

Луганский областной  
клинический онкологический  
диспансер  
(Украина, Луганск)<sup>1</sup>;  
Mercy Medical Center  
(Baltimore, USA)<sup>2</sup>

# ПРИНЯТИЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА

А.Е. Калинин<sup>1</sup>, В.В. Гуцин<sup>2</sup>

## SURGICAL DECISION MAKING IN TREATING PATIENTS WITH METASTATIC TUMORS. FOCUS ON SURGICAL TREATMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS

**А.Е. Калинин**

Луганский областной клинический онкологический диспансер,  
91047, Украина, Луганск, ул. Краснодарская, 8.  
E-mail: main2001@inbox.ru  
SPIN: 8638-3526

**В.В. Гуцин**

Mercy Medical Center,  
21202, USA, Maryland, Baltimore, 345 St Paul Pl.  
E-mail: surgonc@mail.ru

**О.Е. Kalinin**

Lugansk regional clinical oncological center,  
91047, Ukraine, Lugansk, ul. Krasnodonskaya, 8.  
E-mail: main2001@inbox.ru,  
SPIN: 8638-3526

**V.V. Gushchin**

Mercy Medical Center, Baltimore, USA  
21202, USA, Maryland, Baltimore, 345 St Paul Pl.  
E-mail: surgonc@mail.ru

Хирурги принимают ведущее участие в мультидисциплинарном лечении пациентов с IV стадией и метастатической прогрессией многих типов опухолей. Обоснование и ход принятия решений при выполнении определенного вида оперативных вмешательств во многом зависит от свойств опухоли: паттерна роста, динамики прогрессии, ответа на мультимодальное лечение. В зависимости от предполагаемой цели хирурги выполняют у таких больных куративные, палиативные и циторедуктивные операции. При анализе научной мировой научной литературы и работе с международными рекомендациями по лечению онкологических больных (например, NCCN) важно одинаково понимать часто используемые ключевые термины и представлять их логику. В этой статье приводятся основные этапы принятия решений хирургами, принимающими участие в лечении пациентов с метастатическими опухолями. Особое внимание уделяется циторедуктивному подходу на примере рака аппендикса и яичников. Рекомендуются системный подход к организации лечения таких сложных пациентов, что приведет к повышению эффективности лечения и ведения научной работы в этой активно исследуемой области онкологической хирургии.

**Ключевые слова:** перитонеальный канцероматоз, циторедуктивные операции, куративные операции, паллиативные операции, гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия, ГИИХТ, IV стадия рака, метастатическая болезнь.

Surgeons are keyplayers in multidisciplinary care for patients with stage IV and metastatic malignancies of various origins. The tumor biology such as pattern and rate of growth, response to multimodality treatment defines surgical reasoning behind a certain type of surgical intervention. Depending on the treatment goal surgeons perform curative, palliative, and cytoreductive procedures. When analyzing the medical literature and using international treatment guidelines (such as the NCCN guidelines) it is paramount to have common understanding of the definitions and to share the logic behind them. This article walks the reader through the main questions that surgeons commonly face in caring for patients with metastatic disease. It is focused particularly on the cytoreductive approach in treatment of appendiceal and advanced ovarian cancers. The authors advocated a systematic approach to organizing programs for treatment of the challenging patients with metastatic tumors. This may not only improve the clinical outcomes but also would build a foundation for advancing the actively researched field of surgical oncology.

**Keywords:** *peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, curative surgery, palliative surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC, stage IV cancer, metastatic disease.*

Лечение онкологических больных IV стадией или метастатической прогрессией ставит перед хирургом особые задачи [1]. Эта статья обсуждает основные принципы оказания хирургической помощи таким пациентам и на примере больных перитонеальным канцероматозом предлагает решение многих сложных междисциплинарных проблем.

Основной вопрос, на который отвечает хирург, встречая пациента с метастатической опухолью, – может ли оперативное лечение изменить биологическое «поведение» опухоли. Если ответ утвердительный, то такая операция будет иметь куративный или циторедуктивный подход. Если нет данных за то, что операция может существенным образом повлиять на рост метастатической опухоли, то задаются следующие вопросы: наблюдаются ли у пациента симптомы, которые можно отнести к росту опухоли? Если эти симптомы наблюдаются, какова вероятность того, что паллиативная операция может привести к их долговременному разрешению? [1, 2].

Исходя из вышесказанного, оперативные вмешательства при метастатическом поражении разделяют на следующие: куративные, паллиативные и циторедуктивные.

Куративные операции возможны при олигометастатической болезни. При полном удалении опухоли с отрицательным краем резекции достигается общая выживаемость, сравнимая с выживаемостью при I–III стадии заболевания. Такая клиническая ситуация встречается при лечении больных метастатической меланомой [3], саркомой мягких тканей, раком толстой кишки. Биологические свойства опухолей, которые позволяют удалять метастазы с куративными целями, в основном заключаются в частой встречаемости по-настоящему единичных метастазов. Доказательством этому служит высокая безрецидивная выживаемость (5-ти летняя) от 20 до 60% при резектабельных метастазах колоректального рака [4]. Основная цель куративной операции при олигометастатической опухоли – отрицательные края резекции.

