

Циторедуктивные операции и внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия у детей

Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев, Н.С. Грачёв

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, канд. мед. наук, руководитель группы торакоабдоминальной хирургии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: d.g.akhaldze@gmail.com

Циторедуктивное оперативное вмешательство с проведением внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* – HIPEC) является операцией выбора у определенных групп пациентов взрослого возраста. Циторедукцию и HIPEC выполняют взрослым пациентам с раком яичников, желудка, колоректальным раком, при карциноме червеобразного отростка, мезотелиоме брюшины и ряде опухолей других локализаций. В педиатрической популяции опыт применения циторедукции и HIPEC ограничен, так как у детей реже встречается распространение злокачественных опухолей по брюшине. В то же время до 30% всех злокачественных новообразований у детей развиваются в брюшной полости и полости малого таза; для них характерна высокая частота рецидивов, особенно при повреждении целостности опухоли. Учитывая невысокую встречаемость эпителиальных карцином у детей, HIPEC находит большее применение у пациентов с другими типами злокачественных опухолей, таких как десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, герминогенно-клеточные опухоли, рабдомиосаркомы и др. В данной работе представлен анализ мирового опыта применения циторедукции и HIPEC в педиатрической практике.

Ключевые слова: циторедукция, HIPEC, внутрибрюшная химиоперфузия, перитонэктомия, детская хирургия, детская онкология

Ахаладзе Д.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 118–126.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-118-126

© 2019 by NMRC PHOI

Received 23.09.2019

Accepted 28.10.2019

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in children

D.G. Akhaldze, G.S. Rabaev, N.S. Grachev

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is treatment of choice for determined group of adult patients. Cytoreduction and HIPEC is usually used in patients with ovarian, gastric and colorectal cancer, appendix cancer, peritoneal mesothelioma and in some tumors of another localization. The experience of cytoreductive surgery and HIPEC in childhood is limited due to the lower frequency of peritoneal carcinomatosis in pediatric population. However, about 30% of malignant tumors in children develop in peritoneal cavity and pelvis. High recurrence rate are typical for these tumors, particularly due to tumor rupture. Taking into consideration low frequency of epithelioid tumors in children HIPEC is used for patients with other tumor types such as desmoplastic small round cell tumor (DSRCT), germ cell tumors, rhabdomyosarcoma and others. The aim of this paper is the review of the literature and present experience analysis of cytoreductive surgery and HIPEC in children.

Key words: cytoreduction, HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritonectomy, pediatric surgery, pediatric oncology

Akhaldze D.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 118–126.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-118-126

Несколько лет назад термин «перитонеальный канцероматоз» заменили его синонимом – «перитонеальные метастазы», продолжая поиск хирургических методик, способных продлить выживаемость и улучшить качество жизни пациентов с опухолевой диссеминацией по брюшине, изменив тем самым отношение к пациентам с перитонеальными метастазами как к инкурабельным. Эти пациенты имеют худший прогноз и, как правило, менее чувствительны к системной химиотерапии по сравнению с больными с метастатическим поражением других локализаций [1].

Хирургическое удаление метастатических очагов брюшины впервые было выполнено по поводу диссеминированного рака яичников, а впоследствии – при опухолях других локализаций [2]. В 1980-х годах начали применять новую методику – циторедуктивную хирургию (перитонэктомию) с последующей гипертермической (при температуре 41–42 °C) интраперитонеальной химиоперфузией (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* – HIPEC) (таблица 1). Стандартизованные показания, а также технические нюансы перитонэктомии, которая с целью достижения максимальной

Таблица 1

Хронология развития циторедуктивных операций и HIPECTable 1
Timeline development of cytoreductive surgery and HIPEC

Год Year	Циторедуктивные операции и HIPEC Cytoreductive surgery and HIPEC
1930-е	<i>J.V. Meigs</i> описал обширные циторедуктивные оперативные вмешательства при местнораспространенном раке яичников <i>J.V. Meigs described extensive cytoreductive surgery procedures in local advanced ovarian cancer</i>
1977	<i>J.S. Spratt</i> разработал систему доставки гипертермического раствора в брюшную полость <i>J.S. Spratt designed a delivery system for hyperthermic perfusate in abdominal cavity</i>
1979	<i>J.S. Spratt и соавт.</i> впервые провели внутрибрюшную химиоперфузию (Тиотепа, 42 °C) пациенту с псевдомиксомой брюшины <i>J.S. Spratt et al treated first patient with intraperitoneal chemoperfusion (Thiotepa, 42 °C) for pseudomyxoma peritonei</i>
1990	Предложен <i>Peritoneal Cancer Index (PCI)</i> для оценки распространенности опухоли по брюшине <i>Peritoneal Cancer Index (PCI) was developed for quantifying peritoneal tumor burden</i>
1995	<i>P.H. Sugarbaker</i> подробно описал технику перитонеэктомии и циторедуктивных операций <i>P.H. Sugarbaker described technique of peritonectomy and cytoreductive procedures</i>
2000-е	<i>O. Glehen и F.N. Gilly</i> предложили индекс для оценки объема проведенной циторедукции <i>Completeness of cytoreduction (CC)</i> <i>O. Glehen and F.N. Gilly describe the Completeness of cytoreduction (CC) score for measuring extent of cytoreductive surgery</i>
2011	В <i>MD Anderson Cancer Center</i> стартовало клиническое исследование HIPEC у детей и молодых взрослых <i>Clinical Trial of HIPEC in children and young adults started in MD Anderson Cancer Center</i>

циторедукции часто сопровождалась мультивисцеральными резекциями, были подробно описаны в 1995 году *P. Sugarbaker* [3]. В течение того же десятилетия другие исследователи разрабатывали различные лекарственные режимы интраперитонеальной химиоперфузии [4–6], основной принцип которой – цитотоксическое воздействие на резидуальные опухолевые клетки, остающиеся после циторедукции, путем диффузии в них химиопрепаратов. Многие авторы сходятся во мнении, что благодаря достижению повышенной температуры химиопрепаратов эффект цитотоксического воздействия на опухолевые клетки усиливается [7–9].

