

Eficacia y seguridad de
la Cirugía Citorreductora
Radical con Quimioterapia
Hipertérmica
Intraperitoneal
(CRS+HIPEC)
en el tratamiento de la
Carcinomatosis Peritoneal

Effectiveness and safety
of Radical Cytoreductive
Surgery with Intraperitoneal
Hyperthermic Chemotherapy
(CRS+HIPEC) in the treatment
of Peritoneal Carcinomatosis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Eficacia y seguridad de
la Cirugía Citorreductora
Radical con Quimioterapia
Hipertérmica
Intraperitoneal
(CRS+HIPEC)
en el tratamiento de la
Carcinomatosis Peritoneal

Effectiveness and safety
of Radical Cytoreductive
Surgery with Intraperitoneal
Hyperthermic Chemotherapy
(CRS+HIPEC) in the treatment
of Peritoneal Carcinomatosis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Eficacia y seguridad de la Cirugía Citorreductora Radical con Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal (CRS+HIPEC) en la Carcinomatosis Peritoneal. C Bouza, JP Chalco. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.2017.

1 archivo pdf.- (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO:

Depósito Legal:

Palabras clave: Carcinomatosis peritoneal; Cirugía Citorreductora Radical, Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal Evaluación Tecnologías Sanitarias.

Keywords: Peritoneal carcinomatosis; Radical Cytoreductive Surgery, Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy; Health Technology Assessment.

Autores:

Bouza, C.

Chalco, J. P.

Información editorial:

Fecha de edición: Noviembre 2017

NIPO ISCIII: epub: 062170305

pdf: 062170292

NIPO MSSSI: epub: 680170854

pdf: 680170849

Edita: Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Economía, Industria y Competitividad

Contacto: cbouza@isciii.es

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Servicio Nacional de Salud.

Para citar este informe:

BOUZA C, CHALCO JP.

“Eficacia y seguridad de la Cirugía Citorreductora Radical con Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal (CRS+HIPEC) en la Carcinomatosis Peritoneal”. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. Madrid. 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia. El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

Revisión Interna:

Este documento ha sido sometido a un proceso de revisión interna por el Dr. Jesús González Enríquez.

Agradecimientos:

A Virginia Jiménez, Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud. ISCIII, por su inestimable ayuda.

Declaración de conflicto de interés:

No ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Eficacia y seguridad de la Cirugía Citorreductora Radical con Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal (CRS+HIPEC) en el tratamiento de la Carcinomatosis Peritoneal

Effectiveness and safety
of Radical Cytoreductive
Surgery with Intraperitoneal
Hyperthermic Chemotherapy
(CRS+HIPEC) in the treatment
of Peritoneal Carcinomatosis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



GOBIERNO
DE ESPAÑA MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías y Productos de Sanidad, Normas, etc. (RES)



AETSA Agencia de Evaluación
T/S de Tecnologías Sanitarias

Índice

LISTADO DE ABREVIATURAS, SIGLAS y ACRÓNIMOS	9
RESUMEN	11
SUMMARY	15
I. JUSTIFICACIÓN	19
II. INTRODUCCIÓN	21
1. Carcinomatosis peritoneal (CP)	21
2. Procedimiento. Citorreducción quirúrgica radical combinada con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal	23
a) Cirugía Citorreductora (CRS)	23
b) Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)	25
3. Población susceptible potencial	28
4. Grado de implementación	29
III. OBJETIVOS	31
IV. METODOLOGÍA	33
V. RESULTADOS	37
1. CP secundaria a Cáncer Colorrectal	38
2. CP secundaria a Cáncer Gástrico	71
3. CP secundaria a Cáncer de Ovario	91
4. CP por Mesotelioma Peritoneal Maligno (MPM)	123
5. CP por Pseudomixoma Peritoneal (PMP)	131
6. CP por Sarcomatosis Peritoneal	141
7. Recurrencia	145
8. Calidad de vida	146
9. Seguridad	151
a) Morbilidad. Mortalidad	151
b) Riesgos profesionales	162
10. Factores asociados a la eficacia y seguridad	163
a) Estructura organizativa. Curva de aprendizaje	163
b) Criterios de selección de los pacientes	171
11. Análisis Económicos. Costes, Coste-efectividad	175
12. Aspectos Éticos	183
VI. DISCUSIÓN	185

VII. CONCLUSIONES	189
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	193
IX. ANEXOS	203
Anexo A. Estrategia de búsqueda	203
Anexo B. Referencias de estudios incluidos en las RS seleccionadas	214
Anexo C. Investigación en curso	259
Anexo D. Índice de Figuras	275
Anexo E. Índice de Tablas	275

Listado de abreviaturas, siglas y acrónimos

AMSTAR: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
Ca: Cáncer
CaCR: Cáncer colorrectal
CC: Citorreducción
CCS: Completeness of Cytoreduction Score
CEO: Cáncer epitelial de ovario
CG: Cáncer gástrico
CP: Carcinomatosis peritoneal
CRD: Center for Reviews and Dissemination
CRS: Cirugía Citorreductora Radical
EA: Evento adverso
ECA: Ensayo clínico aleatorizado
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EP: Enfermedad persistente
EPIC: Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy
FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG: Gynecologic Oncology Group
GRD: Grupos relacionados por el diagnóstico
HIPEC: Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica
HR: Hazard Ratio
HRQOL: Health-related quality of life
IC: Intervalo de Confianza
ITT: Intención de tratar
MA: Meta-análisis
MPM: Mesotelioma Peritoneal Maligno
NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
OR: Odds Ratio
PCI: Peritoneal Cancer Index
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
PMP: Pseudomixoma Peritoneal
PS: Performance Status
PSS: Prior Surgical Score
QALY: Quality adjusted life year
QoL: Quality of Life
QR: Quimiorresistente

QT: Quimioterapia
QTIP: Quimioterapia Intraperitoneal
QTS: Quimioterapia Sistémica
RIQ: Rango intercuartílico
RNM: Resonancia Nuclear Magnética
RR: Riesgo Relativo
RS: Revisión Sistemática
SG: Supervivencia global
SLE: Supervivencia libre de enfermedad
SLP: Supervivencia libre de progresión
TAC: Tomografía Axial Computarizada
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Resumen

Introducción

La Carcinomatosis Peritoneal (CP) supone la diseminación, localizada o masiva, en la serosa peritoneal y estructuras adyacentes intra-abdominales, de neoplasias gastrointestinales, ginecológicas y primarias peritoneales. Los pacientes con CP tienen un pésimo pronóstico clínico y limitadas opciones terapéuticas. Se trata además de pacientes altamente complejos con una notable variabilidad de orígenes tumorales, diferencias histopatológicas y extensión de la enfermedad.

El reconocimiento en las pasadas décadas de la CP como enfermedad tumoral loco-regional y la identificación de los mecanismos fisiopatológicos y del comportamiento de la extensión tumoral al peritoneo, han modificado el enfoque de su manejo con el desarrollo de técnicas de intensificación terapéutica regional entre las que destaca la Cirugía Citorreductora Radical (CRS) asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). El efecto sinérgico de CRS para eliminar el tumor macroscópico y de HIPEC para erradicar la enfermedad residual microscópica supone una importante ventaja del procedimiento. Sin embargo, se trata de un tratamiento complejo, con elevada tasa de morbi-mortalidad, no exento de controversia en el que no se ha alcanzado un consenso acerca de su eficacia y seguridad para considerarlo tratamiento estándar de la CP.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de CRS+HIPEC en el tratamiento de la CP de origen gastrointestinal, ginecológico y primitivo peritoneal.

Métodos

Revisión y análisis cualitativo de la evidencia científica disponible mediante una meta-revisión de la literatura. Para ello, con el objetivo de proporcionar el mejor grado de evidencia, se ha focalizado la identificación de estudios en Revisiones Sistemáticas con o sin Meta-análisis, En-

sayos Clínicos Aleatorizados, Guías de Práctica Clínica, Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y estudios de costes o de coste-efectividad. Por otra parte, en áreas en las que no se identifican estudios con los diseños seleccionados se ha evaluado cualquier estudio primario específico. Además del diseño, para ser incluidos los estudios tenían que cumplir los siguientes criterios: (a) población: adultos con CP; (b) intervención: CRS+HIPEC con sin otras formas de quimioterapia intraperitoneal; (c) comparador: cualquiera, no siendo necesaria su presencia; d) resultados: incluir la descripción de resultados respecto a alguna de las siguientes variables: supervivencia, morbilidad, mortalidad, calidad de vida, aspectos económicos o bien estructurales y organizativos. No se establecen restricciones por idioma. La identificación de estudios se ha realizado mediante una búsqueda de la literatura hasta el 26/10/2016 y actualizada al 16/12/2106, en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline (PubMed), Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library), Cochrane Central Database of Controlled Trials-Central, Web of Science (WOS), Scopus, Tripdatabase, DARE, HTA y NHSEED (Centre for Reviews and Dissemination). Asimismo, se han realizado búsquedas en el registro de estudios clínicos (clinicaltrials.gov) y en las páginas web de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Organismos nacionales e internacionales y Sociedades Científicas oncológicas y quirúrgicas. Además se ha realizado una búsqueda manual a partir de las referencias de los estudios seleccionados.

Los datos de los estudios incluidos se han extraído en forma de Tablas en las que se recogen de la manera más rigurosa posible las variables relacionadas con los objetivos generales y específicos del informe. Para evaluar el grado de evidencia se ha empleado el sistema SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas se ha empleado la herramienta AMSTAR en su versión online. Cuando ha sido posible se ha realizado una evaluación específica para cada una de las neoplasias con mayor riesgo de CP: carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de ovario, mesotelioma peritoneal maligno, pseudomixoma peritoneal y sarcomatosis peritoneal.

Resultados

Tras la eliminación de duplicados y depuración de los artículos identificados en la búsqueda bibliográfica, finalmente se han incluido 86 publicaciones de las que 5 son Ensayos Clínicos Aleatorizados, 36 son Revisiones Sistemáticas, con o sin Meta-análisis, y 5 aportan datos económicos. Las publicaciones

restantes corresponden a guías de práctica clínica (20) y a diferentes diseños (20) en áreas no cubiertas por los tipos de estudio previos.

El número de publicaciones sobre CRS+HIPEC en CP es ciertamente importante, sin embargo, el nivel de evidencia científica es, en conjunto, limitado. Las revisiones sistemáticas contienen fundamentalmente estudios no analíticos en forma de series de casos, en general retrospectivas, cohortes, estudios no controlados y diseños caso-control lo que supone un nivel de evidencia SIGN 2-/3. Además, la propia metodología de la mayoría de las RS es sólo de moderada calidad como demuestran las puntuaciones obtenidas en el sistema AMSTAR. También los escasos ensayos aleatorizados existentes presentan problemas de calidad especialmente relativos a la metodología y a la descripción selectiva de resultados. Igualmente, muchas de las recomendaciones formuladas en las guías clínicas se basan en evidencia de baja calidad, derivada de estudios no aleatorizados y opinión de expertos. Incluso, un número considerable de ellas carece de evidencia que las sustente.

Existe además una marcada heterogeneidad de las prácticas institucionales, de los protocolos de HIPEC, de los criterios de selección de los pacientes y del momento evolutivo en que se realiza la intervención. La falta de estandarización junto a las deficiencias metodológicas y escasa calidad de la literatura, aumentan el riesgo de sobrestimación de los efectos beneficiosos del procedimiento y dificultan enormemente el análisis de los resultados clínicos y la valoración precisa de su eficacia y seguridad.

La eficacia del procedimiento varía según la etiología de la CP y los resultados no son uniformes. Así, en pacientes con CP de origen colorrectal aunque puede ser útil en pacientes seleccionados, la indicación de CRS+HIPEC no puede considerarse definitivamente establecida. Lo mismo sucede en el caso de la CP secundaria a cáncer gástrico y ovario donde no debe recomendarse salvo en el seno de estudios clínicos. En el caso de Mesotelioma, aunque con base en datos procedentes de estudios con bajo nivel de evidencia, la literatura señala que la terapia combinada mejora la supervivencia si se compara con series históricas de pacientes mientras la morbilidad y mortalidad parecen aceptables y similares a otros procedimientos. Igualmente, en el caso del Pseudomixoma la evidencia disponible sugiere que el tratamiento combinado CRS+HIPEC es beneficioso en pacientes seleccionados con histología de bajo grado y susceptibles de citorreducción completa. No existe suficiente evidencia para sustentar su empleo en el tratamiento de la Sarcomatosis peritoneal y no se recomienda salvo en pacientes seleccionados con una baja carga de enfermedad tras la citorreducción completa y como parte de un protocolo experimental.

Respecto al impacto sobre la calidad de vida, los resultados de dos revisiones sistemáticas de estudios observacionales señalan que si bien em-

peora tras el procedimiento, a medio-largo plazo, en pacientes seleccionados, se mantiene e incluso mejora.

Por otro lado, no hay resultados concluyentes sobre la relación coste-efectividad del procedimiento pues los escasos estudios existentes presentan resultados divergentes.

La CRS+HIPEC es un procedimiento oncológico complejo en el que parece razonable asumir que una mayor experiencia y especialización pueden llevar a mejores resultados. Sin embargo, existen resultados dispares y no se ha evaluado de manera estructurada y con un adecuado nivel de evidencia el efecto del volumen y la especialización en los resultados clínicos. Tampoco pueden establecerse conclusiones definitivas sobre la existencia de una curva de aprendizaje, sus características y efectos sobre los resultados.

Se identifican áreas de optimización específicas que incluyen la selección de los pacientes, la asistencia perioperatoria, el régimen de la HIPEC (fármaco, dosis, ruta, momento, duración), la descripción de efectos adversos, la identificación de factores que permitan reducir la morbilidad y mortalidad del procedimiento, la evaluación objetiva de resultados, la estandarización de procesos en las diversas fases del procedimiento, la evaluación de la relación coste-efectividad y de la relación volumen-resultados así como el impacto y requerimientos organizativos de procedimiento.

Conclusiones

La evidencia que sustenta la eficacia del tratamiento de la CP con CRS+HIPEC es limitada aunque los datos disponibles sugieren que puede ser una opción terapéutica en determinados pacientes con escasa extensión de la enfermedad peritoneal y en los que sea posible lograr la citorreducción completa. Además, se acompaña de una sustancial morbilidad y mortalidad, por lo que sólo debe realizarse en pacientes seleccionados. La ausencia de evidencia de alto nivel determina su recomendación bajo un régimen clínico especial de monitorización, auditoría e investigación. Se identifican numerosas áreas de optimización y la necesidad de estudios de alta calidad metodológica, preferentemente aleatorizados, que permitan delinear de manera precisa el papel de esta estrategia terapéutica en pacientes con CP.

Summary

Background

Peritoneal Carcinomatosis (PC) refers to the extensive dissemination of abdominopelvic malignancies such as colorectal cancer, gastric cancer, ovarian cancer, malignant peritoneal mesothelioma, pseudomixoma peritonei and sarcomatosis, on the inside surface of the abdomen. It is traditionally considered a terminal condition with limited therapeutic options. The recognition in the past decades of the PC as a locoregional disease and the identification of the physiopathological mechanisms and the behavior of the tumor extension to the peritoneum, have modified the approach of its management with the development of new therapeutic opportunities among which highlights the Cytoreductive surgery (CRS) associated to intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). The synergistic effect of CRS to eliminate macroscopic tumor and HIPEC to eliminate microscopic residual disease is an important advantage of the procedure. However, controversy exists regarding the occurrence of severe adverse effects and there are concerns about its effectiveness and safety.