Паллиативные операции подразумевают наличие симптома, вызванного опухолью; хирургическое

лечение нацелено на устранение этого проявления. Хирург решает задачи в следующей последовательности. Ожидается ли продолжительность жизни больного после операции в пределах 3–6 месяцев с учётом отсутствия осложнений после операции и при удовлетворительном качестве жизни пациента? Если ожидается, то связан ли симптом напрямую с опухолью? Если симптом безусловно вызван опухолью, то насколько вероятно, что хирургическое лечение устранил этот симптом на длительное время? Паллиативные операции рекомендуется проводить только при утвердительном ответе на каждый вопрос.

На практике наиболее частые примеры необоснованного выполнения операций с паллиативными намерениями – резекция первичной опухоли при метастатическом раке толстой кишки для лечения т.н. гематотоксического синдрома, невозможности проведения колоноскопа за опухоль при отсутствии клиники кишечной непроходимости, превентивное удаление опухоли для предупреждения осложнений системной химиотерапии. Частыми показаниями к паллиативным вмешательствам являются механическое влияние опухоли на окружающие органы: непроходимость, боль и профузное кровотечение. Риски осложнений и смерти после таких операций обычно намного выше, чем после куративных вмешательств, поскольку рост метастатической опухоли не модифицируется операцией, и пациенты находятся в более тяжёлом состоянии [5]. Решение о проведении паллиативной операции непростое и принимается опытным хирургом при участии других специалистов и больного. Вышеприведённый алгоритм принятия решения полезен для систематического подхода к таким сложным событиям в жизни онкологического пациента, как лечение симптоматической метастатической опухоли [1, 2, 6, 7].

Циторедуктивные операции направлены на увеличение продолжительности жизни больного путём уменьшения опухолевой массы. Циторедуктивные операции скорее исключение, чем правило в онкохирургии. Показания к ним редки. Эти вмешательства объединяют две характеристики: осознанное наличие остаточной опухоли (от микроскопической при опу-

хотя толстой кишки до 30% при метастатическом поражении печени при нейроэндокринных карциномах ЖКТ) и доказанное улучшение выживаемости в результате операции. При метастатических нейроэндокринных опухолях (особенно гормонально активных) удаление первичной опухоли ЖКТ и 70% опухолевой массы в печени ассоциируется с улучшением контроля симптомов и продолжительности жизни [8]. Удаление первичной опухоли почки приводит к улучшению выживаемости у больных, получающих послеоперационную иммунотерапию [9–11]. Показания к циторедукции при раке яичников, перитонеальной мезотелиоме и некоторых опухолях ЖКТ имеют множество особенностей и являются наиболее перспективным направлением комбинированного лечения современной онкологии; на этих примерах мы остановимся подробнее [12–16].

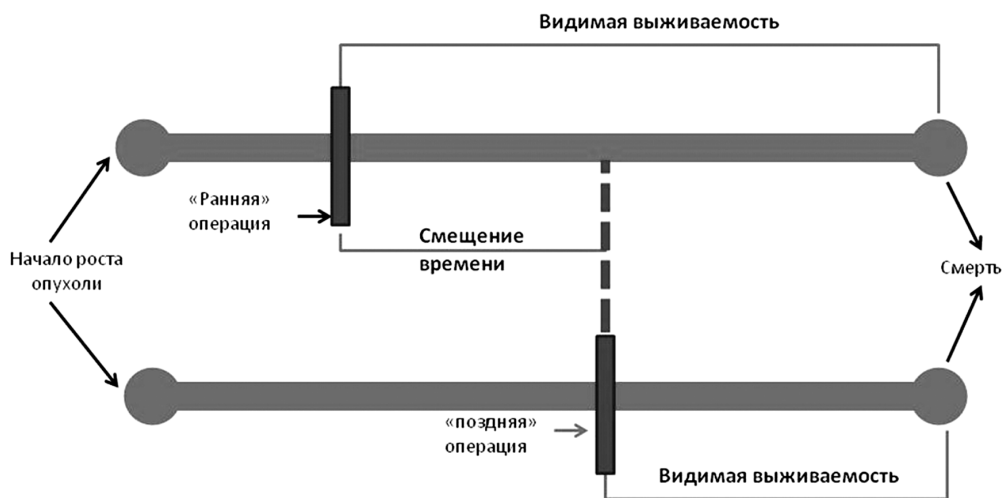
Часто термином «циторедукция» обозначают любое удаление опухоли, в том числе и первичной без ясно обозначенного конечного результата. При этом считается, что удалить некое количество опухоли всегда лучше, чем оставить опухоль нетронутой. Проспективные данные за такой подход отсутствуют, а ретроспективные исследования подвержены нескрываемой систематической ошибке отбора: пациенты с метастатическими новообразованиями, которым частично удаляют опухоль, имеют более высокий функциональный статус [17] и больше ресурсов (материальный статус, наличие страховки) [18], чем больные, получающие паллиативную химиотерапию. Ещё одно когнитивное искажение, характерное для хирургов-онкологов – ошибка «смещения времени» (lead time bias). Искажение заключается в том, что

операции при небольших размерах опухолей («ранних стадиях») ассоциируются с видимым продлением жизни пациента после вмешательства по сравнению с выживаемостью после операций при больших опухолях, без влияния на общую продолжительность жизни (рис. 1).