Внедрение циторедуктивных операций и интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии в практику хирургического лечения злокачественных опухолей у пациентов педиатрической популяции – сложная задача, в первую очередь связанная с меньшей встречаемостью канцероматоза у детей по сравнению со взрослыми. Учитывая невысокую

частоту эпителиальных карцином в детском возрасте, HIPEC – потенциально эффективная опция для пациентов с другими типами злокачественных опухолей. Однако ограниченное число пациентов затрудняет проведение клинических исследований и изучение эффективности этого метода лечения при опухолях детского возраста. В настоящей статье представлен анализ мирового опыта циторедуктивных операций и гипертермической химиоперфузии у детей, а также перспективы дальнейшего внедрения этого подхода в педиатрическую практику.

Показания к циторедуктивной хирургии и HIPEC у взрослых пациентов

У взрослых пациентов распространение заболевания по брюшине характерно при опухолях яичников, раке желудка, раке червеобразного отростка и толстой кишки, гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСТ), лейомиосаркомах, мезотелиомах брюшины [10–12].

Циторедуктивное оперативное вмешательство с проведением HIPEC – операция выбора для определенных групп взрослых пациентов с первичными злокачественными опухолями брюшины, такими как псевдомиксома, мезотелиома брюшины, или первичными злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта или яичников с диссеминацией, ограниченной брюшной полостью [13]. В первом рандомизированном исследовании, в котором HIPEC сравнивали с другими стандартными лечебными стратегиями, было установлено, что циторедуктивная операция в сочетании с HIPEC и адъювантной химиотерапией увеличила выживаемость у 33 пациентов с перитонеальным карциноматозом при колоректальном раке по сравнению с 44 пациентами, получившими только системную химиотерапию [14]. Медиана выживаемости в группе HIPEC составила 22,3 мес.; в группе системной химиотерапии – 12,6 мес. ($p = 0,032$).

Обобщая имеющиеся литературные данные, можно заключить, что на сегодняшний день сочетание «циторедукция + HIPEC» улучшает выживаемость пациентов с мезотелиомой [15–19] и псевдомиксомой брюшины [16, 20–22]. Перитонеальные метастазы и канцероматоз гораздо чаще встречаются при раке желудка, толстой кишки, червеобразного отростка и яичников. Эффективность сочетания циторедукции и HIPEC продемонстрирована в проспективных, ретроспективных исследованиях и метаанализах, но на гораздо большей выборке пациентов.

Существуют также редкие первичные и вторичные опухоли, вовлекающие брюшину, при которых используют циторедукцию и HIPEC [23–26]. На основании последнего мультисетового исследования

группы PSOGY (*Peritoneal Surface Oncology Group International*) сообщается о результатах циторедуктивных вмешательств и HIPEC у 850 пациентов с редкими злокачественными опухолями и редкими показаниями [27]. Среди наиболее распространенных были три показания: редкие первичные опухоли яичников, нейроэндокринные опухоли и саркомы. Среднее значение общей выживаемости (ОВ) составило 39,45 мес. (от 33,18 до 44,05 мес.), а годовая, 3- и 5-летняя ОВ – 77,8; 52,2 и 38,7% соответственно. Авторы отметили, что по сравнению с пациентами с саркомами лучшие результаты прослежены у больных с нейроэндокринными опухолями, муцинозными опухолями яичников, а также при низком *peritoneal cancer index*. На основании полученных данных сделано заключение о том, что необходимо стремиться к максимальной циторедукции и более низкому *Peritoneal Cancer Index* (PCI), а показания должны рассматриваться индивидуально. Среди редких показаний к циторедукции и HIPEC отметим диссеминированную солидную псевдопапиллярную опухоль поджелудочной железы, при которой эта операция выполнена и описана в 2012 году [28]. На сегодняшний день ограниченный опыт и разнородные критерии включения не позволяют сделать однозначного заключения о целесообразности циторедуктивных операций при опухоли Франца.

В США продолжаются исследования GASTRIPEC (NCT02158988) [29] и APEC (NCT02965248) [30], направленные на оценку результатов использования HIPEC в лечении пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка и толстой кишки соответственно. В будущем результаты этих исследований прояснят значение HIPEC, но необходимо учитывать, что они проводятся во взрослой популяции пациентов и их нельзя будет полностью экстраполировать на лечебную тактику у детей.

Различия в использовании HIPEC у взрослых пациентов и детей/подростков

При попытке экстраполировать имеющиеся сведения об использовании циторедуктивной хирургии и HIPEC у взрослых пациентов на детскую популяцию необходимо учитывать их ключевые различия.

1. Злокачественные опухоли, локализованные в брюшной полости, у детей встречаются реже, чем у взрослых пациентов. Несмотря на то что 30% злокачественных новообразований мягких тканей у детей имеют абдоминальную локализацию, точная частота перитонеального саркоматоза остается неизвестной [31–32].