Objective

To evaluate the effectiveness and safety of CRS+HIPEC in the treatment of adult patients with peritoneal carcinomatosis.

Methods

Systematic review and qualitative analysis of the scientific evidence available through a meta-review of the literature. A search until 16 December 2016 was conducted in the following electronic databases: Medline (PubMed), Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library), Cochrane Central Database of Controlled Trials-Central, Web of Science (WOS), Scopus, DARE, HTA and NHSEED (Centre for Reviews and Dissemination) and Tripdatabase. In every case Mesh terms were used with specific filters to identify systematic reviews, with or without meta-analysis, randomized con-

trolled trials, clinical guidelines and health technology assessment reports. Studies analyzing the cost-effectiveness of the procedure were also selected. We included any study, with the predefined designs, that met the following predetermined criteria: (a) population: studies conducted on adults with PC; (b) intervention: CRS+HIPEC; (c) comparator: any; d) results: including the description of clinical outcomes with respect to at least one of the following primary variables: survival, morbidity, mortality, quality of life and economic aspects. Searches were also made in the web pages of Health Technology Assessment Agencies, National and International Institutions and oncological and surgical Scientific Societies. Similarly, reference lists were checked for additional studies. There were no language restrictions. In addition, no restrictions regarding the length of follow up were established.

Data from selected studies were extracted using a standard form that collects the variables of interest. To assess the level of evidence provided by the literature, and hence the validity and rigour of the results, we have followed the guidelines of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). To assess the methodological quality of the included systematic reviews we have used the AMSTAR tool (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)

Results

After excluding references without an abstract, redundancies arising from the use of several databases and studies unrelated with the predefined objectives, 86 publications met the inclusion criteria. From them, 5 are randomized clinical trials, 36 are systematic reviews, with or without meta-analysis and five studies provide economic data. The remaining publications are clinical practice guidelines (n=20) and different designs in those areas in which there were no RCTs or SR (n=20).

The present study found that although the number of publications about CRS+HIPEC in patients with PC is certainly extensive, the level of scientific evidence is, as a whole, limited. The systematic reviews contain mainly observational studies, in general retrospective case-series or cohorts, uncontrolled studies and case-control designs. Furthermore, a notable percentage of the systematic reviews are of limited quality as evidenced by a low or moderate AMSTAR score. Also the few existing randomized trials suffer quality problems with a flawed methodology and selective description of results. Similarly, many of the recommendations found in clinical guidelines are based on evidence of low quality, derived from observational studies and experts opinion. Even, in a considerable number of items there is no evidence that supports them.

There is also a marked heterogeneity as regards the institutional practices, the HIPEC procedures, the selection criteria used, and the moment in

the evolution of the disease in which the treatment is performed. The lack of standardization together with methodological deficiencies and the poor quality of the literature, greatly hinder the analysis of clinical outcomes and the accurate assessment of the efficacy and safety of the technique. Additionally, these factors increase the risk of overestimation of the beneficial effects of the procedure.

The effectiveness of the procedure varies according to the etiology of the PC and the results are not uniform. Thus, in patients with PC of colorectal origin, the indication of CRS+HIPEC can not be considered as definitely established. The same is true in the case of the PC secondary to gastric and ovary neoplasms where it cannot be recommended except in the framework of clinical research. In the case of mesothelioma although based on data from studies with low level of evidence, the available data indicate that the procedure improves survival, when compared with historical series of patients, while morbidity and mortality appear to be acceptable and similar to other procedures. Likewise, in the case of pseudomyxoma available evidence suggests that CRS+HIPEC is beneficial in selected patients with low-grade histology. However, there is no sufficient evidence to support its use in the treatment of the peritoneal sarcomatosis.

At large, the major prognostic factors predicting a good oncological outcome are a low peritoneal tumour burden as measured by the PCI and the possibility to achieve a macroscopic complete cytoreduction. Other factors such as a favorable tumor histology are also important.

As regards quality of life, in selected patients CRS+HIPEC can confer small to medium benefits in the medium-long term although these results should be interpreted with caution due to the small number of studies and the absence of high level evidence.

Evidence is conflicting and inconclusive in several areas that should be optimized including the selection of patients, the HIPEC method (drug, dose, route, time, duration), the description of adverse events as well as the factors related to the procedure's morbidity and mortality, the assessment of objective results, the standardization of the practices in the different phases of the procedure, the assessment of the volume-outcomes relationship as well as the economical and organizational impact of the procedure.

Conclusions

The evidence that supports the effectiveness of CRS+HIPEC for the treatment of patients with PC is limited and subject to bias. Still, the available data suggest that it may be a therapeutic option in highly selected patients

with low disease extension and complete cytoreduction. In addition, the procedure associates with substantial morbidity and mortality. In absence of high level evidence it should be carry out within a clinical schedule of monitoring, audit and research. Some areas of optimization have been identified as well as the need for high quality studies, preferably randomized, to ascertain the precise role of this therapeutic approach in patients with PC.

I. Justificación

El presente informe surge de la necesidad de evidencia que ayude a la toma de decisiones clínicas respecto a la utilización de la Cirugía Citorreductora Radical con Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (CRS+HIPEC, del inglés *Cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) en el tratamiento de la Carcinomatosis Peritoneal (CP).

El informe ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCI) a petición de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia a través de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y prestaciones del SNS (RedETS).

Su objetivo es evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de la CRS+HIPEC para el tratamiento de la CP.

II. Introducción

1. Carcinomatosis peritoneal (CP)

La CP supone la diseminación tumoral, localizada o masiva, en la serosa peritoneal y estructuras adyacentes intra-abdominales de neoplasias gastrointestinales, ginecológicas y primarias peritoneales. Entre dichas neoplasias destacan el carcinoma colorrectal, el carcinoma gástrico, el carcinoma epitelial de ovario, el mesotelioma peritoneal maligno, el pseudomixoma peritoneal maligno y la sarcomatosis peritoneal. El término CP fue empleado por vez primera en 1931 para describir la diseminación regional en una paciente con cáncer de ovario [Gómez Portilla 2005] y desde entonces su presencia se ha asociado con progresión de la enfermedad y mal pronóstico [Coccolini 2016].

La incidencia real de la CP no está claramente establecida pues su manifestación es muy variable y plantea notables dificultades diagnósticas en las fases más precoces [Yan 2008, Klaver 2012, Pasqual 2014]. Por otro lado, es dependiente del tumor primario tanto de su frecuencia como de su tendencia a la diseminación peritoneal. Así, la CP está presente en el momento del diagnóstico en un 70-75% de los casos de cáncer de ovario y es, también, la forma más frecuente de evolución y recurrencia en pacientes con neoplasias digestivas. Un 15-20% de los pacientes con cáncer colorrectal y casi un 40% de los pacientes con cáncer gástrico en estadio II-III presentan CP en la exploración quirúrgica. En el 10%-35% de los pacientes con cáncer colorrectal recurrente y hasta en el 50% de aquellos con cáncer gástrico recurrente, la recurrencia tumoral está limitada a la cavidad peritoneal [Piso 2011]. Por el contrario, la CP tiene una baja incidencia en el caso de las relativamente infrecuentes neoplasias peritoneales primarias y en los casos secundarios a tumores menos frecuentes como el sarcoma retroperitoneal [Feingold 2016].

La manifestación clínica de la CP es, asimismo, muy diversa con síntomas inespecíficos e incluso inicialmente puede ser asintomática. Sin embargo, su curso es muy desfavorable y la mayoría de los pacientes evolucionan a la obstrucción intestinal, la formación de ascitis y la caquexia tumoral. En numerosos casos, los pacientes fallecen de las complicaciones de la CP.

La evolución natural y la respuesta al tratamiento sistémico son peores en la CP que en otro tipo de metástasis tumorales. De hecho, esta entidad clínica se ha considerado clásicamente un estado de afectación sistémica tumoral y, por tanto, una condición terminal donde las medidas terapéuticas habituales, tratamiento de soporte y quimioterapia sistémica con o sin cirugía paliativa, consiguen tasas de supervivencia limitadas que son dependientes del origen y la extensión de la CP. De manera genérica, los resultados del

estudio multicéntrico EVOCAPE 1 que siguió de forma prospectiva la evolución de 370 pacientes con CP secundaria a distintos tumores primarios, describen una media y una mediana de supervivencia global (SG) desde el diagnóstico, de 6 y 3.1 meses respectivamente [Sadeghi 2000].

El diagnóstico de la CP es complejo debido a lo silente de su curso clínico hasta etapas avanzadas y a la limitada sensibilidad de las técnicas de imagen y biológicas [Kho 2009, Rviard 2014]. Así, la sensibilidad de la TAC en el diagnóstico de la CP oscila entre el 60%-90% y depende de la calidad de la TAC, del tamaño tumoral, de las regiones examinadas y de la experiencia en la interpretación de las imágenes. Además, la mejor sensibilidad se logra cuando las lesiones ya son claramente evidentes y, por tanto, en fases avanzadas de la enfermedad cuando las posibilidades terapéuticas son escasas. Similares problemas afectan a otras técnicas de imagen como la RNM o la PET. Estas limitaciones han favorecido el empleo de la laparoscopia como método diagnóstico en un alto porcentaje de casos suplementando la información obtenida por las técnicas de imagen [Yan 2008]. Sin embargo, la laparoscopia es un procedimiento invasivo y con potenciales efectos adversos sobre el proceso de diseminación peritoneal. Estos problemas hacen que en muchos pacientes la extensión exacta de la diseminación peritoneal sólo pueda establecerse mediante una laparotomía [Piso 2016].

Aunque clásicamente la CP se ha supuesto la consecuencia de la diseminación sistémica tumoral a través de la circulación sanguínea, en la actualidad se considera un proceso loco-regional donde la diseminación peritoneal parece ser una importante vía de extensión del tumor primario que se ve favorecida, además, por la propia estructura del peritoneo. Diversos factores pueden facilitar el desprendimiento de células tumorales de la serosa del tumor primario y, así éste puede ser espontáneo o secundario a la perforación tumoral o a su manipulación quirúrgica. Pero, una vez producido el desprendimiento celular y su diseminación peritoneal, la interacción entre las células tumorales y el sistema inmunológico del huésped con la participación, entre otros, de diferentes moléculas de adhesión celular y factores de crecimiento, favorece su rápida implantación en la matriz intercelular de la serosa peritoneal y un crecimiento celular exponencial en lo que se conoce como la cascada metastásica peritoneal [van der Wal 2007, Jayne 2007, Lemoine 2016]. De esta manera, el número de células tumorales necesarias para desarrollar una implantación peritoneal es muy inferior al necesario para producir otro tipo de metástasis. Además, en las etapas iniciales del desarrollo tumoral no hay neoformación vascular lo que impide la llegada de los fármacos citotóxicos que se administran por vía sistémica y la unión celular tumoral a la matriz tisular intercelular es tan intensa que no se puede eliminar con los lavados de arrastre utilizados en la cirugía [Barrios 2009].

El reconocimiento de la CP como enfermedad tumoral loco-regional y la identificación de los mecanismos fisiopatológicos y del comportamiento de la extensión tumoral al peritoneo, han modificado el enfoque de su manejo con el desarrollo de técnicas de intensificación terapéutica regional entre las que destaca la Cirugía Citorreductora Radical (CRS) asociada a Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC).

2. Procedimiento

La cirugía citorreductora radical con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (CRS+HIPEC) constituye una modalidad de tratamiento combinado con intención curativa cuyo objetivo es la erradicación del tejido tumoral peritoneal. La técnica fue desarrollada por Sugarbaker en el Washington Cancer Institute [Sugarbaker 1995] y consta de dos componentes.

a) Cirugía citorreductora (CRS)

Su objetivo es la eliminación completa de los implantes tumorales macroscópicos, en el peritoneo parietal y visceral y otras estructuras infiltradas, mediante una serie de peritonectomías y resecciones viscerales que incluyen: [Sugarbaker 2016]

Peritonectomías:

- peritonectomía del cuadrante superior derecho
- peritonectomía del cuadrante superior izquierdo
- peritonectomía pélvica
- omentectomía menor con bursectomía omental
- peritonectomía parietal anterior

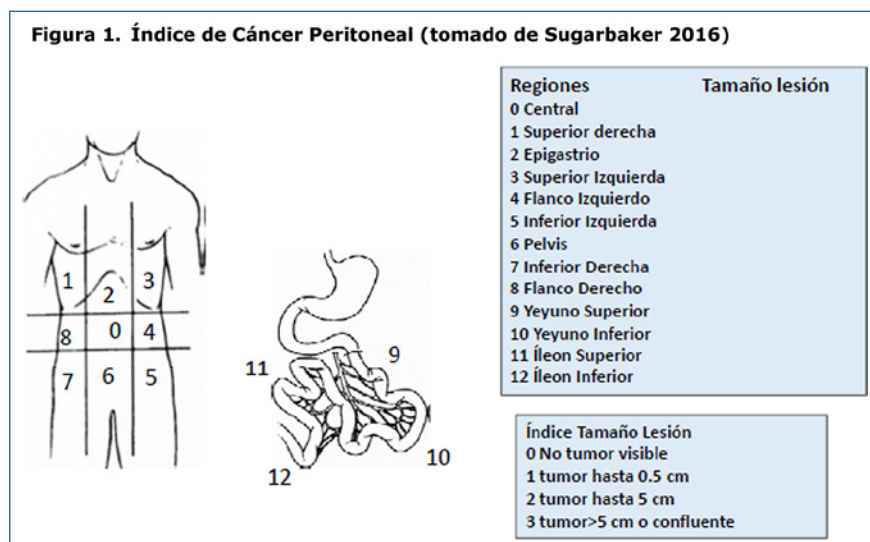
Resecciones viscerales:

- omentectomía mayor-esplenectomía
- colectomía derecha
- resección del colon rectosigmoide y
- en ocasiones, gastrectomía parcial.

La cirugía será tan extensa como sea necesario para ofrecer un intento curativo con una citorreducción óptima, pero sólo se resecan las superficies

peritoneales y las estructuras cubiertas por enfermedad. Por tanto, la magnitud de la cirugía depende de la extensión tumoral peritoneal.

Existen distintos métodos para determinar la extensión de la CP siendo el más empleado el Índice de Cáncer Peritoneal (PCI) descrito por Sugarbaker. Este sistema cuantifica la distribución y tamaño de los implantes peritoneales con un rango de puntuaciones entre 0 y 39 y se considera un buen instrumento para determinar la extensión de la CP y estimar la posibilidad de lograr una citorreducción completa [Glehen 2003, Portilla 2008].



Aunque el objetivo de la citorreducción es eliminar cualquier resto tumoral macroscópico, esto no siempre es posible pues depende de la distribución y extensión de la CP. El grado de citorreducción alcanzado se evalúa, en general, mediante el índice CCS (Completeness of Cyto-reduction Score) [Sugarbaker 2016].