Исключить такую ошибку возможно одинаковыми критериями отбора больных в рандомизированное исследование [19]. Искажение оценки результата (ascertainment bias) происходит при недиагностировании хирургом рецидива в спорных случаях (послеоперационные изменения против рецидива), тогда как у неоперированных пациентов наличие опухоли не подвергается сомнению. Безрецидивная выживаемость у оперированных пациентов будет казаться выше вследствие такой ошибки. Хирургу необходимо знать о склонности принимать решения о лечении больных под влиянием этих и некоторых других когнитивных искажений, которые невозможно оценить самому. Анализ мнений коллег по мультидисциплинарному консилиуму, приверженность научному методу, следование стандартам лечения и рекомендациям профессиональных сообществ могут значительно облегчить принятие рационального решения, избегая часто встречающихся когнитивных искажений.

Во избежание путаницы частичное удаление опухоли предлагается называть «непаллиативными резекциями» при метастатических опухолях. При раке толстой кишки частым аргументом удаления первичной опухоли служит опасение развития осложнений, связанных с опухолью: кровотечения, перфорации или непроходимости. В условиях современной хи-

### «Смещение времени»



**Рис. 1.** Демонстрация когнитивного искажения «смещения времени» (lead time bias). Выполнение «ранней операции» приводит к большей видимой выживаемости, чем после выполнения «поздней» операции. Смещение времени часто принимается за увеличение выживаемости вследствие раннего выполнения операции. Однако продолжительность жизни от начала опухолевого роста может быть одинакова при стратегии «ранней» и «поздней» операции.

миотерапии с использованием таргетных препаратов такие осложнения относительно редки: наблюдались у 14% пациентов за всё время системного лечения [5]. Эти данные, безусловно, должны учитываться при принятии рационального решения о необходимости операции у этой группы больных против послеоперационной смертности и осложнений, которые ограничивают эффективность системной химиотерапии. В настоящее время зарегистрировано несколько исследований с проспективным рандомизированным дизайном, главная цель которых ответить на вопрос – увеличивает ли общую продолжительность жизни резекция первичной опухоли при нерезектабельных метастазах у пациентов с раком толстой кишки. В одном из таких исследований SYNCHRONOUS [20] заявлено планируемое увеличение средней продолжительности жизни от 20 до 26 месяцев. Результаты исследования ожидаются в декабре 2019 года. Такой научный подход к вопросу о целесообразности непаллиативных резекций представляется перспективным для выявления показаний к резекции первичной опухоли многих других локализаций (рак желудка, прямой кишки и др.).

Ниже разберём философию циторедуктивного подхода на примерах лечения больных перитонеальным канцероматозом при опухолях аппендикса и раке яичников.

Опухоли червеобразного отростка встречаются редко; их прогрессия варьирует от длительно текущих муцинозных опухолей, постепенно заполняющих брюшную полость слизеобразным веществом, до агрессивных аденокарцином, метастазирующих в лимфоузлы, печень и кости. Перитонеальный канцероматоз при этих заболеваниях (синдром псевдомиксомы брюшины) макроскопически выглядит также устрашающе и безнадежно (с точки зрения продолжительности жизни и возможности лечения), как канцероматоз при раке желудка, поджелудочной железы и других агрессивных опухолей. Однако псевдомиксому брюшины отличает относительно неинвазивный рост: опухоль «снимается» с внутренних органов вместе с париетальной и висцеральной брюшиной или сальником, не прорастая в печень или стенку тонкой кишки. Системная химиотерапия не приводит к объективному эффекту: клеточные элементы псевдомиксомы часто имеют гистологическую характеристику доброкачественных аденом, а более злокачественные варианты опухоли видимо недоступны для системной химиотерапии из-за перитонеального роста и обилия не рассасывающегося муцина. Часто женщинам с такой патологией ошибочно назначают химиотерапию, применяемую у больных раком яичников. При правильном диагнозе муцинозной аденокарциномы аппендикса обычно назначается химиотерапия, применяемая пациентам с раком толстой кишки; при этом известно, что генотип аденокарциномы толстой кишки и аппендикса

значительно отличаются [21]; около 30% больных аденокарциномой аппендикса высокой степени злокачественности (high grade) объективно отвечают на такое лечение [22, 23].

Несмотря на относительно низкую встречаемость опухолей аппендикса, эта нозология стала основной моделью, на которой в течение последних 30 лет изучаются принципы перитонеального роста опухолей и отрабатываются технические приёмы циторедуктивных вмешательств. Sugarbaker в своих работах установил, что наиболее частыми локализациями поражения брюшины являются: большой сальник, тазовая, диафрагмальная брюшина, терминальный отдел подвздошной кишки, полость сальниковой сумки, включая узкое пространство между нижней полой веной, левой ножкой диафрагмы и левой долей печени [24]. Им и его последователями были предложены безопасные и воспроизводимые приёмы удаления брюшины этих локализаций (перитонеумэктомии) [25]. Основной целью таких вмешательств было удаление всей видимой опухоли при сохранении наибольшей длины тонкой и толстой кишки, а также других органов. Была предложена и валидирована во многих центрах мира шкала оценки объёма поражения брюшной полости – индекс перитонеального канцероматоза (PCI). Количество остаточной опухоли после операции оценивалось индексом полноты циторедукции (CC score) [26]. Для подавляющего большинства опухолей, сопровождающихся перитонеальным канцероматозом, которые поддаются лечению циторедуктивными операциями (например, перитонеальная мезотелиома, опухоли аппендикса, рак толстой кишки, рак яичников), выживаемость зависит от количества остаточной опухоли, т.е. пациенты после циторедукции CC0-1 живут значительно дольше, чем после хирургических вмешательств с индексом CC2-3. Эти закономерности вначале были описаны на примере опухолей аппендикса. Пятилетняя выживаемость пациентов с аденомуцинозом (DPAМ, псевдомиксома с низким злокачественным потенциалом) составляет 88% при полной циторедукции и 46% при неполной; у больных перитонеальным канцероматозом (PMCA, рак аппендикса с высоким злокачественным потенциалом) – 44% при полной циторедукции против отсутствия выживших с индексом циторедукции 2–3 [23]. При дальнейшем изучении канцероматоза оказалось, что многие опухоли растут на брюшине схожим образом. Так редкие опухоли, дающие синдром псевдомиксомы брюшины, позволили разработать универсальные методы стадирования и хирургического лечения больных другими злокачественными новообразованиями, распространяющимися на брюшину: перитонеальной мезотелиомы, колоректального рака, рака яичников и других [12, 14].