2. Типы опухолей, встречающихся у детей, а также их биологические особенности и механизмы развития значительно отличаются от таковых у

взрослых больных [33]. В подавляющем большинстве случаев у детей встречаются эмбриональные опухоли (нейробластома, нефробластома, гепатобластома, мягкотканые саркомы), которые значительно реже сопровождаются перитонеальным канцероматозом. Клинических исследований, посвященных лечению этих злокачественных опухолей, недостаточно [34], в основном из-за редкой встречаемости эпителиальных опухолей у детей и невысокой частоты канцероматоза при опухолях, характерных для детского возраста.

Текущие протоколы циторедукции и HIPEC у детей часто подразумевают схемы, широко представленные в литературе, для лечения взрослых больных. Однако в связи с различиями в фармакокинетических и фармакодинамических факторах эффективность у взрослых пациентов не следует воспринимать как должную в педиатрической практике. S. Howell и соавт. использовали цисплатин при выполнении гипертермической химиоперфузии у троих пациентов – у одного ребенка в возрасте 8 мес. с рабдоидной опухолью почки и у двоих подростков (16 лет и 21 год) с рабдомиосаркомой. Эти пациенты умерли спустя 9 мес., 6 и 4 нед. соответственно [35]. Затем последовал длительный период, когда циторедукцию и HIPEC у детей и подростков не проводили. В 2007 году две отдельные исследовательские группы опубликовали статьи об этих операциях. A. Hayes-Jordan и соавт. [36] представили опыт лечения двух молодых пациентов с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью (ДМКО), а B. Reingruber и соавт. выполнили процедуру у пациента 12 лет, страдающего раком толстой кишки и канцероматозом брюшины [37]. Независимо друг от друга обе группы авторов пришли к выводу, что циторедуктивная операция и HIPEC – относительно безопасная хирургическая стратегия, требующая дальнейшего изучения. Это побудило других исследователей использовать процедуру HIPEC у детей и подростков.

Мировой опыт применения циторедукции и HIPEC у детей

В 2013 году A. Hayes-Jordan и соавт. из MD Anderson Cancer Center (MDACC) опубликовали результаты лечения 26 пациентов мужского пола с ДМКО брюшной полости [38]. Медиана возраста пациентов на момент проведения HIPEC составила 19 лет (от 6 до 53 лет), при этом 14 из 26 пациентов были младше 18 лет. Медиана периода наблюдения – 16,3 мес. (от 6 мес. до 6 лет).

Критериями отбора в группу пациентов, которым выполняли процедуру HIPEC, были частичный ответ на неоадьювантную полихимиотерапию (ПХТ) – сокращение размеров опухоли на 20% и более и

техническая возможность проведения полной циторедукции. HIPEC выполняли с цисплатином в дозе 100 мг/м² (максимальная доза – 130 мг) в течение 90 мин. Пациенты с экстраперитонеальными метастазами имели менее продолжительные безрецидивную выживаемость (БРВ) и ОВ ($p = 0,0158$; $p = 0,0393$ соответственно). Неполная циторедукция CC-2 была выполнена двум пациентам перед проведением HIPEC: в обоих случаях пациенты умерли в результате рецидива заболевания. Пациенты, которым выполняли полную (CC-0) или почти полную (CC-1) циторедукцию, имели значительно лучшие показатели ОВ по сравнению с пациентами с CC-2 (63,4 и 26,7 мес. соответственно).

В 2015 году эта же группа авторов представила опыт применения HIPEC в педиатрической популяции. В ретроспективный анализ включили 50 пациентов в возрасте от 3 лет до 21 года, в том числе 21 пациент – с ДМКО; 7 – с рабдомиосаркомой; 3 – с мезотелиомой брюшины; 2 – с липосаркомой; 2 – с карциномой толстой кишки; 2 – с нефробластомой; 3 – с опухолями яичников и 10 пациентов с другими карциномами [32]. В эту серию входит случай применения HIPEC у ребенка в самом раннем возрасте, описанный в литературе, – девочка, 3 года, с опухолью яичников.

Процедуру HIPEC выполняли и тем пациентам, у которых был констатирован частичный ответ на неоадъювантную ПХТ. У пациентов с CC-0 и CC-1 циторедукцией ОВ выше, чем при CC-2 (31,4 и 7,1 мес. соответственно); медиана PCI – 16. У пациентов с PCI < 16 медиана БРВ составила 34 мес., а у пациентов с PCI > 16 – 19,9 мес. ($p = 0,047$), однако ОВ не зависела от PCI ($p = 0,264$). Результаты этой работы демонстрируют, что объем циторедукции – основной фактор, определяющий исход, независимо от гистологического подтипа опухоли.

В 2016 году A. Hayes-Jordan и соавт. публикуют серию из 8 наблюдений детей раннего возраста со злокачественными опухолями яичников и диссеминацией по брюшине: три опухоли желточного мешка, одна опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, одна примитивная нейроэндокринная опухоль (ПНЕО), одна хорионкарцинома, одна ювенильная гранулезоклеточная опухоль и одна аденокарцинома [39]. Авторы подчеркивают, что в отличие от взрослых больных с опухолью яичников (карциномой), у пациентов детского возраста рецидивы этого заболевания и диссеминация опухоли по брюшине встречаются редко. Так, в опубликованной ранее серии наблюдений 67 пациентов с опухолями яичников в возрасте до 18 лет (с 1980 по 2003 год) только 8 больных имели метастазы по брюшине на момент постановки диагноза или при рецидиве [40].