Tabla 1. Completeness of Cyto-reduction Score (CCS)

Clasificación	Tumor Residual
CC0 (óptima)	No tumor visible
CC1 (óptima)	<2.5 mm
CC2 (subóptima)	2.5 mm-2.5 cm
CC3 (subóptima)	>2.5 cm

b) Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

Con la administración intraperitoneal los fármacos citotóxicos alcanzan concentraciones tisulares locales muy superiores a las conseguidas por vía sistémica. Por ello, con el objetivo de eliminar cualquier resto microscópico tumoral que haya quedado tras la CRS, se administra una perfusión de quimioterapia peritoneal (QTIP) que cubre todas las superficies peritoneales.

La QTIP debe administrarse precozmente. En el proceso de resección quirúrgica de los implantes peritoneales resulta inevitable la contaminación con células tumorales de las superficies de resección quirúrgica, lo que favorece la progresión peritoneal de la enfermedad ya que tales células quedan atrapadas con el material fibrinoso y el tejido de fibrosis que forma parte del proceso de cicatrización de las superficies abdominopélvicas, facilitándose el crecimiento y desarrollo de nuevos implantes tumorales [Sethna 2004].

La interrupción de ese proceso requiere la erradicación de todos los restos celulares en las zonas de resección antes de que se atrapen con el material cicatricial y, en esta línea, Sugarbaker y cols. [Sugarbaker 1990] establecieron que los intentos para eliminar las células tumorales de las superficies peritoneales deberían realizarse intraoperatoriamente o bien en los primeros cinco días del postoperatorio, por lo que la QTIP debería aplicarse en esos mismos tiempos.

Desde una perspectiva teórica, para evitar el atrapamiento de las células neoplásicas en las líneas de sutura o en la incisión abdominal, la QTIP debe usarse tras las resecciones pero antes de la anastomosis intestinal y del cierre de la pared abdominal.

De manera general, para lograr un mejor resultado de la QTIP es importante tener en cuenta que:

- La selección del agente quimioterápico y su dosis constituyen elementos cruciales para lograr un resultado óptimo. Para la selección debe conocerse la respuesta esperada del fármaco en pacientes con CP y la eficacia local esperada frente a la toxicidad debida a sus efectos sistémicos.

Los agentes que se emplean intraoperatoriamente son fármacos de fase aguda que pueden ejercer sus efectos en ausencia de proliferación celular [Van der Speeten 2012]. Los que se emplean en la QTIP precoz postoperatoria (EPIC) no mejoran con calor y requieren división celular para su efecto óptimo. Por ejemplo 5-fluoracilo y Paclitaxel.

Los fármacos con mejor área bajo la curva (AUC) y con una mejor relación entre la actividad local y la toxicidad sistémica son: Mitomicina C, Doxorubicina, Gemcitabina y Doxorubicina liposomal pegilada.

- La respuesta de las metástasis peritoneales es dependiente del tiempo que una concentración específica del fármaco esté presente en la superficie del nódulo tumoral por lo que es fundamental conocer el aclaramiento intraperitoneal del fármaco. Gemcitabina y Doxorubicina liposomal son los que tienen un aclaramiento más lento. Otras estrategias para prolongar el tiempo de exposición incluyen la administración de una infusión continua del fármaco o el empleo de dosis repetidas [Verwaal 2003].
- Hipertermia.

En la técnica de Sugarbaker se añade hipertermia a la QTIP para aumentar la respuesta a los fármacos citotóxicos.

En primer lugar, el calor tiene efecto antitumoral. La citotoxicidad selectiva del calor sobre las células neoplásicas se relaciona con diversos efectos como la alteración en la reparación del ADN, aumento de la desnaturalización proteica, aumento de la acidez, activación lisosómica y facilitación de la muerte celular por apoptosis [Sticca 2003]. Sin embargo, el aumento de la temperatura en el núcleo de un nódulo tumoral es extremadamente limitado y la hipertermia sola no logra la destrucción de las metástasis peritoneales.

En segundo lugar, la hipertermia aumenta significativamente el efecto citotóxico de determinados agentes. Sin embargo, la temperatura en la que se produce esa sinergia no es la misma para todos los antineoplásicos.

Además, la hipertermia aumenta la profundidad de penetración del quimioterápico en los nódulos tumorales [Leunig 1992]. Fenómeno que, también, es diferente para los distintos quimioterápicos [Sugarbaker 2016].

Por ello, el grado de hipertermia debe ajustarse a cada agente antineoplásico y mantenerse mientras la quimioterapia está en el espacio peritoneal.
- Por otro lado, algunos datos señalan que la combinación de hipertermia con un fármaco que ha desarrollado resistencia sistémica puede hacerlo efectivo cuando se administra por vía intraperitoneal [Bakrin 2013].

La Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica fue empleada por vez primera por Spratt en 1980 en un paciente con pseudomixoma peritoneal [Spratt 1980].

El acrónimo HIPEC, acuñado por el Netherlands Cancer Institute, es la nomenclatura habitual del procedimiento.

Equipamiento. Además de los elementos necesarios para llevar a cabo un procedimiento quirúrgico abdominal complejo, es preciso disponer de tecnología adecuada para la aplicación de HIPEC.

Existen varios métodos para la aplicación de la HIPEC (Tabla 2). Algunos grupos utilizan de manera general la técnica de abdomen abierto o *coliseum* descrita por Sugarbaker en la que la HIPEC sigue a la CRS y, habitualmente, precede a la reconstrucción intestinal y el cierre abdominal [Sugarbaker 2016].

Otros emplean una técnica con abdomen cerrado que incluye un acceso abierto en la que se denomina técnica de Landager [Benoit 2008].

Otros grupos cierran el abdomen antes de la aplicación de HIPEC, lo abren cuando esta termina, realizan las anastomosis y reparan los desgarros seromusculares y, posteriormente, cierran la incisión abdominal. Y por último, otros aplican la HIPEC con una técnica totalmente cerrada en la que tras la CRS, se irriga el abdomen antes de realizar la anastomosis intestinal y se cierra la incisión abdominal una vez colocados los sistemas de aplicación de la HIPEC. Esta se administra tras el cierre de la incisión abdominal.

Tabla 2. Métodos de aplicación de HIPEC

Característica	Abdomen abierto	Abdomen cerrado
Eficiencia	Permite la CRS de superficies intestinales y mesentéricas.	No es posible la cirugía durante la HIPEC.
Riesgo ambiental	No detectado	Percepción mayor seguridad.
Distribución	Distribución uniforme del calor y la solución de HIPEC.	Posible mala distribución en algunas zonas y espacios cerrados.
Presión	No aumento de la presión abdominal.	El aumento en la presión abdominal puede mejorar la penetración tisular de la HIPEC.
Farmacología	Permite la monitorización farmacocinética del tumor y el tejido normal.	No se puede determinar la captación tisular de la HIPEC.
Incisión abdominal y líneas de sutura	Tratamiento previo a la realización de las suturas.	Riesgo de recurrencia en la incisión y suturas.
Perforación del diafragma con las peritonectomías.	El tratamiento del espacio pleural con HIPEC puede evitar la diseminación pleural	El diafragma se cierra antes de la HIPEC por lo que el espacio pleural no se trata.
Perforación intestinal	Puede detectarse.	No puede detectarse.
Hipertermia	Necesario más calor para mantener 42°C.	Hace falta menos calor para mantener 42°C.

Tomado y traducido de Sugarbaker 2016.

Están disponibles comercialmente tanto bombas de perfusión de HIPEC como el resto de la tecnología necesaria. Las bombas de HIPEC comercializadas pueden calentar el líquido peritoneal hasta 44.º y todas monitorizan la temperatura alcanzada en varias zonas del abdomen y la pelvis. Algunas son más adecuadas para la técnica abierta y otras para la cerrada.

3. Población susceptible potencial

Según Barrios y cols. [Barrios 2009] el volumen de pacientes candidatos a estudio con vistas a un potencial tratamiento multidisciplinar de la CP es variable y dependiente del tipo de tumor. Existen, además, diferencias geo-gráficas. Datos procedentes de Estados Unidos calculan unos 130.000 nuevos casos de cáncer colorrectal anuales de los que entre el 10%-15% presentarán afectación peritoneal de inicio. En el cáncer gástrico la incidencia prevista es de 22.000 pacientes/año de los que el 50% serán diagnosticados de CP establecida. En el cáncer de ovario la incidencia prevista es de 27.000 pacientes con un 75% de los casos con diseminación tumoral peritoneal. Se calculan 1.500 nuevos casos anuales de mesotelioma peritoneal de los que 100 serán de comportamiento maligno y unos 500 casos de neoplasias de apéndice de los que un 31% presenten CP. A partir de los datos previos, se podría contar con que habría entre 35.500 y 42.000 pacientes nuevos/año con CP.

En Europa, los datos de incidencia anual de la CP son aún más altos: se estiman de 25.000 a 37.500 nuevos casos de CP de origen colorrectal; 41.000 casos de origen gástrico, 31.500 de ovario, 2.170 de pseudomixoma peritoneal y 1.700 de mesotelioma peritoneal. En total, 107.620 nuevos casos de CP anuales.

Los mismos autores señalan que, si se extrapolan a nuestro país los resultados de un análisis que indica que, en Francia, un 10% de los pacientes que sufren una CP pueden beneficiarse del tratamiento multidisciplinar aplicado con criterios curativos, se estima que en España la cifra estaría alrededor de los 700 pacientes anuales.

Por otro lado, diversos estudios indican que el número de procedimientos parece ir en aumento y así, Razenberg, en un estudio de base poblacional ha demostrado que la proporción de pacientes con CP secundaria a cáncer colorrectal tratados con CRS+HIPEC ha pasado del 3.6% en 2005-2006 a cerca del 10% en 2011-2012 [Razenberg 2015].

4. Grado de implantación del procedimiento

Aunque la técnica de Sugarbaker está disponible como opción terapéutica para la CP desde hace tres décadas, constituye una modalidad de tratamiento no exenta de controversias y discrepancias y no se ha alcanzado un consenso acerca de su eficacia y seguridad para considerarla tratamiento estándar de la CP.

III. Objetivos

General: Evaluar la eficacia y seguridad de la Cirugía Citorreductora Radical con Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal (CRS+HIPEC) en el tratamiento de pacientes con CP de origen primario y secundario.

Específicos:

- Evaluar el impacto del procedimiento sobre la supervivencia de los pacientes.
- Evaluar la seguridad del procedimiento y, en especial, la morbilidad y mortalidad perioperatorias.
- Evaluar el impacto del procedimiento en la calidad de vida de los pacientes.
- Evaluar la relación coste-efectividad del procedimiento.
- Evaluar los factores relacionados con la eficacia y seguridad y en especial los aspectos organizativos y los criterios de selección de los pacientes.

Alcance:

Se evaluará la eficacia del procedimiento tomando como variable principal la supervivencia global (SG) de los pacientes y como variables secundarias la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Teniendo en cuenta que las características y la evolución de la CP no son uniformes sino dependientes del tumor primario, la evaluación será específica para cada una de las neoplasias con mayor riesgo de causar CP.

La seguridad del procedimiento se evaluará mediante el análisis de la morbilidad y mortalidad asociadas.

Se evaluará también el impacto del procedimiento en la calidad de vida de los pacientes así como los costes y la relación coste-efectividad.

Se incluirán asimismo otros aspectos relevantes relacionados con la eficacia y seguridad del procedimiento como son la estructura organizativa y la selección de los pacientes.

IV. Metodología

Dada la complejidad del procedimiento así como la complejidad y gravedad de la patología a tratar y con el objetivo de proporcionar el mejor grado de evidencia se ha decidido realizar una revisión sistemática de la literatura incluyendo como fuente de evidencia primaria ensayos clínicos aleatorizados y como fuente de evidencia secundaria, en forma de “meta-revisión” fundamentalmente Revisiones Sistemáticas con/sin Meta-análisis [Oxman 2006, Whitlock 2008, Higgins 2011].

Los criterios de inclusión y exclusión establecidos se muestran en la Tabla adjunta.

Tabla 3. Criterios de selección de estudios	
Característica	Criterio
Tipo de publicación	Revisiones Sistemáticas, Meta-análisis, ECA, Guías Clínicas. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Estudios económicos. Se excluirán los <i>abstracts</i> que no aporten resultados clínicos así como las revisiones narrativas, editoriales y estudios de laboratorio o en animales. Se excluirán igualmente los <i>abstract</i> procedentes de conferencias y congresos por la dificultad que supone evaluar su metodología. Sin embargo, en áreas donde se carezca de estudios de los diseños seleccionados y, específicamente, en lo relativo a la seguridad del procedimiento se evaluará cualquier estudio primario que describa, de manera estructurada, aspectos concretos de seguridad o eventos adversos y aspectos relacionados con la competencia técnica y los requerimientos organizativos.
Pacientes	Pacientes con CP de origen en neoplasias gastrointestinales, ginecológicas o primarias peritoneales: neoplasia colorrectal, gástrica, ovario, pseudomixoma, mesotelioma y sarcomatosis peritoneal.
Intervención	CRS+HIPEC (Técnica de Sugarbaker).
Comparador	Cualquier otro procedimiento terapéutico. No necesario.

Característica	Criterio
Resultados	<p>Los estudios deben incluir datos relativos a variables de eficacia y/o seguridad y/o calidad de vida y/o aspectos económicos. Se incluirán asimismo aquellos que aporten datos sobre otros aspectos potencialmente relevantes incluyendo datos organizativos.</p> <p>La variable principal de eficacia será la supervivencia global (SG). Las secundarias incluirán la mediana de SG, la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Estas variables se evaluarán a corto, medio y largo plazo en función de los datos existentes en la literatura.</p> <p>La seguridad del procedimiento se evaluará mediante el análisis de la mortalidad y la presencia de eventos adversos graves tanto en el periodo intraoperatorio como en el postoperatorio.</p>
Idioma	Sin restricciones.

La identificación de estudios se ha realizado mediante una búsqueda de la literatura científica hasta el 26/10/2016, actualizada al 16-12-2016, en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (PubMed)
- Scopus
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library)
- Cochrane Central Database of Controlled Trials-Central
- Web of Science (WOS)
- Tripdatabase
- DARE, HTA y NHSEED (Centre for Reviews and Dissemination, CRD)
- IBECS

Para la identificación de estudios se ha diseñado una estrategia de búsqueda de elevada sensibilidad combinando términos MESH y texto libre junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento. Dicha estrategia ha sido diseñada en colaboración con profesionales de la Biblioteca de Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III. En el Anexo A se detalla la estrategia empleada en cada una de las bases de datos seleccionadas.

Asimismo se han llevado a cabo búsquedas en el registro de estudios clínicos (clinicaltrials.gov) y de literatura gris en las páginas web de:

- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. M Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (<http://www.redets.msssi.gob.es/home.htm>).

- INATHA (<http://www.inahta.org/about-nahta/>)
- CADTH (<https://www.cadth.ca/>)
- AHRQ (<http://www.ahrq.gov/research/index.html>).
- RedETSA (http://redetsa.org/wp/?page_id=209)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk>
- National Comprehensive Cancer Network. (<https://www.nccn.org>)
- Guidelines International Network (GIN) (<http://www.g-i-n.net/>)
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-surgical (ASERNIP-S) (www.surgeons.org/hta/)
- Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (AN-ZHSN) www.horizonscanning.gov.au
- European Society for Oncology (ESMO) www.esmo.org
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) www.seom.org
- Sociedad Española de Oncología Quirúrgica (SEOQ) www.seoq.com

Se ha realizado, igualmente, una búsqueda manual a partir de las referencias de los estudios seleccionados.