Хирургическое лечение перитонеального канцероматоза часто ассоциируется и у онкологов, и у пациентов с проведением гипертермической интра-



операционной интраперитонеальной химиотерапией (ГИИХТ/НІРЕС). Этот компонент лечения действительно уникален. Теоретическое обоснование состоит в том, что рост опухоли на брюшине представляется как регионарный, а не системный метастатический процесс. Кроме того, после циторедуктивных вмешательств микроскопическая остаточная опухоль, безусловно, присутствует. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия даёт возможность оказывать онколитическое (вне зависимости от клеточного цикла) воздействие, проникая на глубину до 2,5 мм в остаточную опухоль [27]. Однако данные клинических исследований и наблюдения самих хирургов говорят о том, что именно хирургический компонент (с конечной целью полной циторедукции) является наиболее важным в прогнозе выживаемости больных после комбинированного лечения. Выбор препарата для перфузии, а также детали проведения внутривнутрибрюшинной химиотерапии, вероятно, имеют второстепенное значение по сравнению с хирургической составляющей лечения. Эта закономерность прослеживается у пациентов со многими опухолями от рака аппендикса до рака желудка [14, 28–30]. С методологической точки зрения отсутствие единой методики ГИИХТ – источник справедливого недоверия к методу, однако, с практической – результаты лечения в ведущих циторедуктивных центрах мира говорят о согласии в главном – циторедукция имеет смысл только в том случае, когда она полная, а ГИИХТ – это вспомогательный компонент лечения.

Опыт циторедуктивного подхода в лечении больных опухолями аппендикса, включая выполнение перитонеумэктомии (только поражённых участков брюшины) и НІРЕС был перенесён на лечение пациентов с метастатическим поражением брюшины при раке толстой кишки. По результатам ретроспективного мультицентрового исследования достигнута 5-ти летняя выживаемость 27%, неожиданно высокая для этой сложной группы пациентов. Наилучшие результаты были достигнуты при индексе канцероматоза меньше 7, у таких пациентов пятилетняя выживаемость достигала 44%, однако, даже при индексе выше 19,7% пациентов прожили больше 5 лет [14]. Индекс канцероматоза, полная циторедукция, послеоперационная системная химиотерапия – значимые прогностические факторы успешного лечения. В настоящее время ведётся набор пациентов в несколько рандомизированных, преимущественно европейских, исследований, которые позволят осветить многие важные аспекты циторедуктивного подхода у больных колоректальным раком. При комплексном подходе к перитонеальному канцероматозу, во многом определённым успехом в лечении псевдомиксомы брюшины, вероятен значительный прогресс у сложной группы пациентов с канцероматозом при раке толстой кишки.

По-иному объясняются показания к циторедукции у больных раком яичников ІІС и ІV стадии. Выживаемость

после адьювантной химиотерапией с использованием препаратов платины выше, если удалось достичь «оптимальной» циторедукции. Зависимость прогноза выживаемости от количества остаточной опухоли настолько значительное, что наблюдается следующий феномен на пересечении лингвистики и онкологии: долгосрочная выживаемость зависит от того, каким термином называется циторедукция и соответственно, какой настрой на конечный результат у оперирующего хирурга [31]. В исследованиях, где использовался термин «оптимальная циторедукция», что по канонам онкогинекологии означает не больше 1 см [32] или 2 см [33] остаточной опухоли, выживаемость была значительно меньше, если сравнивать с исходами в исследованиях, где использовался термин «полная циторедукция», что подразумевает отсутствие видимой опухоли. Участие хирургического онколога с навыками операций в верхних отделах брюшной полости при выполнении циторедукции у больных раком яичников также улучшает онкологические результаты: пятилетняя общая выживаемость у пациенток, оперированных без планового участия хирурга-онколога, составляла 35% и увеличилась до 47% после включения хирурга в операционную команду гинекологов [34, 35]. Полное удаление опухоли, вероятнее всего, объясняет обе тенденции. Если в случае псевдомиксомы брюшины (опухоль аппендикса) циторедукция выполняется по причине отсутствия эффективного системного лечения, то у больных раком яичников правильно выполненная операция ведёт к повышению эффективности адьювантной химиотерапии [36]. Принципы выполнения и цели циторедукции, однако, одинаковы в обоих случаях.