Авторы из MDACC применяли HIPEC у всех пациентов после предшествующего лечения. После HIPEC 3 (37%) больных умерли в связи с рецидивом заболевания. У остальных 63% больных признаков рецидива заболевания не было в течение 2–6 лет после проведения HIPEC. У пациентов, которым HIPEC проводили в качестве 3–4-й линии лечения, исход не был благоприятным – эти пациенты умерли. Как и в предыдущих работах, выявлена связь между объемом циторедукции и выживаемостью: у 2/3 больных, которые умерли, была выполнена CC-1 циторедукция (остаточные очаги < 2 см), тогда как у пациентов с благоприятным исходом в 7/8 случаев выполнена полная циторедукция.

В 2011 году в MDACC было инициировано проспективное клиническое исследование, целью которого стало изучение влияния HIPEC с цисплатином на локальный контроль опухолей брюшной полости с диссеминацией по брюшине (NCT01277744). Авторы используют HIPEC с цисплатином в дозе 100 мг/м² и перфузией в течение 90 мин.

В 2018 году опубликованы промежуточные результаты II фазы этого исследования, в которое включены 14 пациентов с ДМКО и 5 пациентов с другими саркомами [41]. Медиана возраста больных составила 20,8 года; медиана PCI – 15 (наиболее высокий индекс – 37). В данной группе у 3 пациентов были метастазы в печень, резецированные одновременно с проведением CC-0 циторедукции. В этом исследовании пациенты с ДМКО имели лучшую выживаемость по сравнению с больными с другими опухолями (44,3 и 12,5 мес.; $p = 0,0013$). Авторы пришли к выводу, что проведение циторедуктивных операций и HIPEC с применением цисплатина эффективно у пациентов с ДМКО, при этом пациенты с метастазами в печень имеют худший прогноз.

В том же 2018 году V. Subbiah и соавт. представили собственный опыт комплексного лечения пациентов с ДМКО. С 1990 по 2016 год в MDACC получили лечение 187 пациентов в возрасте $22,6 \pm 10,6$ года (от 0,5 до 52,9 года) [42]. При статистическом анализе данных авторы выделили три фактора, определяющие прогноз заболевания:

- год, когда больной получил лечение, учитывая, что комбинацию ифосфамид/этопозид в дополнение к режиму VAC в основном начали применять с 2003 года;
- возможность достижения оптимального объема циторедукции (CC-0/CC-1);
- ответ опухоли на неоадъювантную ПХТ.

C. Honore и соавт. провели анализ влияния HIPEC на выживаемость пациентов с ДМКО [43]. За период с 1991 по 2015 год во Франции получили лечение 107 пациентов с ДМКО. Из анализа были исключены те пациенты, у которых диагноз не был

подтвержден генетически (наличие транслокации t(11:22)(p13;q12) не подтверждено); пациенты с экстраперитонеальными метастазами; больные, получавшие нестандартную терапию, и больные, которым выполнена циторедукция в объеме CC-2/CC-3. Таким образом, в ретроспективный анализ вошли 48 пациентов, включая пациентов с метастазами в лимфатические узлы, которые не рассматривали как отдаленные метастазы; медиана возраста – 22 года (от 3 до 57 лет). Всем пациентам выполнили циторедукцию CC0-1. Медиана PCI составила 9 (2–27, PCI известна для 31 (65%) больного); 11 (23%) пациентам выполнили интраперитонеальную химиотерапию (HIPEC – 9 случаев; EPIС – 2 случая). В группе пациентов, получивших HIPEC/EPIС, медиана PCI была выше (16 и 9 соответственно; $p = 0,05$). Не было получено статистической разницы в ОБ и БРВ между группами, получившими HIPEC/EPIС и только циторедуктивную операцию ($p = 0,085$ и $p = 0,087$ соответственно). У 6 (55%) пациентов, получивших HIPEC, развился локальный рецидив заболевания (медиана периода наблюдения – 11 мес.). В данной работе не продемонстрировано преимущества HIPEC в лечении ДМКО, что, возможно, связано с более высоким PCI в группе больных, получивших интраперитонеальную химиотерапию.

В 2014 году F. Bautista и соавт. опубликовали ретроспективный анализ применения HIPEC у 9 пациентов в возрасте до 18 лет [44]. В эту группу вошли пациенты с диагнозами: злокачественная опухоль яичников ($n = 3$), папиллярная мезотелиома ($n = 2$), фиброламмеллярный гепатоцеллюлярный рак (фГЦР) ($n = 2$), солидная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы ($n = 1$), первичная аденокарцинома брюшины ($n = 1$). Только у одного пациента с папиллярной мезотелиомой HIPEC использовали

в первой линии терапии. Перед проведением HIPEC у 2 пациентов был достигнут частичный ответ на предоперационную терапию; у 5 – стабилизация заболевания и у 2 больных со злокачественными опухолями яичников – прогрессия заболевания.

За 60 мин до проведения циторедукции и HIPEC пациентам внутривенно вводили лейковорин (20 мг/м^2) и 5-фторурацил (400 мг/м^2). Процедуру HIPEC проводили открытым методом (по типу Колизея) [45]. У 7 пациентов использовали оксалиплатин (300 мг/м^2) и иринотекан (200 мг/м^2); в двух случаях – только оксалиплатин (460 мг/м^2). Перфузию осуществляли в течение 30 мин при температуре 43°C . Данная работа демонстрирует другой подход к интраперитонеальной химиоперфузии у детей, когда используют более высокие дозы препаратов (таблица 2) и меньшее время перфузии.