Los datos de los estudios incluidos se han extraído en forma de Tablas en las que se recogen de la manera más rigurosa posible las variables relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe. Al tratarse de una meta-revisión que utiliza, en general, fuentes secundarias como son las RS y MA se incluyen asimismo los estudios contenidos en ellas así como sus referencias (Anexo B).

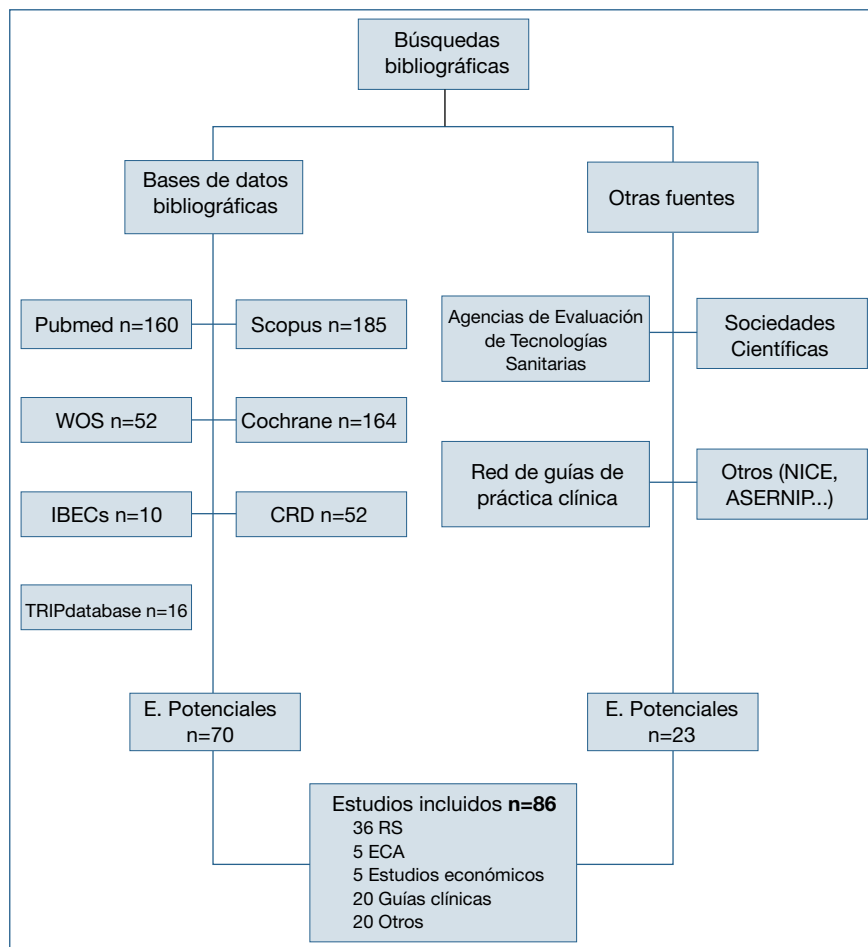
Para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas se ha empleado la herramienta AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) en su versión online (<https://amstar.ca>) (Anexo A). A pesar de sus limitaciones [Burda 2016], AMSTAR es un instrumento ampliamente utilizado en la valoración de la calidad de las RS sobre intervenciones terapéuticas y ha demostrado una adecuada consistencia y validez [Shea 2007 a y b, Shea 2009].

Para estimar el grado de evidencia proporcionado por la literatura y, por tanto, la validez y rigor de los resultados en los que sustentan recomendaciones que apoyen la toma de decisiones sobre la implementación del procedimiento, se han seguido las directrices establecidas por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg50.pdf>) (Anexo A).

Se ha llevado a cabo una síntesis narrativa de los resultados.

V. Resultados

La Figura 2 muestra el proceso de identificación y selección de estudios.



Resultados Clínicos:

Aunque la CP ha sido considerada como un estado terminal homogéneo, las notables diferencias que existen entre sus distintas etiologías, tanto en el comportamiento biológico como clínico, hacen necesario un análisis individualizado para cada condición.

Por otro lado, se realizan evaluaciones globales en diferentes dominios como son la seguridad del procedimiento, su impacto en la calidad de vida y los aspectos económicos.

1. CP secundaria a Cáncer Colorrectal

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente del tracto digestivo y presenta una alta incidencia de CP [8.3%, Segelman 2012] con una mediana de supervivencia entre 5 y 9 meses [Lemmens 2011] aunque, recientemente, se han logrado supervivencias medianas algo mayores con combinaciones modernas de QTS [Baratti 2016].

Evidencia primaria:

El uso de CRS+HIPEC en la CP de origen colorrectal tiene como estudio clave el ECA publicado por Verwaal y cols en 2003 [Verwaal 2003] cuyo nivel de evidencia es 1- (SIGN). Sus características y resultados fundamentales se muestran en la Tabla 4. Comparado con QTS con/sin cirugía paliativa, el tratamiento con CRS+HIPEC aumenta la mediana de SG de manera significativa y especialmente en aquellos pacientes con CC completa en los que la SG a 5 años es del 45%. Por el contrario, aquellos con afectación de seis o más regiones de la cavidad abdominal o en los que no se logra la CC completa, tienen un pésimo pronóstico.

En la misma Tabla se describen los principales resultados obtenidos con un seguimiento mediano de ocho años [Verwaal 2008]. Tras ellos los autores concluyen que el tratamiento con CRS+HIPEC añade, de manera significativa, tiempo de supervivencia a los pacientes con CP de origen colorrectal y que, en pacientes seleccionados, existe la posibilidad de supervivencia a largo plazo.

Sin embargo, es importante señalar que en el estudio de extensión y tras un seguimiento mediano de 94 meses, no existen diferencias en la SG de los grupos de tratamiento y control (9% vs 8%).

Tabla 4. CP en Cáncer Colorrectal. Resumen del Ensayo Clínico Aleatorizado

Población	Tipo de Estudio, Criterios de inclusión y seguimiento	Grupos	Resultados
Duración: 1998-2001 N.º casos:105 Pacientes con CP y CaCR (en tratamiento o no). Sin metástasis hepáticas o extra abdominales. Sin contraindicación quirúrgica y <71 años	ECA abierto, aleatorizado estratificado por origen (apéndice, colon, recto) y estadio (1ario, recurrente). Seguimiento cada 3 meses los primeros 2 años y cada 6 meses después.	I=CRS+QHIP y QTS posterior. 54 pacientes C=QTS con FU x 26 sem o Irinotecan por 6 m +/- Cirugía paliativa. 51 pacientes	Seguimiento mediano: 21.6 m SG mediana (P:.032) G. Control: 12,6 m G. CRS+HIPEC: 22,4 m Δ significativo si CC completa Mortalidad CRS+HIPEC: 8% Complicaciones s/t dehiscencias intestinales La intervención reduce el riesgo de morir (HR 0.55; IC del 95%, 0.32 a 0.95) SG a 5 años: 45% en pacientes con CC completa Seguimiento mediano: 8 años (72-115 meses) SLE (p= 0.020). G. Control 7.7 m G. I: 12.6 meses Supervivencia mediana G control: 12.6 meses G. I: 22.2 meses SG tras seguimiento 94 meses: 9% CRS+HIPEC y 8% control

CaCR: cáncer colorrectal, m: meses, SG: supervivencia global, CC: grado de citorreducción.

No se ha localizado ningún otro ECA.

Evidencia secundaria:

Se han localizado varias Revisiones Sistemáticas y Guías clínicas.

En 2009, **Barrios y cols.** [Barrios 2009] actualizan la RS realizada por Yan en 2006 y que incluía 14 estudios publicados hasta marzo de ese año. Los autores detallan el proceso de identificación de estudios y la metodología empleada (AMSTAR Score 6/11). Desde esa fecha los autores identifican 15 nuevos estudios que cumplen los criterios de inclusión fijados para la actualización (ver referencias en Anexo B).

De las 29 publicaciones, 1 es un ECA [Verwaal 2003] y 22 corresponden a series de casos generalmente retrospectivas (Nivel de evidencia SIGN 3).

Los autores observan una importante variabilidad en la duración del periodo de seguimiento (10-113 meses), en la proporción de pacientes que alcanza la CC completa (28.7%-100%), en las medianas de SG (28-60 meses) y en las tasas de SG a los 5 años (28%-49%).

Respecto a variables asociadas al procedimiento, la duración oscila entre 5 y 9 horas y la pérdida de sangre entre 900 y 3600 ml.

Entre el 23% y el 56% de los casos presentaron complicaciones médicas o quirúrgicas de gravedad variable y entre el 4% y el 11% de los pacientes precisaron reintervención.

La mortalidad asociada fluctuó entre el 0% y el 12%. La mediana de estancia hospitalaria osciló entre 10 y 29 días.

Los autores concluyen que:

- La técnica mejora la supervivencia aunque debe tenerse en cuenta que se asocia a un riesgo elevado de muerte y complicaciones mayores que afectan a más de una cuarta parte de los pacientes intervenidos.
- Los casos en los que se logra la citorreducción completa muestran mejores resultados que el conjunto de los pacientes tratados.
- No puede considerarse definitivamente establecida la eficacia del procedimiento en esta indicación pues sólo hay un ECA con pocos pacientes, criterios de inclusión heterogéneos y sin datos sobre calidad de vida, mientras el grueso de los estudios identificados es de un bajo nivel de evidencia.

Ese mismo año, **Cao y cols.** publican una RS con MA sobre la eficacia de CRS+QTIP en la CP de origen colorrectal [Cao 2009]. Realizan la búsqueda en Medline en el periodo 1950-2009 incluyendo estudios con más de 10 pacientes, criterios de selección prefijados y publicados sólo en inglés. Dos revisores independientes examinan cada estudio y realizan la extracción de datos. La variable primaria del MA es la SG. AMSTAR Score 4/11.

Incluyen 47 publicaciones (ver Anexo B) de las que 43 son estudios observacionales de CRS+HIPEC o EPIC y sólo tres son multicéntricos. Un estudio tiene un nivel de evidencia 1b mientras el resto son 2b según la clasificación del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (ver Anexo A).

La Tabla 5 muestra los resultados de los estudios incluidos.

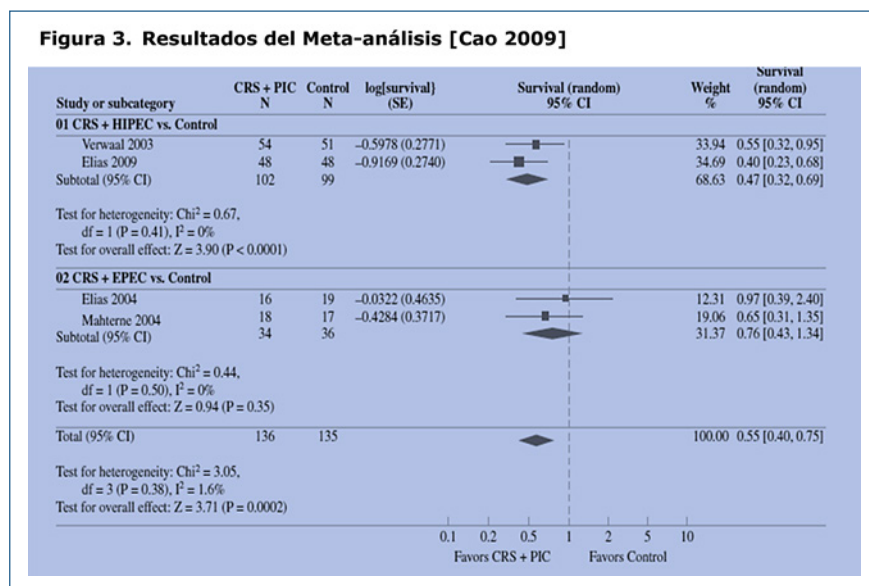
Los autores observan que existen importantes diferencias entre los estudios en los criterios de selección de los pacientes, el grado de afectación peritoneal, el régimen de tratamiento de la QTIP (fármaco, dosis, ruta, momento, duración) y en el grado de documentación y detalle de la publicación.

Tabla 5. CP en CaCR. Resultados estudios incluidos en Cao 2009

Autor	SG 1 año %	SG 2 años %	SG 3 años %	SG 4 años %	SG 5 años %	SG mediana meses	Mortalidad %	Morbilidad %	LOS
Verwaal	56 vs 67	22 vs 44	-	-	-	12.6 vs 22.4	- vs 8	-	HIPEC 29
Elias	80 vs 89	60 vs 53	45 vs 30	23 vs 20	20	-	19 vs 0	50 vs 37	-
Elias	95 vs 75	81 vs 65	71 vs 31	54 vs 20	51 vs 13	62.7 vs 23.9	-	-	-
Mahteme	71 vs 44	60 vs 10	32 vs 5	-	28 vs 5	32 vs 14	0	-	-
Elias	81	57	41	33	27	30	3	30	22.5
Glehen	72	44	39	24	19	19.2	4	22.9	-
Gomez Portilla	-	-	-	-	-	8.3	-	-	-
Sugarbaker	60	40	36	-	-	-	-	-	-
Sugarbaker	-	-	-	-	-	11.9	-	23.2	-
Pestieau	100 vs 84 vs 38	100 vs 54 vs 14	100 vs 148 vs 4	100 vs 35 vs 4	100 vs 30 vs 0	24 vs 12	-	-	-
Carmignani	58	25	18	17	13	15.2	0	14.8	-
Gomes da Silva	88	-	44	-	32	33	-	-	-
Beaujard	-	-	-	-	-	12	-	-	-
Glehen	55	32	-	-	11	12.8	4	23	14.8
Elias	85 vs 83	70 vs 54	54 vs 44	54 vs 24	44 vs 17	35.9	9.3	54.6	EPIC 25; HIPEC 30
Elias	83	75	65	-	-	-	8	-	-
Elias	87 vs 95	56 vs 78	46 vs 63	33 vs 54	28 vs 54	-	8.7 vs 0	57 vs 48	-
Elias	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Witkamp	82	45	23	19	-	-	3	38	23
Verwaal	71	38	27	22	-	19.9	-	-	-
Verwaal	75	-	28	-	19	21.8	6	-	-
Loggie	60	39	24	16	-	14.3	-	-	-
Shen	60	-	24.6	-	-	14.4	-	-	-
Shen	56	-	25	-	17	16	12	30	10
Levine	-	-	-	-	-	16.4	-	-	-
Shen	91	60	48	32	26	34	5.5	42	10
Cavaliere	-	55	-	-	-	-	-	-	-

LOS: Length of Stay (Estancia hospitalaria en días).

Combinan, mediante un modelo de efectos aleatorios, los resultados de los 4 estudios que comparan CRS+QTIP con controles. Sus resultados (ver Figura 3) muestran que frente al grupo control, CRS +HIPEC mejora la supervivencia de manera significativa. En cambio, no se observan diferencias en los tratados con CRS y EPIC. En ambos casos, aunque no se detecta heterogeneidad estadística, es necesario reconocer el escaso número de estudios y pacientes analizados.



Los autores concluyen que, aunque los datos son alentadores, su práctica generalizada debe verse con cautela debido a tres factores.