К лечению перитонеального канцероматоза следует подходить комплексно, создавая мультидисциплинарную команду единомышленников, интересующихся этой патологией. На практике нередко эта «тематика» поручается одному из хирургов (обычно пишущему диссертацию на эту тему), приобретается перфузионная машина, как символ возможности выполнения высокотехнологичных операций, и выполняется некоторое количество операций без научного анализа результатов и формирования новых рекомендаций для дальнейшей работы. Вместе с тем в международных сообществах вопрос организации центров по лечению пациентов с перитонеальным канцероматозом активно исследуется. При системном подходе команда должна первоначально включать специалистов по медицинской онкологии, хирургии, онкогинекологии, патологии, радиологии, анестезиологии, интенсивной терапии, сестринскому уходу, питанию, реабилитации. Такая команда решает, какие первичные опухоли будут рассматриваться для комплексного лечения перитонеального канцероматоза [37]. Примерами могут служить опухоли аппендикса или толстой кишки с невысоким индексом перитонеального канцероматоза (<20 и < 8 соответственно)

или рак яичников. Одним из основных критериев отбора больных, исходя из теоретического обоснования циторедуктивных операций, – это возможность выполнения полной циторедукции. Достижение этой цели зависит от трёх компонентов: свойств опухоли (инвазивность, вовлечение тонкой кишки – экспертиза патолога, радиолога, хирурга), возможностей хирургической бригады (например, опыта перитонеумэктомии в воротах печени – опыт хирурга и анестезиолога) и способности пациента перенести обширное хирургическое вмешательство (поддержка сестринского персонала, службы интенсивной терапии, интервенционной радиологии, общей онкологии). Алгоритмы ведения пациентов, которые после циторедуктивных операций находятся на пределе своих физиологических возможностей, составляются по принципам доказательной медицины. Создаётся и поддерживается база данных в реальном времени, а клинические показатели анализируются и сравниваются с мировыми данными. Участникам команды и администрации лечебного учреждения следует понимать, что обычно программа по перитонеальному канцероматозу выходит на плато хороших онкологических результатов после 120–140 проведённых вмешательств [38]. Этот барьер может быть пройден и раньше с помощью уже давно и успешно функционирующих центров по циторедукции [39]. Комплексный подход к созданию программы по лечению пациентов с перитонеальным канцероматозом позволит избежать повторяющихся ошибок и субоптимальных результатов, характерных для лечения таких сложных больных от случая к случаю.

Хирургическое лечение пациентов с метастатическими опухолями – сложная задача для онколога. Хирург часто находится под давлением больного, родственников и коллег, которые полагаются на быстрый и ощутимый результат – удаление опухоли. Хирургу также следует помнить о частых когнитивных ошибках, характерных при принятии решений о показаниях к операции. Так ошибка оценки (*ascertainment bias*) – не выставление диагноза рецидива при неясных изменениях на снимках – ведёт к завышению показателей безрецидивной выживаемости [40]. Другая распространённая когнитивная ошибка – ошибка отбора, когда отбираются больные в хорошей физической форме для операции, и их выживаемость выгодно сравнивается с показателями всех пациентов с IV стадией, получающих химиотерапию [41]. Тщательный проспективный (в реальном времени) сбор данных о лечении таких сложных пациентов и использование научного метода при анализе данных позволяют минимизировать подобные когнитивные искажения при принятии решений. Такой подход позволяет иметь базу для качественной клинической работы и для академического роста, поскольку тема хирургического лечения метастатических опухолей активно исследуется в мировом онкологическом сообществе. Понимание цели операции (куративная, паллиативная, циторедуктивная) с соответствующими конечными результатами позволяет добиться понимания между пациентом и врачом, а также между коллегами, снижая вероятность человеческого конфликта и в без того сложной ситуации у больных IV стадией заболевания.

## Список литературы

1. Miner T.J., Jaques D.P., Shriver C.D. A prospective evaluation of patients undergoing surgery for the palliation of an advanced malignancy // *Annals of surgical oncology*. – 2002. – Vol. 9, №7. – P. 696–703.
2. Podnos Y.D., Wagman L.D. The surgeon and palliative care. *Annals of surgical oncology*. – 2007. – Vol. 14, №4. – P. 1257–63.
3. Leung A.M., Hari D.M., Morton D.L. Surgery for distant melanoma metastasis // *Cancer J*. – 2012. – Vol. 8, №2. – P. 176–84.
4. Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N., Langeberg W.J., Kelsb M.A., Mowat F.S. *et al.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors // *Clinical epidemiology*. – 2012. – №4. – P. 283–301.
5. McCabill L.E., Yothers G., Sharif S., Petrelli N.J., Lai L.L., Bechar N. *et al.* Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10 // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, №26. – P. 3223–8.
6. Mc Cabill L.E., Krouse R.S., Chu D.Z., Juarez G., Uman G.C., Ferrell B.R., *et al.* Decision making in palliative surgery // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2002. – Vol. 195, №3. – P. 411–22; discussion 22–3.
7. Miner T.J., Brennan M.F., Jaques D.P. A prospective, symptom related, outcomes analysis of 1022 palliative procedures for advanced cancer // *Annals of surgery*. – 2004. – Vol. 240, №4. – P. 719–26; discussion 26–7.
8. Graff-Baker A.N., Sauer D.A., Pommier S.J., Pommier R.F. Expanded criteria for carcinoid liver debulking: Maintaining survival and increasing the number of eligible patients // *Surgery*. – 2014. – Vol. 156, №6. – P. 1369–77.

9. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., Van Poppel H., Crawford E.D. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis // The Journal of urology. – 2004. – Vol. 171, №3. – P. 1071–6.

10. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., McGrath P.C. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer // The New England journal of medicine. – 2001. – Vol. 345, №23. – P. 1655–9.

11. Polcari A.J., Gorbonos A., Milner J.E., Flanigan R.C. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy // International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association. – 2009. – Vol. 16, №3. – P. 227–33.

12. Aydin N., Sardi A., Milovanov V., Nieroda C., Sittig M., Nunez M.F. et al. Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Mesothelioma: Experience of a Peritoneal Surface Malignancy Center // The American surgeon. – 2015. – Vol. 81, №12. – P. 1253–9.

13. Beshpalov V.G., Kireeva G.S., Belyaeva O.A., Kalinin O.E., Senchik K.Y., Stukov A.N., et al. Both heat and new chemotherapeutic drug dioxadet in hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion improved survival in rat ovarian cancer model // Journal of surgical oncology. – 2016. – Vol. 113, №4. – P. 438–42.

14. Elias D., Gilly F., Boutitie F., Quenet F., Bereder J.M., Mansvelt B. et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, №1. – P. 63–8.

15. Gleben O., Kwiatkowski F., Sugarbaker P.H., Elias D., Levine E.A., De Simone M. et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 22, №16. – P. 3284–92.

16. Hotouras A., Desai D., Bhan C., Murphy J., Lampe B., Sugarbaker P.H. Heated IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Literature Review // International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. – 2016. – Vol. 26, №4. – P. 661–70.

17. Aslam M.I., Kelkar A., Sharpe D., Jameson J.S. Ten years experience of managing the primary tumours in patients with stage IV colorectal cancers // International journal of surgery (London, England). – 2010. – Vol. 8, №4. – P. 305–13.

18. Chan M.Y.M., Dirk, Niu Xiaoling, Paddock Lisa E., Chen Chunxia, Roche Lisa M., Moss Rebecca Anne. Variation in use of palliative resection of primary tumor at first presentation of metastatic colorectal cancer within the New Jersey State Cancer Registry // ASCO Meeting Abstracts. – 2014. – Vol. 32, №15, suppl. – P. 17602.

19. Jawed I., Wilkerson J., Prasad V., Duffy A.G., Fojo T. Colorectal Cancer Survival Gains and Novel Treatment Regimens: A Systematic Review and Analysis // JAMA oncology. – 2015. – Vol. 1, №6. – P. 787–95.

20. Rabbari N.N., Lordick F., Fink C., Bork U., Stange A., Jager D., et al. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS-a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555) // BMC cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 142.

21. Levine E.A., Blazer D.G., 3rd, Kim M.K., Shen P., Stewart J.Ht., Guy C. et al. Gene expression profiling of peritoneal metastases from appendiceal and colon cancer demonstrates unique biologic signatures and predicts patient outcomes // Journal of the American College of Surgeons. – 2012. – Vol. 214, №4. – P. 599–606; discussion 7.

22. El Halabi H., Gushchin V., Francis J., Athas N., Macdonald R., Nieroda C. et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis // Annals of surgical oncology. – 2012. – Vol. 19, №1. – P. 110–4.

23. Jimenez W., Sardi A., Nieroda C., Sittig M., Milovanov V., Nunez M. et al. Predictive and prognostic survival factors in peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // Annals of surgical oncology. – 2014. – Vol. 21, №13. – P. 4218–25.

24. Sugarbaker P.H. Epithelial appendiceal neoplasms // Cancer J. – 2009. – Vol. 15, №3. – P. 225–35.

25. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures // Annals of surgery. – 1995. – Vol. 221, №1. – P. 29–42.

26. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer // International seminars in surgical oncology: ISSO. – 2005. – Vol. 2. – P. 3–5.

27. Sugarbaker P.H., Van der Speeten K., Stuart O.A. Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer // World journal of gastrointestinal oncology. – 2010. – Vol. 2, №1. – P. 19–30.

28. Elias D., Lefevre J.H., Chevalier J., Brouquet A., Marchal F., Classe J.M. et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, №5. – P. 681–5.

29. Verwaal V.J., van Ruth S., Witkamp A., Boot H., van Slooten G., Zoetmulder F.A. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin // Annals of surgical oncology. – 2005. – Vol. 12, №1. – P. 65–71.

30. Yonemura Y., Canbay E., Li Y., Coccolini F., Gleben O., Sugarbaker P.H. et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2016. – Vol. 42, №8. – P. 1123–31.