Медиана периода наблюдения составила 1,7 года (от 0,2 до 9,6 года). Три пациента (два – с папиллярной мезотелиомой и один – с солидной псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы) живы без признаков рецидива болезни. Рецидив отмечен в 6 случаях: 5 пациентов умерли; одна больная (фГЦР) жива после проведения комплексного лечения в течение 4,9 года.

В 2017 году A. Scalabre и соавт. опубликовали серию наблюдений 22 пациентов в возрасте до 18 лет, получивших лечение с HIPEC во Франции с 2001 по 2015 год [46]. В это исследование включили 9 клинических случаев, опубликованных ранее F. Bautista и соавт. Среди 22 пациентов наблюдались больные с перитонеальной мезотелиомой ($n = 7$), ДМКО ($n = 7$), фГЦР ($n = 2$), саркомой Юинга ($n = 1$), солидной псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы ($n = 1$), мелкоклеточным раком яичников гиперкальциемического типа ($n = 1$),

Таблица 2

Препараты, используемые для HIPEC в педиатрической популяции

Table 2

Chemotherapy drugs for HIPEC in pediatric population

Препарат Drug	Доза, мг/м ² Dose, mg/m ²	Время перфузии, мин Perfusion time, min	Автор Authors	Год Year
Цисплатин Cislatin	100	60	A. Hayes-Jordan	2015, 2018
	37,5–75,0	6	J. Gesche	2018
Оксалиплатин* Oxaliplatin*	460	30	F. Bautista	2014
Оксалиплатин + Иринотекан* Oxaliplatin + Irinotecan*	300 + 200	30	F. Bautista	2014
Доксорубицин** Doxorubicin**	15	60	J. Gesche	2018

Примечание: * в комбинации с лейковорином (20 мг/м^2) и 5-фторурацилом (400 мг/м^2), внутривенно, за 60 мин до HIPEC; ** в комбинации с цисплатином.
Notes: * in combination with Leucovorin (20 mg/m^2) and 5-fluorouracil (400 mg/m^2) iv 60 min. before HIPEC; ** in combination with Cisplatin.

герминогенно-клеточной опухолью яичников ($n = 1$), первичной серозной папиллярной карциномой брюшины ($n = 1$) и рабдомиосаркомой ($n = 1$); 13 (59%) пациентов получили адъювантную ПХТ и 4 (18%) – лучевую терапию на брюшную полость. Рецидивы развились у 16 (72%) больных; медиана времени до развития рецидива – 9,6 мес. (1,4–86,4 мес.); 9 (41%) пациентов умерли вследствие рецидива; медиана выживаемости – 5,3 мес. (0,1–36,1 мес.); 6 (27%) больных (4 – с мезотелиомой, один – с псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы и один – с ДМКО) живы без признаков рецидива заболевания; медиана наблюдения – 25,0 мес. (от 5,3 до 78,2 мес.). Медианы ОВ и БРВ составили 57,5 мес. (95% ДИ 38,59–76,32) и 30,9 мес. (95% ДИ 14,96–46,77) соответственно. При этом пациенты с мезотелиомой имели лучшую ОВ ($p = 0,015$) и БРВ ($p = 0,028$), чем больные с другими опухолями.

В данной серии наблюдений авторы отметили высокий уровень осложнений после HIPEC: у 14 (64%) больных наблюдались осложнения в течение 30 дней после операции; в 8 (36%) случаях развились осложнения 4-го класса по классификации NCI-CTCAE [47], потребовавшие экстренной релапаротомии (гемоперитонеум – 3; кишечные фистулы – 3; фистула мочевого пузыря – 1; желчный перитонит – 1). Большее количество осложнений авторы связывают с проведением оперативного вмешательства и HIPEC в разных центрах с использованием разных методик.

J. Gesche и соавт. представили результаты применения HIPEC у 6 пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой брюшной полости и забрюшинного пространства [48]. Все пациенты были младше 6 лет, имели стадию III или IV в соответствии с классификацией IRS. Неоадъювантную ПХТ проводили согласно протоколу CWS (4–6 курсов); у пациентов с IV IRS констатирована полная санация экстраперитонеальных метастазов перед проведением HIPEC. Одному из 6 пациентов HIPEC провели при рецидиве заболевания спустя 6 мес. после первичного лечения. Во всех случаях достигнута циторедукция CC-0; двум пациентам выполнена резекция мочевого пузыря; одному – гемиколэктомия. Авторы использовали редуцированные дозы цисплатина (37,5–75,0 мг/м²); у 4 пациентов – в комбинации с доксорубицином (15 мг/м²). У всех 6 пациентов не отмечены признаки рецидива заболевания после HIPEC; медиана наблюдения – 12 мес. (от 7 до 41 мес.).

Группа авторов из Италии опубликовала два первых случая применения HIPEC у детей с ангиосаркомой брюшной полости [49]. Период наблюдения составил 1 год. У одного пациента развился рецидив заболевания; второй больной жив без признаков

болезни. Авторы считают, что циторедуктивные операции и HIPEC надо рассматривать как метод терапии у пациентов с ангиосаркомой.