- En primer lugar, debe advertirse que las características de los pacientes difieren entre los centros y los estudios individuales. Los criterios de exclusión difieren en las limitaciones por edad, presencia de metástasis hepáticas y ganglionares, estado funcional, comorbilidades y otros marcadores específicos. En general los pacientes con mal estado funcional han sido excluidos de los estudios clínicos y se acepta que el tratamiento es beneficioso sólo en pacientes seleccionados.
- En segundo lugar, los beneficios del tratamiento deben evaluarse considerando la morbilidad y mortalidad asociadas, pero hay pocos datos sobre los eventos adversos individuales.
- En tercer lugar, todos los estudios incluidos se han realizado en centros de referencia con especial interés en las neoplasias peritoneales

y parece que existe una importante curva de aprendizaje para realizar el procedimiento.

De Cuba y cols. publican en 2013, una RS con MA sobre la supervivencia de pacientes con CP, tratada con CRS+HIPEC, y metástasis hepáticas, tratadas con resección o una técnica ablativa [de Cuba 2013].

Realizan la búsqueda en PubMed, entre 1990 y Abril 2012, empleando los términos: “colorectal cancer, liver metastasis, extra-hepatic, peritoneal metastases, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, HIPEC”. La completan con una búsqueda manual. Evalúan la calidad de la evidencia y realizan la extracción de datos por consenso. La variable primaria es la mediana de SG. Combinan los estudios con un modelo de efectos fijos de Der-simonian y calculan un HR como estimador del efecto. AMSTAR Score 4/11.

Incluyen 6 estudios con 139 pacientes con seguimiento entre 1 y 5 años.

Tabla 6. CP por CaCR. Estudios incluidos en de Cuba 2013

Autor Año	N	CP tratamiento	Mx hepáticas tratamiento	SG mediana meses	Nivel Evidencia
Carmignani 2004	16	CRS + HIPEC/ EPIC	Resección	15.2	III
Kianmanesh 2007	16	CRS + HIPEC	Resección	36	III
Chua 2009	16	CRS + HIPEC/ EPIC	Resección+criocirugía	ND	III
Varban 2009	14	CRS + HIPEC	Resección+criocirugía+RFA	23	III
Cavaliere 2010	7	CRS + HIPEC	Desconocido	6	III
Elias 2010	70	CRS + HIPEC/ EPIC	Desconocido	24.7	III

RFA: Ablacion por radiofrecuencia. Nivel de Evidencia III: Estudios descriptivos no experimentales como estudios comparativos y series de casos (The North England Evidence based Guidelines).

La mediana de SG oscila entre 6 y 36 meses. Al comparar CRS+HIPEC+tratamiento de metástasis frente a CRS+HIPEC sin tratamiento de metástasis, no observan diferencias significativas con un HR de 1,24 (IC95%:0.96-1,60) y concluyen:

- No existe evidencia consistente que justifique la exclusión de pacientes con CP y Metástasis hepáticas del tratamiento con CRS+HIPEC.

Mirnezami y cols. publican en 2014 una RS con MA en la que establecen que el tratamiento con CRS+HIPEC mejora la supervivencia en pacientes con CP de origen colorrectal comparado con la QTS [Mirnezami 2014].

Identifican la literatura en Enero 2014, en 4 bases de datos (Medline, Embase, CINAHL y the Cochrane Library) y empleando los términos: “colorectal cancer; peritoneal; carcinomatosis; cytoreductive surgery; chemotherapy; intraoperative; e intraperitoneal”

Los criterios de inclusión de los estudios exigen más de 15 pacientes con CP, primaria o recurrente, confirmada y tratamiento con CRS+HIPEC o QTS sola, proporcionar resultados de supervivencia y estar publicados en inglés. La metodología empleada se ajusta al sistema PRISMA y dos revisores independientes seleccionan y realizan la extracción de datos según un protocolo definido. Evalúan el grado de evidencia mediante el sistema SIGN.

Emplean un modelo de efectos fijos para el análisis combinado de la SG a 2 y 5 años estimando ORs con sus correspondientes IC95%. Evalúan la heterogeneidad entre los estudios mediante el estadístico I². Analizan el riesgo de sesgo de publicación con el test de regresión de Egger. AMSTAR Score 6/11.

Identifican inicialmente 265 referencias de las que finalmente incluyen 4 estudios (1 ECA con grado de evidencia 1- y tres estudios caso-control con evidencia 2-), publicados entre 2004 y 2010 y que aportan datos de 342 pacientes.

Las referencias de los estudios incluidos constan en el Anexo B y la Tabla adjunta resume el protocolo y resultados de cada estudio.

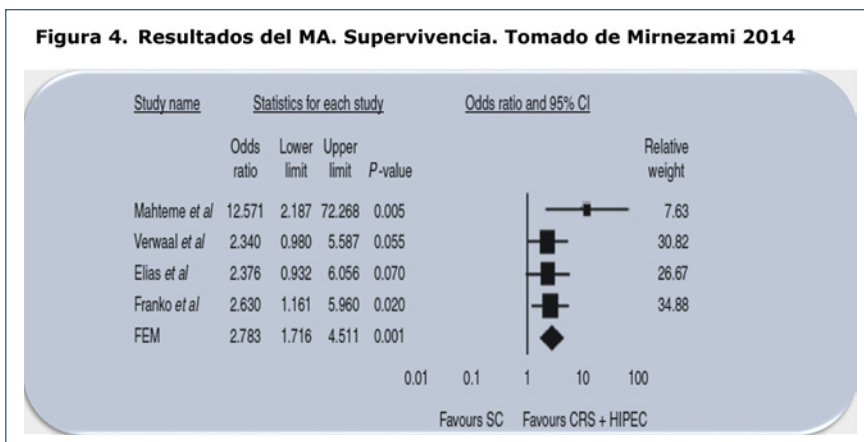
Tabla 7. CP en CaCR. Resumen estudios incluidos por Mirnezami 2014

Autor año, país	Diseño, Resumen Tratamiento	SG 2 años	SG 5 años	Mortalidad	Morbilidad
Mahteme 2004 Suecia	Caso-control 1991-1999 Intervención: CRS+EPIC (n=18), abdomen cerrado EPIC: 5-FU 550 1-8 ciclos/ tolerancia Control: QTS (n=18). No constan fármacos	CRS:60% QTS:10%	CRS:28% QTS:5%	0%	72%

Autor año, país	Diseño, Resumen Tratamiento	SG 2 años	SG 5 años	Mortalidad	Morbilidad
Verwaal 2008 Holanda	Extensión ECA 1998-2001 Intervención: CRS+HIPEC (n=54) coliseo. HIPEC: Mitomicina, 40 °C, 90 min Control: QTS (n=51). 5-FU + leucovorin 26 semanas	CRS:40% QTS:22%	CRS:19% QTS:10%	7%	
Elias 2009, Francia	Caso-control 1998-2003 Intervención: CRS+HIPEC (n=48); HIPEC: oxaliplatino, 43 °C, 30 min. Pre-HIPEC IV 5-FU+ leucovorin. Control: QTS (n=48), varios regímenes.	CRS: 81 % QTS:65 %	CRS:51% QTS:13%	NC	NC
Franko 2010 EEUU	Caso-control 2001-2007 Intervención: CRS+HIPEC (n=67), cerrado HIPEC: MMC 100 m Control: QTS (n=38) no claramente descrito	CRS:66% QTS:41%	CRS:26% QTS:5%	NC	NC

NC: No consta. MMC: Mitomicina C. QTS: Quimioterapia Sistémica.

En el análisis combinado de la SG a 2 años, Figura 4, CRS+HIPEC proporciona un beneficio significativo con una OR de 2.78 (IC95%: 1.72-4.51) sin inconsistencias entre los estudios ($I^2=4.3$).



A los 5 años, la mejoría de la supervivencia con CCR+HIPEC frente a QTS presenta una OR de 4.07 (IC95%: 2.17-7.64) con una I² de cero.

La valoración de estos resultados exige cautela dado el escaso número de pacientes incluidos y la escasa evidencia de tres de los estudios, que son diseños no controlados. A pesar de ello, no existe inconsistencia entre los estudios por lo que los resultados son informativos.

Los autores concluyen:

- Los resultados del MA demuestran la significativa mejoría de la supervivencia a medio y largo plazo tras CRS+HIPEC comparado con QTS pero reconocen la variabilidad metodológica de los estudios incluidos.

Plantean además:

- La necesidad de mejorar y estandarizar los criterios de selección de los pacientes.
- La necesidad urgente de métodos de imagen más precisos que mejoren la evaluación preoperatoria de la localización, extensión y carga de la enfermedad.
- La necesaria identificación de métodos que eviten el sobretratamiento en pacientes con tumores no sensibles a la quimioterapia.

En 2015, **Heaney y cols.** [Heaney 2015] publican una RS en la que evalúan la eficacia de la CRS incompleta en CP por CaCR. Realizan una búsqueda sistemática en PubMed y Medline, entre enero 1997 y septiembre 2014, con los siguientes términos de búsqueda: "colorectal, peritoneal, metastases, cytoreductive surgery, intraperitoneal, HIPEC, chemotherapy"; empleando la función "citaciones relacionadas" para ampliar la búsqueda. Realizan, asimismo, una búsqueda manual de referencias. AMSTAR Score 3/11.

Identifican 165 publicaciones de las que finalmente seleccionan 19 (1 ECA, 3 estudios caso-control y 15 series de casos). Los estudios incluyen datos de 2790 pacientes. En 1732 (62%) se alcanzó una resección grado CC0/1 y en 986 (35%) grado CC2/3. Este grupo con Citoreducción incompleta constituye el objetivo de la RS. En 12 estudios los pacientes recibieron QTIP tras la CC incompleta. El fármaco más empleado fue Mitomicina C.

Resultados:

Factores asociados a CC incompleta:

Extensión de la enfermedad; Puntuación PCI; Histología tumoral.

Supervivencia:

- Mediana SG: CC0: 25-62 meses; CC1: 11-35 meses, CC0/1: 15.8-42 meses. CC2/3: 2.4-32 meses.
- SG a 5 años: Diez de los 19 estudios la analizan. Dos, documentan cifras del 3% y 4.7%. En los ocho restantes no hay supervivientes a los cinco años.

Morbilidad y Mortalidad.

El único estudio que aporta datos es el ECA de Verwaal en el que de 10 pacientes con CC2/3 fallecieron 7, mientras en el grupo CC0 falleció 1 de 18 (5.5%). Además, el 80% de las complicaciones mayores se produjeron en el grupo CC2/3.

Aunque los estudios en su mayoría son no aleatorizados, los resultados obtenidos son similares a los de controles históricos y a los descritos con el mejor tratamiento sistémico.

En las conclusiones los autores señalan:

- La Citorreducción incompleta, con o sin HIPEC, no ofrece ventaja alguna sobre la supervivencia de los pacientes.
- Existe la posibilidad de un efecto favorable de carácter paliativo en algunos pacientes. La decisión debe ser individual.
- La biología tumoral influye en la reseabilidad y los resultados.
- La puntuación del PCI es el factor con mayor impacto en lograr una CC completa.
- Se desconoce el valor de la QTIP tras una CC incompleta.
- Destacan la heterogeneidad entre los estudios en los pacientes, la extensión de la enfermedad, el uso de HIPEC y el tratamiento sistémico.

En 2016, **Baratti y cols.** realizan una RS sobre los avances terapéuticos producidos en la CP de origen colorrectal entre 2010 y 2015 publicados en inglés y localizados mediante una búsqueda en PubMed. Además, deben ser estudios con >40 pacientes tratados con CRS+HIPEC [Baratti 2016].

No hay una clara descripción de la metodología empleada. Identifican 32 estudios (19 observacionales, 13 comparativos no controlados)(ver referencias en Anexo B).

La descripción de las características y población de los estudios es muy escasa. AMSTAR Score 2/11. Los datos aportados se muestran en las Tablas 8 y 9.

No se realiza meta-análisis y los autores prácticamente no comentan los datos de cada estudio ni dan explicación a las diferencias observadas. Lo mismo sucede con los estudios comparativos y no existe un apartado de discusión sobre lo observado.

Los autores concluyen:

- Una estricta selección de los pacientes es un requisito absoluto para el éxito del tratamiento.
- Se puede ofrecer tratamiento simultáneo de la CP y metástasis hepáticas en pacientes seleccionados con enfermedad limitada tanto peritoneal como hepática.

Y plantean que:

- Son necesarios estudios prospectivos para definir el fármaco o combinación de fármacos intraperitoneales que tiene la mayor eficacia loco-regional pues los resultados de los estudios retrospectivos no son concluyentes.
- Debe definirse la sinergia óptima entre el tratamiento loco-regional y el sistémico.
- Es necesario identificar mejor los factores, tanto los asociados al paciente como al tratamiento, predictores de las complicaciones para mejorar los resultados a corto y largo plazo.

Tabla 8. CP en Cáncer Colorrectal. Resumen cohortes incluidas por Baratti 2016										
Centro (referencia)	Periodo estudio	Pacientes	CRS	HIPEC	Seguimiento meses	SG mediana meses	SG 5 años (%)	Morbilidad mayor (%)	Mortalidad (%)	
Eindhoven, ND (Simkens 2015)	2007-13	133	96% CCR 0	MMC	22.9	27.0	NC	24.8	0.8	
Wuhan, CH (Huang 2014b)	2005-13	60	53% CCR0/1	MMC + CDDP	29.2	16.0	22.0	30.0	0	
Villejuif, FR (Elias 2014a)	2000-09	139	100% CCR 0/1	OXL ± IRI	NC	39.0	39.0	21.6	5.8	
Uppsala, SW (Cashin 2014)	2004-10	67	83.6% CCR 0	MMC/OXL ± IRI	NC	28.0	NC	39.0	4.0	
Gante, BE (Ceelen 2014)	2002-12	166	87.3% CCR 0/1	MMC o OXL	18	27.0	NC	34.9	2.4	
Lyon, FR (Passot 2014)	2005-12	115	100% CCR 0/1	MMC o OXL (n = 91)	18.6	36.0	NC	NC	4.0	
Belgrado, SRB (Nikolic 2014)	2005-12	61	NC	OXL	22	51.0	50.5	NC	NS	
Wake-Forest, SC (Blackham 2014)	1991-10	93	100% CCR 0	MMC o OXL	89	33.6	26.0	23.0	5.4	
Calgary, CAN (Rivard 2014)	2003-11	68	100% CCR 0	MMC + EPIC o OXL	30.3	30.8	43.0	23.5	0	
Milán, IT (Baratti 2014)	2004-12	101	98% CCR 0/1	MMC + CDDP	44.9	32.0	43.2	23.8	3.0	

Centro (referencia)	Periodo estudio	Pacientes	CRS	HIPEC	Seguimiento meses	SG mediana meses	SG 5 años (%)	Morbilidad mayor (%)	Mortalidad (%)
Candiolo, IT (Robella 2013)	2005-12	50	54% CCR 0/1	MMC o OXL or MMC + CDDP	NC	48.1 (15)	NC	34.0	2.0
Holanda (Kuijpers 2013)	1995-12	660	80% CCR 0	MMC o OXL	41	33.0	31.0	34.5	3.3
Osaka, JPN (Yonemura 2013)	2004-12	146	76.1% CCR 0	MMC + CDDP	NC	24.4	23.4	17.6	0.7
Lyon, FR (Passot 2012)	1991-10	131	86.1% CCR 0/1	MMC + OXL o IRI	58.5	36.3	33.0	21.8	3.8
Niza, FR (Benzri 2012)	2000-07	49	100% CCR 0/1	MMC	27.0	51.0	40.0	20.5	0
Belgica (Homber)	2004-08	48	100% CCR 0/1	OXL	22.7	NC	88.7	52.1	0
Italia (Cavaliere 2011)	1995-07	146	100% CCR 0/1	Varios	19.0	21.0	36.0	27.4	2.7
Sidney, AU (Chua 2010)	1997-08	56	100% CCR 0/1	MMC ± EPIC (5-FU)	20.0	38.0	48.0	NC	NC
Francia (Elias 2010)	1990-07	523	83.9% CCR 0	Varios	45	30.1	27.0	33.8	3.3
MMC: Mitomicina C, CDDP: Cisplatino, OXL: Oxaliplatino, IRI: Irinotecan, EPIC: Quimioterapia postoperatoria precoz, NC: no consta, NS: no significativo.									

