford R.A., Lei X., Barcenas C.H., et al. Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients. Ann. Surg. Oncol. 2016; 23: 1515-21.
7. Ma C.X., Gao F., Northfelt D., et al. Abstract S6-05: A phase II trial of neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor positive HER2 negative (ER+HER2-) breast cancer (BC). Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX, Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2016; 76: abstr nr S6-05.
8. Gersbenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J. Clin. 2017; 67: 472-492.
9. Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M., et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. Ann. Surg. Oncol. 1996; 3: 446-452.
10. Balch C.M., Soong S.J., Smith T., et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. Ann Surg Oncol. 2001; 8: 101-108.
11. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. N Engl J Med. 2016; 375: 1845-1855.
12. Oliver D.E., Sondak V.K., Strom T., et al. Interferon is associated with improved survival for node-positive cutaneous melanoma: a single-institution experience. Melanoma Manag. 2018; 5: MMT02.
13. Howard J., Thompson J., Mozzillo N., et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-I) Ann. Surg. Oncol. 2012; 19(8): 2547-2555.
14. Nevala W.K., Vachon C.M., Leontovich A.A., et al. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma. Clin. Cancer Res. 2009; 15(6): 1931-1939.
15. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Yang J.C., et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2005; 23(10): 2346-2357.
16. Faries M.B., Leung A., Morton D.L., et al. A 20-year experience of hepatic resection for melanoma: is there an expanding role? J. Am. Coll. Surg. 2014; 219(1): 62-68.
17. Jia X.H., Xu H., Geng L.Y., Jiao M., Wang W.J., Jiang L.L., Guo H. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Lung Cancer. 2020; 147: 143-153.
18. Tomoyuki H., Kyobei M., Kaoru K., et al. Debulking surgery for malignant tumors: the current status, evidence and future perspectives Jpn. J. Clin. Oncol. 2021 Aug 30; 51(9): 1349-1362.
19. Jobns H. Medicine Department of Surgery, Cytoreductive Surgery and Heated Chemotherapy, retrieved 2016-12-01.

20. National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms: debulking, retrieved 2016-12-01.
21. *Neuwirth, Madalyn G. Alexander, H. Richard; Karakousis, Giorgos C.* (February 1, 2016). "Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective". *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 7(1): 18-28.
22. Esquivel, Jesus (2010). "Technology of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan and Korea". In Vincent T. DeVita Jr.
23. *Theodore S.* *Cancer: Principles & Practice of Oncology*—Annual Advances in Oncology; 1: 188-193.
24. *Morales-S., Esteve P., Segura S., Juan J.* Spanish Group of Peritoneal Malignancy Surface (GECOP) (February 2018). "Current practice in cytoreductive surgery and HIPEC for metastatic peritoneal disease: Spanish multicentric survey". *European Journal of Surgical Oncology*. 44(2): 228-236.
25. "The Surgical Management of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin | Cancer Network". www.cancernetwork.com. Retrieved 2018-04-22.
26. *Geert A.* "Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer". *Cancer Management and Research*. 9: 259-266.
27. Wilber Del Quentin (2012-11-25). "Surgeon performs controversial cancer surgery named after him". *Washington Post*. Retrieved 2018-04-22.