O. Zmora и соавт. провели ретроспективный анализ результатов применения HIPEC у 9 пациентов детского возраста в условиях одной клиники за период с 2012 по 2016 год [50]. Медиана возраста пациентов с такими заболеваниями, как рабдомиосаркома, мезотелиома брюшины, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, ДМКО, карцинома толстой кишки и нефробластома, составила 8 лет. Большинству пациентов процедура проведена с применением цисплатина. В одном случае авторы использовали раствор доксорубицина (20 мг/л перфузата). При раке толстой кишки использовали митомин С. У 5 пациентов развился рецидив заболевания; у 2 пациентов – интраабдоминальный рецидив.

В ретроспективном исследовании *M. Dhir* и соавт. сравнили послеоперационные осложнения и отдаленную выживаемость у пациентов молодого и более старшего возраста, перенесших циторедуктивную хирургию и HIPEC по поводу перитонеальных метастазов [51]. Авторы утверждают, что ввиду специфических особенностей первичных опухолей у детей и подростков результаты могут быть хуже по сравнению с таковыми у взрослых больных. Однако статистически достоверных различий в частоте развития послеоперационных осложнений и ОВ не обнаружено. Важно отметить, что в данном исследовании возраст молодых пациентов колебался от 17 до 40 лет.

Исследование токсичности в результате внутрибрюшинного введения цисплатина провела группа авторов во главе с *A. Hayes-Jordan* [52]. При анализе данных 23 детей и подростков послеоперационная смертность не отмечена, но у 26% пациентов наблюдали серьезные хирургические осложнения. Частота развития раневой инфекции была аналогична в исследовании среди взрослых, а у 7,4% пациентов регистрировали выраженную нефротоксичность. Известно, что основной побочный эффект цисплатина – ототоксичность. *A. Womack* не обнаружил случаев потери слуха у пациентов, перенесших процедуру HIPEC с использованием цисплатина [53].

Еще одно важное обстоятельство, требующее исследования, – сохранение репродуктивной функции у девочек. Однозначного ответа на вопрос, влияет ли HIPEC на функцию яичников, не было до 2011 года, когда *P. Ortega-Deballon* и соавт. доказали, что естественное зачатие, физиологически протекающая беременность и роды через естественные родовые пути возможны после перенесенной перитонэктомии и HIPEC [54]. Тем не менее возможность сохранения репродуктивной функции будет зависеть от гистологического типа первичной

опухоли и характера хирургического вмешательства по поводу первичного очага болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий обзор включает 11 работ, опубликованных с 2014 по 2018 год, посвященных применению циторедукции и HIPEC у детей. Наибольший опыт накоплен группой исследователей из MDACC (США) и французской группой ученых. Активно накапливают опыт применения HIPEC исследователи из Германии (*University Children's Hospital*, Тюбинген). Отдельные серии наблюдений опубликованы специалистами из Италии и Израиля.

При анализе мировых данных, посвященных лечению перитонеального карциноматоза/саркоматоза, обращает на себя внимание отсутствие единого подхода к применению HIPEC у детей. Так, группа из Франции использует комбинированные схемы препаратов и более высокие дозы при меньшем времени химиоперфузии по сравнению с авторами из США и Германии. Большинство авторов использует цисплатин в дозе 100 мг/м² (перфузия в течение 60 мин) для проведения HIPEC [38, 39, 42, 43, 50]. Немецкие исследователи применяют доксорубин из расчета 15 мг/м² [48]. Группа французских авторов опубликовала опыт применения более высоких доз препаратов: оксалиплатин – 300 мг/м² (до 460 мг/м²) и иринотекан – 200 мг/м², что демонстрирует удовлетворительную переносимость интраперитонеальной химиоперфузии у детей даже при использовании высоких доз препаратов [44, 46]. Разнятся и методологические особенности проведения процедуры – время гипертермической химиоперфузии и температура используемого раствора.

Результаты, полученные во всех исследованиях, объединяют факторы, влияющие на эффективность HIPEC, выживаемость пациентов. К таковым можно отнести наличие экстраперитонеальных метастазов, уровень PCI и объем выполненной циторедукции [32, 38, 39]. Наибольший опыт накоплен при наблюдении пациентов с ДМКО, ГКО и рабдомиосаркомой; при других нозологиях опыт применения HIPEC резко ограничен [32, 39, 44, 46, 48]. Тем не менее доступные в мировой литературе данные, хотя и немногочисленны, демонстрируют многообещающие результаты и подтверждают необходимость дальнейшего изучения и внедрения циторедукции и HIPEC в лечение пациентов детского возраста.

В последующих работах будут описаны технические особенности перитонэктомии и гипертермической химиоперфузии, которые можно считать актуальными и для пациентов детского возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Akhaladze D.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Rabaev G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

- Thomassen I., van Gestel Y.R., Lemmens V.E. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin. *Dis Colon Rectum* 2013; 56 (12): 1373–80. DOI: [org/10.1097/DCR.0b013e3182a62d9d](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182a62d9d)
- Meigs J.V. Tumors of the female pelvic organs. New York: Macmillan; 1934.
- Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29–42.
- Gilly F.N., Beaujard A., Glehen O., Caillet J.L., Francois Y., Sadeghi-Looyeh B., et al. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: phase I–II study. *Anticancer Res* 1999; 19: 2317–21.
- Glehen O., Cotte E., Kusamura S., Deraco M., Baratti D., Passot G., et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol* 2008; 98: 242–6. DOI: [10.1002/jso.21061](https://doi.org/10.1002/jso.21061)
- Elias D., Antoun S., Goharin A., Otman A.E., Puizillout J.M., Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig* 2000; 1: 431–9.
- Ceelen W., Flessner M. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 2010 (7): 108–15. DOI: [org/10.1038/nrclinonc.2009.217](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.217)
- Brucher B.L., Piso P., Verwaal V., Esquivel J., Derraco M., Yonemura Y. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC—overview and basics. *Cancer Investig* 2012; 30: 209–24. DOI: [10.3109/07357907.2012.654871](https://doi.org/10.3109/07357907.2012.654871)
- Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O., Sreenivasa G., Kerner T., Felix R., et al. The cellular and molecular basis of

- hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43: 33–56.
10. Coccolini F., Gheza F., Lotti M., Virzi S., Iusco D., Ghermandi C., et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (41): 6979–94. DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.6979
 11. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., Beaudard A.C., Freyer G., Guertsch P., et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemotherapy in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: A phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 799–806. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.139
 12. Lambert L.A. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin* 2015 Jul-Aug; 65 (4): 284–98. DOI: 10.3322/caac.21277
 13. De Bree E., Romanos J., Michalakis J. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Research* 2003; 23 (3): 3019–27.
 14. Verwaal V.J., Van Ruth S., De Bree E., van Sloothen G.W., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
 15. Yan T.D., Welch L., Black D., Sugarbaker P.H. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18 (5): 827–34. DOI: 10.1093/annonc/mdl428
 16. Glehen O., Passot G., Cotte E., Bakrin N. Peritoneal surface diseases. *Hepato-Gastro and Oncologie Digestive* 2014; 21 (8): 630–41. DOI: 10.1684/hpg.2014.1062
 17. Sommariva A., Pilati P., Rossi C.R. Cyto-reductive Surgery combined with Hyperthermic Intra- peritoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: current treatment and results. *Cancer Treat Rev* 2012; 38 (4): 258–68. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.07.001
 18. Yan T.D., Deraco M., Baratti D., Kusamura S., Elias D., Glehen O., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi- institutional experience. *J Clin Oncol* 2009; 27 (36): 6237–42. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9640
 19. Helm J.H., Miura J.T., Glenn J.A., Marcus R.K., Larrieux G., Jayakrishnan T.T., et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *Annals of Surgical Oncology* 2015; 22 (5): 1686–93. DOI: 10.1245/s10434-014-3978-x
 20. Sommariva A., Pilati P., Rossi C.R. Cyto-reductive Surgery combined with Hyperthermic Intra- peritoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: current treatment and results. *Cancer Treat Rev* 2012; 38 (4): 258–68. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.07.001
 21. McBride K., McFadden D., Osler T. Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Surgical Research* 2013; 183 (1): 246–52. DOI: 10.1016/j.jss.2012.12.040
 22. Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H., Levine E.A., Glehen O., Gilly F.N., et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30 (20): 2449–56. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7166
 23. Bryan M.L., Fitzgerald N.C., Levine E.A., Shen P., Stewart J.H., Votanopoulos K.I. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in sarcomatosis from gastrointestinal stromal tumor. *Am Surg* 2014; 80 (9): 890–5.
 24. Al-Badawi I.A., Abu-Zaid A., Azzam A., Al-Omar O., AlHusaini H., Amin T. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of recurrent/relapsed ovarian granulosa cell tumor: a single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40 (9): 2066–75. DOI: 10.1111/jog.12460
 25. Salti G., Ailabouni L., Undevia S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (5): 1410–5. DOI: 10.1245/s10434-012-2240-7
 26. Van Oudheusden T.R., Lemmens V.E., Braam H.J. Peritoneal metastases from small bowel cancer: results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in The Netherlands. *Surgery* 2015; 157 (6): 1023–7. DOI: 10.1016/j.surg.2015.01.021
 27. Goéré D., Passot G., Gelli M., Levine E.A., Bartlett D.L., Sugarbaker P.H., et al. On behalf the PSOGI; BIG-RENAPE Working Groups. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis issue of the peritoneal surface oncology group international (PSOGI). *Int J Hyperth* 2017; 8: 1–35. DOI: org/10.1080/02656736.2017.1301576
 28. Honore C., Goere D., Dartgues P., Burtin P., Dumont F., Elias D. Peritoneal Carcinomatosis from Solid Pseudopapillary Neoplasm (Frantz's Tumour) of the Pancreas Treated with HIPEC. *Anticancer Research* 2012; 32 (3): 1069–7.
 29. Cytoreductive Surgery (CRS) With/Without HIPEC in Gastric Cancer With Peritoneal Carcinomatosis (GASTRIPEC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02158988>
 30. Adjuvant Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Versus no HIPEC in Locally Advanced Colorectal Cancer (APEC Study). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02965248>
 31. Huh W.W., Fitzgerald N.E., Mahajan A., Hayes-Jordan A. Peritoneal sarcomatosis in pediatric malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (1): 12–7. DOI: 10.1002/pbc.24293
 32. Hayes-Jordan A., Green H., Lin H., Owusu-Agyemang P., Mejia R., Okhuyesen-Cawley R., et al. Cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for children, adolescents, and young adults: the first 50 cases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (5): 1726–32. DOI: 10.1245/s10434-014-4289-y
 33. Smith A.W., Seibel N.L., Lewis D.R.,