Tabla 9. CP en Cáncer Colorrectal. Estudios comparativos incluidos en Baratti 2016

Centro (referencia)	Periodo estudio	Casos (n.º)	CRS	Comparación	Seguim. mediano	SG		Morbilidad mayor		Mortalidad %	
						Med.	5 a	Valor p	%		Valor p
Villejuif, FR (Goêre 2015)	2000-2010	139	100%	HIPEC o EPIC	60 m	34	52.0	0.0001	52.5	0.0002	5.8
Internacional (Prada-Villaverde 2014)	1985-2012	41	CCR0/1	No QTIP peroperatoria		10.0	7.0		19.5		4.9
		418	94.2% CCR0/1	Mitomicina HIPEC	-	32.7	-	0.042	-		-
		166	93.4% CCR0/1	Oxaliplatino HIPEC	-	31.4	-		-		-
Internacional (Esquivel 2014)	1985-2012	609	82.3% CCR0	CRS/HIPEC	25 m	41.0	58.0	<0.001	-		-
		275	No CRS	no CRS/HIPEC	8 m	10.0	19.0	NC	-		-
		75		PSDSS I CRS/HIPEC		86.0	-	-	-		-
		8		no CRS/HIPEC		45.0	-		-		-
		317		PSDSS II CRS/HIPEC		43.0	-		-		-
		80		no CRS/HIPEC		19.0	-		-		-
		82		PSDSS III CRS/HIPEC		29.0	-		-		-
		45		no CRS/HIPEC		8.0	-		-		-
		135		PSDSS IV CRS/HIPEC		28.0	-		-		-
		132		no CRS/HIPEC		6.0	-		-		-
Eindhoven, NL (van Oudheusden 2014)	2005-2013	36	97.2% CCR0/1	CP sincro, agudo present.	16.2*	32.1	-	NS	25.0	NS	0

Centro (referencia)	Periodo estudio	Casos (n.º)	CFS	Comparación	Seguim. mediano	SG			Morbilidad mayor		Mortalidad %
						Med.	5 a	Valor p	%	Valor p	
		113	97.3% CCR0/1	CP sincr electivo present		36.1	-		22.1		1.8
Amsterdam, NL (Kuljpers 2014)	2004-2012	55	100% CCR0/1	N+ primario CRC; periop. sCT	47.0	30.0	-	0.015	30	NS	-
		16	100% CCR0/1	N+primario CRC; no periop. sCT		15.0	-		35		-
Amsterdam, NL, Leuven, BE (Hompes 2014)	2004-2006	39	100% CCR0	MMC HIPEC	33	37.1	54.0	0.32	48.7	NS	0
		56	100% CCR0	OXL HIPEC	61	26.5	41.1		35.7		0
Villejuif, FR (Braam 2013)	1993-2009	37	100% CCR0/1	CP + metástasis hepáticas	36	32.0	26.0	0.04	51.4	NS	8.1
		61	100% CCR0/1	Solo CP		49.0	43.0		39.3		0
Eindhoven, ND (Braam 2013)	2005-2012	52	100% CCR0/1	HIPEC precoz	-	-	46.0	NS	32.8	NS	-
		20	100% CCR0/1	HIPEC tardía	-	-	48.0		35.0		-
Uppsala, SW (Cashin 2012c)	1996-2010	69	-	HIPEC	49	34.0	40.0	0.047	40.6	0.02	4.3
		57	-	SPIC		25.0	18.0		30.4		3.5
Uppsala, SW (Cashin 2012b)	1993-2008	16	100% CCR0/1	HIPEC	38	36.5	-	0.01	37.4	NS	6.2
		16	100% CCR0/1	SPIC	66	23.9	-		18.7		6.2

Centro (referencia)	Periodo estudio	Casos (n.º)	CRS	Comparación	Seguim. mediano	SG			Morbilidad mayor		Mortalidad %
						Med.	5 a	Valor p	%	Valor p	
Sidney, AU (Chua 2013)	1996-2011	45	100% CCR0/1	HIPEC + EPIC	22	38.0	41.0	NS	35.5	NS	0
		30	100% CCR0/1	HIPEC	12	19.0	46.0		43.3		0
		23	100% CCR0/1	EPIC	18	28.0	44.0		26.1		0
Villejuif, FR (Anon 2016d)	1998-2007	43	74.4% CCR0	OXL-HIPEC	48.5	40.8	41.8	NS	34.9	0.04	2.3
		103	97.1% CCR0	OXL + IRI-HIPEC		47.0	42.4		52.4		4.9
Pittsburgh, PA (Franco 2010)	2001-2007	67	84.2% CCR0/1	ORS, MMC-HIPEC	-	34.7	-	>0.001	-	-	-
		38	No CRS	s-CT	-	16.8	-	-	-	-	-

PSDSS: Peritoneal Surface Disease Severity Score, * seguimiento mediano en ambos brazos del estudio, s-CT: QTS, MMC: Mitomicina C, OXL: Oxaliplatino, IRI: Irinotecan, SPIC: QTIP postoperatoria secuencial, NC: no consta. EPIC: Quimioterapia postoperatoria precoz.

En 2016, **Klaver y cols.** publican una RS analizando las directrices internacionales y nacionales sobre el tratamiento de la CP de origen CR [Klaver 2016]. Realizan la búsqueda en MEDLINE, EMBASE, PubMed, Tripdatabase, National Guideline Clearinghouse, BMJ Best Practice y Guidelines International Network. Incluyen 21 guías entre nacionales y locales. Hacen un resumen de las recomendaciones y el nivel de evidencia de CCR+HIPEC. Evalúan la calidad de las guías clínicas con AGREE-II y la evidencia con el Sistema del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Definen la evidencia como suficiente a partir de un nivel 3a o superior (ver Anexo A). AMSTAR Score 6/11.

La Tabla 10 muestra el listado de guías incluidas.

Sus resultados indican que:

- La mayoría de las guías mencionan la CCR+HIPEC como opción terapéutica en pacientes seleccionados y esa recomendación se basa en evidencia de nivel 1b.
- El consenso alcanzado sobre los beneficios de la multidisciplinariedad del proceso carece de evidencia que lo sustente.
- El consenso alcanzado sobre los beneficios de la consecución de la CC completa o casi completa (0-1) se basa en evidencia grado 4.
- La recomendación del tratamiento en pacientes con CP de extensión limitada, que generalmente se evalúa mediante el PCI, se basa en evidencia grado 4. El valor óptimo del PCI es controvertido.
- Se carece de evidencia y consenso sobre numerosos aspectos incluyendo la valoración preoperatoria, las técnicas de imagen (PET/TAC), la selección óptima de los pacientes, el procedimiento de HIPEC, la elección del quimioterápico y el tratamiento sistémico perioperatorio.
- No hay evidencia que sustente que CRS+HIPEC es una opción terapéutica en pacientes que ya recibieron ese tratamiento.
- Existe una marcada discrepancia entre las guías clínicas sobre varios aspectos de la HIPEC incluyendo: técnica de exposición, solución de perfusión, fármaco, temperatura óptima y duración.
- La posibilidad de administración de quimioterapia sistémica preoperatoria se basa en evidencia tipo 4. No están bien definidos el momento exacto ni su valor.
- Diferentes guías restringen el uso de CRS+HIPEC al ámbito de la investigación clínica.

Los autores concluyen:

- Las guías disponibles carecen de evidencia y consenso sobre la mejor estrategia de tratamiento para la CP secundaria a CaCR.

- La actualización de tales guías y los futuros ensayos clínicos (aleatorizados) deben contribuir a alcanzar un consenso multidisciplinario e internacional sobre las estrategias de tratamiento para la CP de origen colorrectal.

Tabla 10. CP en Cáncer Colorrectal. Guías clínicas incluidas en Klaver 2016

	Institución	Año	Involucrados todos los profesionales relevantes	Evidencia	¿Se usa GRADE?	Puntos AGREE	¿Se recomienda?
Guías nacionales							
1	Belgian guideline College of Oncology	2014	+	BS	+	0.84	Si
2	Norwegian guideline Helseidrettoratet	2015	+	BS	-	0.7	Si
3	NICE/NHS guideline National Institute for Health&Care Excellence England	2014	+	BS	-	0.84	Si
4	NCCN guideline National Comprehensive Cancer Network	2015	+	BS	-	0.87	Si
5	Dutch guideline Integraal Kankercentrum Nederland	2014	+	BS	-	0.82	Si
6	SIGN guideline Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2011	+	BS	+	0.89	Si
7	German guideline Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe	2014	+	BS	+	0.86	Si
8	ACO-ASSO guideline Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie	2013	-	BS	-	0.49	Si
9	French guideline Haute autorité de santé, Institut National du Cancer	2012	+	BS	-	0.56	Si
10	Danish guideline Danish Colorectal Cancer Group (DCCG)	2013	+	BS	-	0.65	Si
11	Swedish guideline Socialstyrelsen	2014	+	BS	-	0.78	Si
Guías Regionales							
12	Quebec guideline Comité de l'évolution des pratiques en oncologie	2006	+	BS	-	0.62	Si
13	AHS guideline Alberta Health Services	2014	+	BS	-	0.7	Si

	Institución	Año	Involucrados todos los profesionales relevantes	Evidencia	¿Se usa GRADE?	Puntos AGREE	¿Se recomienda?
14	Catalonian guideline Generalitat de Catalunya, Departament de Salut	2009	-	BS	-	0.51	No
Sociedades quirúrgicas/oncológicas							
15	ASPSM American Society of Peritoneal Surface Malignancies	2014	+	C, OE	-	0.52	No
16	ESMO guideline European Society for Medical Oncology working group	2012	+	BS	+	0.73	Si
17	GBI guideline The Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland	2007	+	BS	-	0.71	Si
18	ASCRS guideline The American Society of Colon and Rectal Surgeons	2012	-	BS	+	0.67	Si
19	EURECCA guideline European Registration of Cancer Care	2013	+	OE	-	0.72	Si
20	CHICG Guideline Canadian HIPEC Collaborative Group	2015	+	BS, OE	-	0.58	Si
Conferencia /consenso							
21	Int. Workshop the 5th Workshop on Peritoneal Surface Malignancy	2008	-	C, OE	-	0.54	No

BS: búsqueda sistemática. OE: opinión de expertos, C: consenso.

Tabla 11. CP en Cáncer Colorrectal. Resumen Revisiones Sistemáticas

Autor y año	Población	Artículos incluidos	Resultados	Eventos adversos	Comentario
Barríos 2009	Adultos con CP CaCR	16: 1 RS, 15 series	SG mediana 28-60 meses SG 5 años: 28%-49%	Mortalidad: 0%-12% Morbilidad: 23%- 56% Reintervención:4-11%	Escasa calidad de la evidencia. Necesarios más estudios. AMSTAR Score 6/11
Cao 2009	Adultos con CP CaCR tratados con CRS+HIPEC QTIP o Quimioterapia postoperatoria temprana (EPIC).	47: 1 ECA, 2 comparativos y 43 descriptivos.	Estudios comparativos: CRS+QTIP peroperatoria mejora la SG: HR 0.55, IC 95%: 0.40-0.75 (4 estudios, n=271) CCR + QTIP mejora la SG HR 0.47, IC 95%: 0.32-0.69 (2 estudios, n=201). Estudios descriptivos: SG: de 11.9 a 60.1 meses	Mortalidad: 0%-12% Morbilidad: 14%-76%	No estudios de coste ni calidad de vida. Riesgo de sesgo por calidad de estudios, además de sintetizar ensayos con casos y control en el meta-análisis (Pooled HR). AMSTAR Score 4/11
De Cuba 2013	Adultos con CP y Metástasis hepáticas	6, observacionales 136 pacientes	CRs+HIPEC+hto metástasis hepáticas vs. CRS+HIPEC: HR:1.24 (IC95%:0.96-1.60)	No descrito	Escaso n.º pacientes. Poca descripción MA AMSTAR Score:4/11
Mirnezami 2014	Adultos con CP y CaCR Comparación: CRS y QTIP vs. QTS	4:1 ECA, 3 caso-control. N.º pacientes: CRS+HIPEC: 187 QTS: 155	MA. El análisis combinado mostró que la Intervención tiene una mayor SG a 2 años OR 2,78 (IC95%: 1,72-4,51) y 5 años: 4,07(IC95%: 2,17 -7,64).	Mortalidad: 0-8% en el grupo CRS+QTIP:	No datos de calidad de vida ni costes. AMSTAR Score 6/11

Autor y año	Población	Artículos incluidos	Resultados	Eventos adversos	Comentario
Heaney 2015	CP y CaCR Y CRS con/sin HIPEC	19: 1 ECA, 3 caso-control, 15 series	SG mediana: CC0: 25-62 meses; CC1: 11-35, CC0/1:15.8-42 CC2/3:2.4-32. Meses SG 5 años CC2/3: 0-4.7%	Resultados ECA Verwaal Mortalidad: CC0/1:1/18 CC2/3: 7/10 pacientes Morbilidad mayor: 80% de los casos CC2/3	AMSTAR Score 3/11
Baratti 2016	Pacientes con CP de origen CaCR tratados con CRS y QTIP	32: 19 estudios de cohortes y 13 comparativos no controlados	Series: mediana ajustada SG: 31,6 meses (rango 16-51 meses) SG 5 años: 31% (22%-50.5%) Comparativos: Mejora mediana SG frente a controles: 35 vs 17 meses. Estrictos criterios de selección: mediana SG CRS+HIPEC 62.7 meses vs 23.9 meses controles con QTS.	Morbilidad grave: 17.6-52.4% (promedio ajustado 32.6%). Mortalidad: 0-8.1% (promedio ajustado 2.9%).	Alto riesgo de sesgo. No detalla metodología estadística. No resumen de costes. No resultados de calidad de vida AMSTAR Score 2/11
Klaver 2016	Pacientes con Ca CR y CR.	21 guías: 11 nacionales, 3 locales, 6 de sociedades oncológicas o quirúrgicas y conferencia de consenso. Valoración según GRADE y AGREE-II.	En 15/21 guías se recomendó CRS+HIPEC sólo en pacientes seleccionados (Nivel de evidencia 1B). También se alcanzó un consenso importante sobre el beneficio del trabajo en equipo multidisciplinar y de la posibilidad de realizar una CRS completa (CC0-1), ambos sin evidencia que los apoye.	No valorados	No evidencia ni consenso para aspectos, como: la PET CT preoperatoria, cirugía "second look" en pacientes de alto riesgo, selección óptima de pacientes para CRS+ HIPEC, procedimiento de HIPEC y QTS perioperatoria. AMSTAR Score 6/11

Guías Clínicas

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

a) **“Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. Interventional procedure guidance” 2010.**

Documento que reemplaza el IPG116 y en el que se hacen recomendaciones sobre la eficacia y seguridad del procedimiento. El documento está incluido en la vía clínica NICE del Cáncer Colorrectal y se actualizó, sin cambios relevantes, en enero de 2012.