31. *Chang S.J., Hodeib M., Chang J., Bristow R.E.* Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecologic oncology*. – 2013. – Vol. 130, №3. – P. 493–8.
32. *Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F., Homesley H.D., Creasman W.T., Berman M. et al.* The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1994. – Vol. 170, №4. – P. 974–9; discussion 9–80.
33. *Skirnisdottir I., Sorbe B.* Prognostic factors for surgical outcome and survival in 447 women treated for advanced (FIGO-stages III-IV) epithelial ovarian carcinoma // *International journal of oncology*. – 2007. – Vol. 30, №3. – P. 727–34.
34. *Chi D.S., Eisenhauer E.L., Zivanovic O., Sonoda Y., Abu-Rustum N.R., Levine D.A. et al.* Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm // *Gynecologic oncology*. – 2009. – Vol. 114, №1. – P. 26–31.
35. *Harter P., Muallem Z.M., Bubrmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R., et al.* Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer // *Gynecologic oncology*. – 2011. – Vol. 121, №3. – P. 615–9.
36. *Wimberger P., Webling M., Lehmann N., Kimmig R., Schmalfeldt B., Burges A. et al.* Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group) // *Annals of surgical oncology*. – 2010. – Vol. 17, №6. – P. 1642–8.
37. *Poskus E., Strupas K., Gushchin V., Sugarbaker P.H.* Cytoreductive Surgery and HIPEC in the Baltic States: An International Scientific Workshop with Live Surgery // *Viszeralmedizin*. – 2014. – Vol. 30, №5. – P. 353–9.
38. *Kusamura S., Baratti D., Deraco M.* Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies // *Annals of surgery*. – 2012. – Vol. 255, №2. – P. 348–56.
39. *Kusamura S., Baratti D., Virzi S., Bonomi S., Iusco D.R., Grassi A. et al.* Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres // *Journal of surgical oncology*. – 2013. – Vol. 107, №4. – P. 312–9.
40. *Schuetze S.M., Baker L.H., Benjamin R.S., Canetta R.* Selection of response criteria for clinical trials of sarcoma treatment // *The oncologist*. – 2008. – Vol. 13, suppl.2 – P. 32–40.
41. *Gudjonsson B.* Survival statistics gone awry: pancreatic cancer, a case in point // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2002. – Vol. 35, №2. – P. 180–4.

## References

1. *Miner T.J., Jaques D.P., Shriver C.D.* A prospective evaluation of patients undergoing surgery for the palliation of an advanced malignancy. *Annals of surgical oncology*. 2002; 9(7): 696–703. doi: 10.1007/bf02574487. PMID: 12167585.
2. *Podnos Y.D., Wagman L.D.* The surgeon and palliative care. *Annals of surgical oncology*. 2006; 14(4): 1257–63. doi: 10.1245/s10434-006-9222-6. PMID: 17096051.
3. *Leung A.M., Hari D.M., Morton D.L.* Surgery for distant melanoma metastasis. *Cancer J*. 2012; 18(2): 176–84. doi: 10.1097/PPO.0b013e31824bc981. PMID: 22453019.
4. *Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N., Langeberg W.J., Kelsb M.A., Mowat F.S. et al.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical epidemiology*. 2012; 4: 283–301. doi: 10.2147/clep.s34285. PMID: 23152705.
5. *McCabill L.E., Yothers G., Sbarif S., Petrelli N.J., Lai L.L., Bechar N. et al.* Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(26): 3223–8. doi: 10.1200/jco.2012.42.4044.
6. *McCabill L.E., Krouse R.S., Chu D.Z., Juarez G., Uman G.C., Ferrell B.R., et al.* Decision making in palliative surgery. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002; 195(3): 411–22; discussion 22–3. doi: 10.1016/s1072-7515-(02)01306-6.
7. *Miner T.J., Brennan M.F., Jaques D.P.* A prospective, symptom related, outcomes analysis of 1022 palliative procedures for advanced cancer. *Annals of surgery*. 2004; 240(4): 719–26; discussion 26–7. doi: 10.1097/01.sla.0000141707.09312.dd.
8. *Graff-Baker A.N., Sauer D.A., Pommier S.J., Pommier R.F.* Expanded criteria for carcinoid liver debulking: Maintaining survival and increasing the number of eligible patients. *Surgery*. 2014; 156(6): 1369–77. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.009. PMID: 25456912.
9. *Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., Van Poppel H., Crawford E.D.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *The Journal of urology*. 2004; 171(3): 1071–6. doi: 10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae.
10. *Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., McGrath P.C. et al.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *The New England journal of medicine*. 2001; 345(23): 1655–9. doi: 10.1056/nejmoa003013.