- Albritton K.H., Blair D.F., Blanke C.D., et al. Next steps for adolescent and young adult oncology workshop: An update on progress and recommendations for the future. *Cancer* 2016; 122 (7): 988–99. DOI: 10.1002/cncr.29870
34. Barr R.D., Ferrari A., Ries L., Whelan J., Bleyer W.A. Cancer in adolescents and young adults: A narrative review of the current status and a view of the future. *JAMA Pediatrics* 2016; 170 (5): 495–501. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4689
 35. Howell S.B., Pfeifle C.E., Olshen R.A. Intraperitoneal chemotherapy with melphalan. *Ann Intern Med* 1984; 101 (1): 14–8.
 36. Hayes-Jordan A., Anderson P., Curley S., Herzog C., Lally K.P., Green H.L., et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for desmoplastic small round cell tumor. *Journal of Pediatric Surgery* 2007; 42 (8). DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.05.047
 37. Reingruber B., Boettcher M.I., Klein P., Hohenberger W., Peltz J.O.W. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion is an option for treatment of peritoneal carcinomatosis in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2007; 42 (9). DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.06.009
 38. Hayes-Jordan A., Green H.L., Lin H., Owusu-Agyemang P., Fitzgerald N., Arunkumar R., et al. Complete Cytoreduction and HIPEC Improves Survival in Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Annals of Surgical Oncology* 2014; 21 (1): 220–4. DOI: 10.1245/s10434-013-3269-y
 39. Hayes-Jordan A., Lopez C., Green H.L. Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Pediatric Ovarian Tumors: A Novel Treatment Approach *Pediatr Surg Int.* 2016 January ; 32(1): 71–73. DOI: 10.1007/s00383-015-3814-9
 40. Schultz K.A.P., Sencer S.F., Messinger Y., Neglia J.P., Steiner M.E. Pediatric ovarian tumors: A review of 67 cases. *Pediatric Blood & Cancer* 2005; 44 (2): 167–73. DOI: 10.1002/pbc.20233
 41. Hayes-Jordan A.A., Coakley B.A., Green H.L., Xiao L., Fournier K.F., Herzog C.E. et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumor Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Results of a Phase 2 Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2018; 25 (4): 872–7. DOI: 10.1245/s10434-018-6333-9
 42. Subbiah V., Lamhamedi-Cherradi S.-E., Cuglievan, B., Menegaz B.A., Camacho P., Huh W., et al. Multimodality Treatment of Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Chemotherapy and Complete Cytoreductive Surgery Improve Patient Survival. *Clinical Cancer Research* 2018. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-0202
 43. Honoré C., Atallah V., Mir O., Orbach D., Ferron G., LePéchoux C., et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: Is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? *PLoS ONE* 2017; 12 (2): e0171639. DOI: 10.1371/journal.pone.0171639
 44. Bautista F., Elias D., Pasqualini C. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis in pediatric solid malignancies: a single institution experience. *Journal of Pediatric Surgery* 2014; 49 (8): 1276–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.054.
 45. Rodríguez Silva C., Moreno Ruiz F.J., Bellido Estévez I., Carrasco Campos J., Titos García A., Ruiz López M., et al. Are there intra-operative hemodynamic differences between the Coliseum and closed HIPEC techniques in the treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2017; 15 (1): 51.2017 Feb 21. DOI: 10.1186/s12957-017-1119-2
 46. Scalabre A., Philippe-Chomette P., Passot G., Orbach D., Elias D., Corradini N., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal perfusion with chemotherapy in children with peritoneal tumor spread: A French nationwide study over 14 years. *Pediatric Blood & Cancer* 2018; 65 (4): e26934. DOI: 10.1002/pbc.26934
 47. Dueck A.C., Mendoza T.R., Mitchell S.A., Reeve B.B., Castro K.M., Rogak L.J., et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015; 1 (8): 1051–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2639
 48. Gesche J., Beckert S., Neunhoeffler F., Kachanov D., Königsrainer A., Seitz G., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A safe treatment option for intraperitoneal rhabdomyosarcoma in children below 5 years of age. *Pediatric Blood & Cancer* 2018; e27517. DOI: 10.1002/pbc.27517
 49. Winer L., Macedo F.I., Alfawaz A., Sommariva A., Cecchetto G., Podda A., et al. Novel Therapy for Pediatric Angiosarcoma With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy *J Pediatr Hematol Oncol* 2018 Nov; 40 (8): e505–e510. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001231
 50. Zmora O., Hayes-Jordan A., Nissan A., Kventsel I., Newmann Y., Itskovsky K., et al. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for disseminated intra-abdominal malignancies in children – a single-institution experience. *Journal of Pediatric Surgery* 2018; 53 (7): 1381–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.09.014
 51. Dhir M., Ramalingam L., Shuai Y., Pakrafter S., Jones H.L., Hogg M.E. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Adolescent and Young Adults with Peritoneal Metastases. *Ann of Surgical Oncology* 2016; 1–9. DOI: 10.1245/s10434-016-5689-y
 52. Hayes-Jordan A., Green H., Ludwig J., Anderson P. Toxicity of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in pediatric patients with sarcomatosis/carcinomatosis: early experience and phase 1 results. *Pediatric Blood Cancer* 2012; 59 (2): 395–7. DOI: 10.1002/pbc.24160
 53. Womack A.M., Hayes-Jordan A., Pratihari R., Barringer D.A., Hall J.H.Jr., Gidley P.W., et al. Evaluation of ototoxicity in patients treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with cisplatin and sodium thiosulfate. *Ear Hear* 2014; 35 (6): e243–7. DOI: 10.1097/AUD.000000000000070
 54. Ortega-Deballon P., Glehen O., Levine E., Piso P., Sugarbaker P.H., Hayes-Jordan A., et al. Childbearing after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: results from an international survey. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (8): 2297–301. DOI: 10.1245/s10434-011-1595-5