En el mismo se concluye que:

1. La evidencia actual sobre la eficacia de la cirugía cito-reductora (CRS) seguida de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) indica cierta mejoría de la supervivencia de pacientes seleccionados con CP de origen CR pero la evidencia es escasa en otros tipos de cáncer.

2. La literatura muestra una importante morbilidad y mortalidad asociadas que deben equilibrarse con los beneficios potenciales para cada paciente. Por tanto, el procedimiento sólo deberá utilizarse con un régimen clínico especial, consentimiento, monitorización, auditoría e investigación.

3. Los clínicos que deseen realizar este procedimiento deberán:

- Informar a las autoridades del sistema sanitario al que pertenezcan.
- Asegurar que los pacientes y sus cuidadores entienden la incertidumbre que rodea al procedimiento en relación con la eficacia y la morbilidad-mortalidad potenciales y el largo periodo de recuperación, y proporcionarles información clara por escrito.
- Someterse a un proceso de auditoría y revisión de los datos clínicos y evolución de todos los pacientes en los que se realice.

4. La selección y el tratamiento de los pacientes debe realizarse por un equipo multidisciplinar, incluyendo oncólogos y cirujanos con experiencia en el procedimiento.

5. NICE alienta una mayor investigación que debería ser en forma de estudios clínicos controlados aleatorizados con clara descripción de los criterios de selección de los pacientes y los tipos de cáncer incluidos. Deben definirse bien los regímenes de quimioterapia, y las medidas de resultado deben incluir la supervivencia y la calidad de vida.

Estas recomendaciones se basan en la opinión de especialistas de distintas sociedades médicas y una revisión rápida de la literatura realizada en

mayo 2009 (IP 256/2) y que incluye 1717 pacientes procedentes de 1 RS publicada en 2007 [Bijelic 2007], 1 ECA y su estudio de extensión [Verwaal 2003 y 2008], 4 estudios comparativos no aleatorizados, y 1 serie de casos. Además, 12 series de casos proporcionan datos sobre efectos adversos.

b) **Colorectal cancer: diagnosis and management (2014). Colorectal cancer (2011) NICE guideline CG131 and Improving outcomes in colorectal cancer (2004) NICE cancer service guidance CSG5 (2016).** UK. Guía elaborada y revisada con criterios metodológicos: preguntas (eficacia, seguridad, aplicabilidad, costes, calidad); revisión sistemática, recomendaciones basadas en la evidencia, herramientas de aplicación (casos clínicos), algoritmos e información pública.

Recomendación:

- Tratamiento alternativo para la enfermedad metastásica avanzada al tratamiento estándar recomendado (Quimioterapia sistémica o tratamiento biológico de primera línea) en su algoritmo. Remite a la guía de procedimientos del 2010.

c) **En 2016 NICE. Surveillance report 2016 – Colorectal cancer (2011) NICE guideline CG131 and Improving outcomes in colorectal cancer (2004).**

El seguimiento de la guía del año 2016, tanto de los resultados como de la nueva evidencia concluye:

- La nueva evidencia no apoya el papel de la HIPEC en CP de origen colorrectal en este momento.

American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of colon cancer 2012.

Referencia: **Chang 2012.**

Guía realizada en febrero 2010 y basada en una revisión de la literatura en MEDLINE, PubMed, Embase y The Cochrane Database of Collected Reviews. Utilizan el sistema Grade (ver Anexo A) para establecer el grado de evidencia de las recomendaciones.

Sobre la CP concluyen:

- El tratamiento de la CP debe ser multidisciplinar e individualizado y puede incluir la citorreducción quirúrgica.

- La definición de la CC óptima, el impacto de la QTS moderna y el papel de la HIPEC están insuficientemente definidos.

Grado de recomendación 2C

Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States.

Referencia: **Turaga 2014.**

Consenso de expertos. Emplean un método Delphi modificado en el que se envía a determinados cirujanos, que realizan CRS+HIPEC, un cuestionario que incluye 7 parámetros HIPEC: método abierto/cerrado, temperatura, volumen de perfusión, fármaco, dosis, momento de la administración del fármaco, tiempo total de perfusión. Envían 69 cuestionarios y reciben 48, lo que supone una respuesta del 69%.

Con las respuestas recibidas elaboran un consenso y un protocolo estandarizado:

1. Método: cerrado.
2. Fármaco: Mitomicina C.
3. Dosis: 40 mg.
4. Momento: 30 mg tiempo 0, 10 mg a los 60 min.
5. Volumen: 3 l.
6. T.^a: 42.º
7. Duración de la perfusión: 90 min.

National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Colon Cancer version 2-2016. USA.

- CRS+HIPEC se considera experimental y no se avala fuera de la investigación clínica.
- Se reconoce la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen sus riesgos y beneficios.

Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2014).

Referencia: **van Cutsem 2014.**

Guía Multidisciplinar de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) elaborada con gradación de las recomendaciones y nivel de evidencia según la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA)- Servicios de Salud Pública de EEUU [Khan 2010] (ver Anexo A) aunque no detalla la metodología empleada para su elaboración ni para el establecimiento de las recomendaciones. Tampoco toma en cuenta las preferencias de los pacientes ni hay estudios o instrumentos de aplicabilidad, seguimiento o costes.

Recomendación:

- En pacientes con CP, la CRS+HIPEC realizada por centros especializados puede mejorar la supervivencia global, así como la supervivencia sin progresión de enfermedad en pacientes seleccionados con PCI bajo y CC completa.

[Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación B].

Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion and Cytoreductive Surgery (CRS) for Peritoneal Malignancy (PM) from Colorectal and Appendiceal Primary Cancers. (País de Gales 2014).

Referencia: **Webb 2014.**

Guía-Evaluación de la Evidencia para implementación regional, incluye un resumen de la evidencia (con detalles metodológicos), estudio de costes en dos escenarios, indicadores o escalas a usar (incluye indicadores de calidad de vida, dolor y depresión entre otras).

Conclusión:

- La evidencia es moderada a fuerte en relación a la CRS+ HIPEC en supervivencia a los 2 y 5 años comparado con el tratamiento estándar, a pesar de la baja calidad de los estudios.
- En dos de sus hospitales el coste de CRS+HIPEC está entre 61 000 y 70 000£ (72 639 a 83 357 Euros). - **Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. 2015.**

Referencia: **Dubé 2015.**

Guía que asienta en el consenso alcanzado por el Canadian HIPEC Collaborative Group (CHICG), en el que participan 11 cirujanos y 2 oncólogos expertos en neoplasias peritoneales, y representantes de pacientes. Los expertos deben responder a 40 preguntas definidas y previamente se realiza una búsqueda en PubMed, entre 1990 y 2013, empleando los términos “peritoneal carcinomatosis,” “PC,” “intraperitoneal chemotherapy,” “HIPEC,” “colorectal neoplasms” (or cancers), “colonic neoplasms” (or cancers), “rectal neoplasms” (or cancers), “pseudomyxoma peritonei,” “debulking,” and “chemohyperthermia.” Se incluyen estudios descriptivos y estudios clínicos. Se definen varios niveles posibles de acuerdo entre los participantes (ver Anexo A).

Tiene como objetivo estandarizar la aplicación de este tratamiento en Canadá con criterios comunes diagnósticos, terapéuticos (quirúrgicos o farmacológicos) además de criterios organizativos, de formación e investigación. Toma en cuenta las preferencias de los pacientes al ser parte del grupo de elaboración. No incorpora datos o instrumentos de aplicabilidad o costes. No recoge datos de eficacia ni seguridad.

En ella se establecen directrices sobre:

- La organización y estructura de los centros con programas de CRS+HIPEC incluyendo el reconocimiento y apoyo de las organizaciones locales y nacionales correspondientes así como la necesidad de acreditación y los recursos necesarios. Grado de consenso A.
- La composición del equipo terapéutico que, necesariamente, debe ser multidisciplinar, con experiencia en el manejo de los pacientes con CP y en la tecnología a emplear. Así, Dube y cols. señalan que el equipo debe incluir cirujanos con formación oncológica, anestesiólogos, perfusionistas (opcional), farmacéuticos, enfermeras, profesionales de apoyo (fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas etc), residentes, patólogos, intensivistas, oncólogos médicos y gastroenterólogos. La dirección del equipo la ejerce el cirujano, que debe tener entrenamiento en CRS+HIPEC. Grado de consenso A.
- El número mínimo anual de casos. El número de casos de cada cirujano no está definido, pero se menciona que el Peritoneal Surface Oncology Group International sugiere que un equipo o centro debe tratar al menos 20 casos anuales. Grado consenso B.
- La cirugía y otras pautas de acción relativas a las tres fases en las que se divide el tratamiento: Fase de Evaluación Intraoperatoria; Fase CRS; Fase de HIPEC Grado de consenso alcanzado A.

Además, se indica:

- La necesidad de evaluación de resultados para el desarrollo y respaldo de los programas de HIPEC.
- Los resultados que deben ser evaluados y que incluyen: complicaciones, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida y relación coste-efectividad.
- La obligatoriedad de la inclusión de todos los pacientes que reciben esta modalidad de tratamiento en una base de datos prospectiva.

SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015.

Referencia: **Aranda 2015.**

Guía elaborada por la Sociedad Española de Oncología Médica tras una revisión de la literatura y opinión de expertos. Evalúan la fuerza de la evidencia y recomendaciones según lo establecido por IDSA-United States Public Health Service Grading System for evidence-based ranking of recommendations in clinical guidelines [Khan 2010] (ver Anexo A).

Recomendación:

- El tratamiento con CRS+HIPEC, realizado por grupos con experiencia, puede mejorar la SG y la SLP en pacientes seleccionados con CP.

[Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación B].

Clinical practice guidelines for the management of metastatic colorectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO) (Grecia 2016).

Referencia: **Dervenis 2016.**

Guía Multidisciplinar, elaborada a partir de la evidencia y consenso (Método Delphi). No detalla la metodología ni la revisión sistemática previa. Tampoco toma en cuenta las preferencias de los pacientes ni hay estudios o instrumentos de aplicabilidad, seguimiento o costes.

El nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones son los utilizados por la ESMO (ver Anexo A).

La intervención incluye como alternativa a la HIPEC, la QIPPTN (quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana normotérmica), y las mencionan en conjunto en las recomendaciones como “quimioterapia intraperitoneal perioperatoria”.

Recomendaciones:

- En pacientes con CP de origen CaCR se puede considerar la opción de tratamiento con CRS máxima y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria seguidas de quimioterapia sistémica. [Nivel de evidencia II, Fuerza de Recomendación B].
- Los procedimientos se deben realizar en centros específicos. [Nivel de evidencia II, Fuerza de Recomendación B].
- Los mejores resultados oncológicos se obtienen cuando se logra una CC completa, la enfermedad intraperitoneal tiene una extensión limitada y los pacientes tienen buen estado funcional. [Nivel de evidencia II, Fuerza de Recomendación B].

ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. 2016.

Referencia: **van Custem 2016.**

Guía Multidisciplinar de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), elaborada por consenso, sin revisión sistemática de la literatura previa, con gradación de la evidencia y las propuestas de recomendaciones de los expertos invitados.

No toma en cuenta las preferencias de los pacientes ni hay estudios o instrumentos de aplicabilidad, seguimiento o costes. Se utilizó la gradación de las recomendaciones y nivel de evidencia según la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos (ver Anexo A).

Recomendación:

- La CRS y la HIPEC pueden considerarse en pacientes con metástasis peritoneal limitada y en centros hospitalarios con amplia experiencia en el uso de la HIPEC.

[Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B].

Otras fuentes de Evidencia:

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADT. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: Clinical Effectiveness & Guidelines. 2016 Nov.

Respuesta rápida en la que se remiten a la RS publicada por de Cuba [de Cuba 2013] y al Consenso de la American Society of Colon and Rectal Surgeons [Chang 2012].

International recommendations for the management of peritoneal metastases. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) 2016. <http://www.psogi.com/psogi/international-recommendations-for-the-management-of-peritoneal-metastases/>

El procedimiento está indicado en CP de origen apendicular y en CaCR con CP de tamaño pequeño-mediano. No hay documento técnico publicado para estas recomendaciones.

Investigación en curso: En el Anexo C se reseñan los estudios en desarrollo identificados en clinicaltrials.gov.

Tabla 12. CP secundaria a Cáncer Colorrectal. Resumen Guías Clínicas

Institución, año	Intervención	Variables	Resumen de efectividad	Comentarios
NICE 2010	CRS + HIPEC	Supervivencia, calidad de vida, mejoría de síntomas, tasa de recurrencia, retorno al trabajo y ocio.	RS con SG a 5 años del 19% (16 estudios). 1 estudio no aleatorizado de 506 pacientes que compara CRS+HIPEC (271) con CRS+ QIPPT (123) y CRS+ HIPEC + QIPPT (112) no observa DS en la mediana de SG (19.2, 19.2 y 21.6 meses) (p = 0.61). Serie clínica mejora calidad de vida (SF 36) pasando de 69.5 a 80 a los 6 meses (no refieren significación).	Guía de procedimiento referida en otra guía clínica actualizada en 2014 y esta última con un informe de seguimiento del año 2016.
NICE 2014 (y seguimiento 2016)	CRS + HIPEC	Supervivencia, calidad de vida, mejoría de síntomas, tasa de recurrencia, retorno al trabajo y ocio.	No aporta resumen de la evidencia más que la referencia a la guía de 2010. Solo menciona en la versión online como alternativa restringida al tratamiento estándar del Ca CR. En 2016 no le otorga un rol en el tratamiento del Ca CR avanzado.	Guía Clínica con seguimiento de resultados y nueva evidencia del año 2016.
American Society of Colon and Rectal Surgeons 2012	CRS+HIPEC		CRS puede incluirse en el manejo de la CP La CC óptima, el impacto de la QTS moderna y el papel de la HIPEC están insuficientemente definidos:	Grado de recomendación 2C GRADE
American Society of Peritoneal Surface Malignancies 2014	HIPEC	Estandarización HIPEC	Método: cerrado, Fármaco: Mitomicina C Dosis: 40 mg; Momento: 30 mg tiempo 0, 10 mg a los 60 min; Volumen: 3 l T [°] : 42°, Duración perfusión: 90 min	Opinión de expertos

Institución, año	Intervención	Variables	Resumen de efectividad	Comentarios
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014	CRS + HIPEC	Supervivencia sin progresión de enfermedad Supervivencia Global	No hace, aunque si gradúa el nivel de evidencia y la fuerza o grado de las recomendaciones. Evidencia: Nivel IV, B	No datos metodológicos de revisión de literatura ni elaboración de la Guía.
Wales NHS 2014	CRS + HIPEC	Supervivencia, calidad de vida, mejoría de síntomas, tasa de recurrencia, costes.	Evidencia moderada a fuerte en relación a CRS+HIPEC en SG a 2 y 5 años comparado con el tto estándar, a pesar de la baja calidad de los estudios.	
SEOM 2015	CRS+HIPEC	SG, SLP	Puede mejorar SLP y SG en casos seleccionados. Evidencia IV, B	No aporta datos de eficacia ni seguridad. No proporciona datos de la revisión de la literatura.
Canadian HIPEC Collaborative Group 2015	CRS + HIPEC	Establece que deben medirse: SG, SLE, Calidad de vida, Complicaciones.	No aporta datos	No datos de complicaciones, efectividad ni costes. No detalla la metodología para la revisión de literatura previa.
Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO) 2016	CRS+ HIPEC o EPIC	No establece específicamente indicadores a medir	Supervivencia mediana 19 meses y Supervivencia Global al 3er año: 39% y a los 5 años del 19%.	Detalla la metodología para la revisión de literatura valoración de la evidencia y el Método Delphi
ESMO 2016	CRS+ HIPEC	SLP, SG	No hay resumen de la evidencia, aunque si gradúa el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones.	No datos metodológicos de revisión de literatura aunque específica que las recomendaciones y sus valoraciones de la evidencia fueron hechas por expertos.