11. Polcari A.J., Gorbonos A., Milner J.E., Flanigan R.C. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2009; 16(3): 227–33. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02245.x.
12. Aydin N., Sardi A., Milovanov V., Nieroda C., Sittig M., Nunez M.F. et al. Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Mesothelioma: Experience of a Peritoneal Surface Malignancy Center. *The American surgeon*. 2015; 81(12): 1253–9. PMID: 26736164.
13. Bespalov V.G., Kireeva G.S., Belyaeva O.A., Kalinin O.E., Senchik K.Y., Stukov A.N. et al. Both heat and new chemotherapeutic drug dioxadet in hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion improved survival in rat ovarian cancer model. *Journal of surgical oncology*. 2016; 113(4): 438–42. doi: 10.1002/jso.24140.
14. Elias D., Gilly F., Boutitie F., Quenet F., Bereder J.M., Mansvelt B. et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(1): 63–8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
15. Glehen O., Kwiatkowski F., Sugarbaker P.H., Elias D., Levine E.A., De Simone M. et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004; 22(16): 3284–92. doi: 10.1200/jco.2004.10.012. PMID: 15310771.
16. Hotouras A., Desai D., Bhan C., Murphy J., Lampe B., Sugarbaker P.H. Heated IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Literature Review. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016; 26(4): 661–70. doi: 10.1097/igc.0000000000000664.
17. Aslam M.I., Kelkar A., Sharpe D., Jameson J.S. Ten years experience of managing the primary tumours in patients with stage IV colorectal cancers. *International journal of surgery (London, England)*. 2010; 8(4): 305–13. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.03.005.
18. Chan M.Y.M., Dirk, Niu Xiaoling, Paddock Lisa E., Chen Chunxia, Roche Lisa M., Moss Rebecca Anne. Variation in use of palliative resection of primary tumor at first presentation of metastatic colorectal cancer within the New Jersey State Cancer Registry. *ASCO Meeting Abstracts*. 2014; 32 (15\_suppl).
19. Jawed I., Wilkerson J., Prasad V., Duffy A.G., Fojo T. Colorectal Cancer Survival Gains and Novel Treatment Regimens: A Systematic Review and Analysis. *JAMA oncology*. 2015; 1(6): 787–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1790. PMID: 26181239.
20. Rabbari N.N., Lordick F., Fink C., Bork U., Stange A., Jager D. et al. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS—a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555). *BMC cancer*. 2012; 12: 142. doi: 10.1186/1471-2407-12-142.
21. Levine E.A., Blazer D.G., 3rd, Kim M.K., Shen P., Stewart J.Ht., Guy C. et al. Gene expression profiling of peritoneal metastases from appendiceal and colon cancer demonstrates unique biologic signatures and predicts patient outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012; 214(4): 599–606; discussion – 7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.028.
22. ElHalabi H., Gushchin V., Francis J., Athas N., Macdonald R., Nieroda C. et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Annals of surgical oncology*. 2012; 19(1): 110–4. doi: 10.1245/s10434-011-1840-y.
23. Jimenez W., Sardi A., Nieroda C., Sittig M., Milovanov V., Nunez M., et al. Predictive and prognostic survival factors in peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2014; 21(13): 4218–25. doi: 10.1245/s10434-014-3869-1. PMID: 24986239.
24. Sugarbaker P.H. Epithelial appendiceal neoplasms. *Cancer J*. 2009; 15(3): 225–35. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181a9c781.
25. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Annals of surgery*. 1995; 221(1): 29–42. doi: 10.1097/00000658-199501000-00004.
26. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *International seminars in surgical oncology: ISSO*. 2005; 2: 3–5.
27. Sugarbaker P.H., Van der Speeten K., Stuart O.A. Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010; 2(1): 19–30. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.19.
28. Elias D., Lefevre J.H., Chevalier J., Brouquet A., Marchal F., Classe J.M., et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(5): 681–5. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160. PMID: 19103728.
29. Verwaal V.J., van Ruth S., Witkamp A., Boot H., van Slooten G., Zoetmulder F.A. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Annals of surgical oncology*. 2005; 12(1): 65–71. doi: 10.1007/s10434-004-1167-z.
30. Yonemura Y., Canbay E., Li Y., Coccolini F., Glehen O., Sugarbaker P.H. et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2016; 42(8): 1123–31. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.016.

31. *Chang S.J., Hodeib M., Chang J., Bristow R.E.* Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2013; 130(3): 493–8. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.040. PMID: 23747291.
32. *Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F., Homesley H.D., Creasman W.T., Berman M. et al.* The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994; 170(4): 974–9; discussion 9–80. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70090-7.
33. *Skirmisdottir I., Sorbe B.* Prognostic factors for surgical outcome and survival in 447 women treated for advanced (FIGO-stages III-IV) epithelial ovarian carcinoma. *International journal of oncology*. 2007; 30(3): 727–34. doi: 10.3892/ijo.30.3.727.
34. *Chi D.S., Eisenbauer E.L., Zivanovic O., Sonoda Y., Abu-Rustum N.R., Levine D.A. et al.* Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecologic oncology*. 2009; 114(1): 26–31. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.018. PMID: 19395008.
35. *Harter P., Muallem Z.M., Bubrmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R. et al.* Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2011; 121(3): 615–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.02.014.
36. *Wimberger P., Webling M., Lehmann N., Kimmig R., Schmalfeldt B., Burges A. et al.* Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Annals of surgical oncology*. 2010; 17(6): 1642–8. doi: 10.1245/s10434-010-0964-9.
37. *Poskus E., Strupas K., Gushchin V., Sugarbaker P.H.* Cytoreductive Surgery and HIPEC in the Baltic States: An International Scientific Workshop with Live Surgery. *Viszeralmedizin*. 2014; 30(5): 353–9. doi: 10.1159/000368685. PMID: 26535046.
38. *Kusamura S., Baratti D., Deraco M.* Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Annals of surgery*. 2012; 255(2): 348–56. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182436c28.
39. *Kusamura S., Baratti D., Virzi S., Bonomi S., Iusco D.R., Grassi A. et al.* Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. *Journal of surgical oncology*. 2013; 107(4): 312–9. doi: 10.1002/jso.23231.
40. *Schuetze S.M., Baker L.H., Benjamin R.S., Canetta R.* Selection of response criteria for clinical trials of sarcoma treatment. *The oncologist*. 2008; 13 Suppl 2: 32–40. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-32. PMID: 18434637.
41. *Gudjonsson B.* Survival statistics gone awry: pancreatic cancer, a case in point. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002; 35(2): 180–4. doi: 10.1097/00004836-200208000-00011. PMID: 12172365.