Conclusiones:

- En pacientes con CP de origen colorrectal la indicación de CRS+HIPEC no puede considerarse definitivamente establecida.
- La eficacia de CRS+HIPEC sobre la supervivencia global y libre de progresión de pacientes seleccionados con CP se basa en evidencia 1b derivada de un ECA, con limitaciones metodológicas, y de estudios observacionales.
- El procedimiento se asocia a una notable morbilidad y mortalidad. Sin embargo, es escasa la descripción de eventos adversos y factores asociados.
- Existe una notable heterogeneidad en las características de los pacientes, la extensión de la enfermedad, el tratamiento sistémico asociado y el régimen de tratamiento de HIPEC (fármaco, dosis, ruta, momento, duración).
- La citorreducción incompleta, con o sin HIPEC, no parece ofrecer ventaja alguna sobre la supervivencia de los pacientes.
- Sin embargo, otros señalan que la definición de la CC completa es insuficiente y que el consenso alcanzado sobre los beneficios de la consecución de la CC completa o casi completa (0-1) se basa en niveles de evidencia muy limitados.
- Se carece de evidencia y consenso sobre numerosos aspectos incluyendo la valoración preoperatoria, las técnicas de imagen (PET/TAC), la selección óptima de los pacientes, el procedimiento de HIPEC, la elección del quimioterápico y el tratamiento sistémico perioperatorio.
- El consenso alcanzado sobre los beneficios de la multidisciplinariedad del proceso carece de evidencia que lo sustente.
- La CRS+HIPEC debe restringirse a pacientes bien seleccionados y en centros que cuenten con una adecuada formación, organización, seguridad y soporte técnico.
- Las guías disponibles carecen de evidencia y consenso sobre la mejor estrategia de tratamiento para la CP de origen CR por lo que diferentes instituciones recomiendan que el procedimiento sólo deberá realizarse con un régimen clínico especial de monitorización, auditoría e investigación.
- Existe unanimidad en la necesidad de potenciar la realización de estudios de alta calidad metodológica, multicéntricos y preferentemente aleatorizados.

2. CP secundaria a Cáncer Gástrico

El cáncer gástrico (CG) se reconoce como la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo en ambos sexos [Yan 2007d] y la CP es la forma más frecuente de metástasis y recurrencia [Leake 2012, Yan 2007d]. En el 20%-30% de los carcinomas gástricos el tumor se disemina y crea metástasis en la cavidad peritoneal. Se ha demostrado que la diseminación peritoneal es más frecuente que las metástasis hematógenas y que entre el 50%-60% de los pacientes con CG que fallecen muestran progresión de la enfermedad y CP [Leake 2012, Wei 2016]. Datos poblacionales recientes señalan que la CP está presente en el 14% de los casos en el momento del diagnóstico de CG. El peritoneo es el único sitio de metástasis en el 10% de los pacientes con CG y el primer/único sitio de recurrencia tumoral tras cirugía curativa en el 12%-40% de los pacientes [Thomassen 2014].

Los pacientes con CP de origen gástrico tienen un pésimo pronóstico con una supervivencia mediana de sólo 3-7 meses [Yang 2011, Thomassen 2014]. El tratamiento adyuvante y/o neoadyuvante puede mejorar la tasa de supervivencia tras la cirugía curativa en el CG, pero no reduce significativamente la tasa de recurrencia peritoneal. La supervivencia mediana de pacientes con CP y quimioterapia oscila entre 9.5 y 12 meses [Seshadri 2016].

Evidencia primaria:

Yang y cols. [Yan 2011] realizan un ECA fase III para evaluar la eficacia de CRS+HIPEC en el tratamiento de la CP. Es un estudio de brazos paralelos en el que comparan CRS con CRS+HIPEC con mitomicina y cisplatino aleatorizando a 34 pacientes en cada uno de los brazos. Tras evaluar la supervivencia mediana, la mortalidad a los 32 meses del tratamiento y las complicaciones graves, concluyen que el tratamiento con CRS+HIPEC puede mejorar la supervivencia de la CP con aceptable morbilidad.

En 2014, **Rudloff y cols.** [Rudloff 2014] publican un ECA en el que se compara el impacto de la QTS frente al tratamiento multimodal (CRS+HIPEC y QTS) en la SG en pacientes con carcinomatosis gástrica. Los autores concluyen que el tratamiento multimodal puede mejorar la supervivencia en pacientes seleccionados con limitada carga de enfermedad y en los que se logra la CC completa. Debe reseñarse que este estudio no logró la tasa de participación prevista y tiene escasa potencia.

Tabla 13. CP secundaria a Cáncer Gástrico: Ensayos Clínicos Aleatorizados

Autor /País/Diseño	Intervención	Resultados
Yang 2011 China ECA abierto Aleatorización ordenador n=68, potencia adecuada Inclusión: 20-75 años Karnofsky >50 Sin metástasis extraperitoneales Expectativa vida >8 semanas. Nivel de evidencia:1+	Grupo I: CRS+HIPEC con MMC y Cisplatino 43.º,60-90 min 34 pacientes PCI:15 mediana Grupo Control: CRS 34 pacientes PCI:15 mediana	CCO/1:58.8% en ambos grupos SG mediana: p=0.046 I:11 meses; C:6.5 meses Mortalidad a los 32 meses de seguimiento: I: 85.3%, C: 97.1% Complicaciones graves: NS I:14.7%, C: 11.7% En análisis multivariante: CRS+HIPEC, CCO/1, CP síncrona, QTS >6 ciclos y ausencia de complicaciones graves son predictores independientes de mejor supervivencia
Rudloff 2014 EEUU ECA, preliminar n=17 pacientes Adenoca gástrico metastásico en peritoneo y resecable Aleatorización ordenador Nivel evidencia 1-	Grupo GYMS: gastrectomía, metastasectomía, HIPEC y FOLFOXIRI sistémico.n=9 Grupo C: sólo FOLFOXIRI	7 de 9 pacientes GYMS CCO SG mediana: GYMS: 11.3 meses, Grupo C:4.3 4 pacientes del grupo GYMS sobrevivieron >12 meses. Ningún paciente del grupo C sobrevivió >11 meses Todos los pacientes vivos a los 12 meses tenían un PCI≤15 y CC completa.

Evidencia secundaria:

En 2011, **Gill y cols** [Gill 2011] realizan una RS sobre la supervivencia, mortalidad y morbilidad del tratamiento con CRS+HIPEC de la CP establecida secundaria a CG.

Los autores identifican estudios publicados entre 2000 y 2010 en lengua inglesa en varias bases de datos electrónicas (Medline, Embase, Scopus, BIOSIS Previews, and the Cochrane Library) mediante una estrategia de búsqueda amplia y definida respecto al tipo de estudio, población diana, intervención y medidas de resultado primarias y secundarias.

De las 144 referencias identificadas, seleccionan finalmente diez estudios (1 prospectivo controlado no aleatorizado, 6 series de casos prospectivas, 3 series de casos retrospectivas) con un nivel de evidencia 3 SIGN (re-

ferencias en Anexo B). Los autores no hacen evaluación alguna de la calidad metodológica de los estudios ni del riesgo de sesgo.

Los estudios incluyen en total 441 pacientes, con un número de casos por estudio que oscila entre 7 y 159 y un seguimiento mediano de 46 meses (rango: 19-74 meses). La edad media de los pacientes es de 48 años. La HIPEC se realizó con técnica abierta (4 estudios), cerrada (4 estudios) y abierta/cerrada (2 estudios). Aunque diversos, los agentes quimioterápicos más frecuentes son cisplatino y mitomicina. La duración de la HIPEC osciló entre 30 y 120 minutos. Los autores indican que no realizan MA debido a la heterogeneidad entre los estudios.

La variable primaria de supervivencia se evaluó como mediana de SG en meses y porcentaje de SG a 1-, 2- y 5 años y los resultados de cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 14.

La mediana de SG, basada en 5 estudios, fue de 7.9 meses y alcanzó los 15 meses en los casos en los que se logró una CC completa (4 estudios). Siete estudios describen una SG a 1 año del 43%. Dos estudios describen una SG a los 5 años del 13%.

Respecto a la morbilidad y mortalidad (Tabla 15), nueve estudios describen 19 muertes relacionadas con el tratamiento lo que supone una mortalidad global del 4.8%. La morbilidad es del 21.5%. Las complicaciones más frecuentes fueron abscesos, fístulas, dehiscencias anastomóticas y toxicidad hematológica.

Los autores precisan que los datos de la mediana de supervivencia obtenidos suponen una notable mejoría frente a los tres meses de los pacientes tratados sólo con medidas de soporte y especialmente en los pacientes en los que se logra la CC completa. Sin embargo, no queda claro de donde proviene la supervivencia de los pacientes tratados con medidas de soporte.

Apuntan también que las tasas de morbilidad y mortalidad son similares a las descritas en CP de otros orígenes y que, dada la fatal evolución del CG con CP, dichas tasas pueden ser aceptables para los pacientes.

Los autores concluyen:

- Aunque existe controversia y la evidencia existente es de limitada calidad, la CRS+HIPEC puede ser beneficiosa en pacientes con CP secundaria a CG si se logra la citorreducción completa para lo que resulta imprescindible una cuidadosa selección de los pacientes y una adecuada experiencia quirúrgica.
- Son necesarios ECA para delinear el papel de esta estrategia terapéutica en pacientes con CG y CP.

Tabla 14. CP secundaria a Cáncer Gástrico. Estudios Incluidos en la RS de Gill 2011

Autor	País	Diseño	Casos	SG meses mediana	SG con CCR0/1	SG 1a %	SG 2a %	SG 5a %	Morbilidad %	Reoperación %	Mortalidad %	Estancia Hospital días
Glehen	Francia	Serie casos retrospectivo multicéntrico	159	9.2	15	43		13			6.5	
Yan	China	Serie casos prospectiva	21		43.4	50	42.8		14.3		10.7	
Shen	EEUU	Serie casos prospectiva	43	6.1					43		4	15
Scaringi	Francia	Prospectivo controlado	26	6.6	15				27		11	16
Roviello	Italia	Serie casos prospectiva	12						27.9	8.2	1.6	7
Farma	EEUU	Serie casos retrospectiva	9	8		22.2	11.1		55.6		5.6	
Yonemura	Japón	Serie casos prospectiva	107	11.5	19.2	35.5	13.1		21.5		7	
Mussa	Italia	Serie casos prospectiva	7			68	50	13			14.3	
Fujimura	Japón	Serie casos retrospectiva	15			57	21		50	33.3	0	
Beaujard	Francia	Serie casos prospectiva	42			48	33		9.6	4.8	3.6	11
Total/mediana			441	7.9 (6.1-11.5)	15 (9.5-43.4)	43 (22-68)	18 (11-50)	13	21.5		4.8 (0-14.3)	

Tabla 15. CP secundaria a Cáncer Gástrico. Eventos adversos. Gill 2011

Autor	Sepsis	Fístula	Absceso	Dehiscencia	Íleo	Toxicidad hematológica	N.º muertes/Causa de Muerte
Glehen							NC
Yan	1		1	1	2		3/2 Íleo, 1ARDS, 1 neumonía
Shen							NC
Scaringi		9	5			2	1/ shock séptico
Roviello		5	2		1	5	1/FMO
Farma			1			3	1/ACVA
Yonemura		1	6	6			3/1 FRA, 1 Dehiscencia-A, 1 hemorragia
Mussa	1						1/ NC
Fujimura			2				0
Beaujard				1	2	3	3/1 EP, 1 FMO, 1 Shock séptico
Total	2	15	17	8	5	13	

ARDS: Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto. ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo. FRA: Fracaso Renal Agudo. EP: Embolismo Pulmonar. FMO: Fracaso Multiorgánico

En 2014, **Coccolini y cols.** [Coccolini 2014] publican un MA de ECA investigando los efectos de la QTIP en pacientes con CG avanzado. Realizan la identificación de la literatura hasta Diciembre de 2012 en 7 bases de datos electrónicas empleando los siguientes términos: “intraabdominal chemotherapy”; “stomach”; “gastric cancer”; “carcinoma”; “randomized trial”; “meta-analysis” combinados con AND/OR. Revisan, asimismo, las listas de referencia de los estudios identificados. Los criterios de selección incluyen ECA en pacientes con CG avanzado (con/sin CP) que reciben cirugía con o sin QTIP. Todos los pacientes deben tener un adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica confirmado histológicamente y someterse a una resección potencialmente curativa.

La metodología empleada para la selección de los estudios, la extracción de datos y la valoración de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos es adecuada. AMSTAR Score 6/11. Los autores asumen que los distintos tipos de QTIP deben considerarse una misma forma de terapia y no establecen diferencias o análisis de subgrupos en función del tipo de QTIP.

Seleccionan 20 ECA, publicados entre 1987 y 2011, que aportan un total de 2145 pacientes (1152 aleatorizados en el brazo de resección radical+ QTIP y 993 en el de resección radical sin QTIP). Los autores utilizan las directrices de la Colaboración Cochrane para su valoración y señalan que 3 de los estudios son de alta calidad, 15 de adecuada calidad y 2 de baja calidad.

Respecto a la mortalidad global, los resultados del MA muestran una mejora significativa en el grupo que recibe QTIP a 1-, 2- y 3 años mientras las diferencias pierden la significación estadística a los 5 años (Figuras 5 y 6). Estos datos aplican tanto para los estudios que evalúan la cirugía + QTIP para el tratamiento de la CP ya establecida como para aquellos que lo emplean como profilaxis de la CP. Como se observa en las figuras, el número de estudios y pacientes es claramente inferior en el primer caso. Metodológicamente el grado de consistencia entre los estudios, evaluado mediante el estadístico I^2 , es aceptable.

El análisis combinado muestra una reducción en la tasa de recurrencia peritoneal en el grupo tratado con QTIP (Figura 7). Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo dos estudios incluyen pacientes con CP establecida y que existe una importante heterogeneidad estadística entre ellos.

En cuanto a la morbilidad (Figura 8), el análisis combinado de diez estudios muestra que 114 de 616 pacientes en el brazo de la QTIP y 60 de 558 en el grupo sin ella, presentaron algún tipo de evento adverso. Resultados que son claramente favorables al grupo que no recibe QTIP con una OR de 1.82 (IC95%:1.29-2.57) aunque la heterogeneidad es alta. Los autores no describen los eventos adversos.

Figura 5. Mortalidad global a 1 (A) y 2 (B) años. Tomado de Coccolini 2014

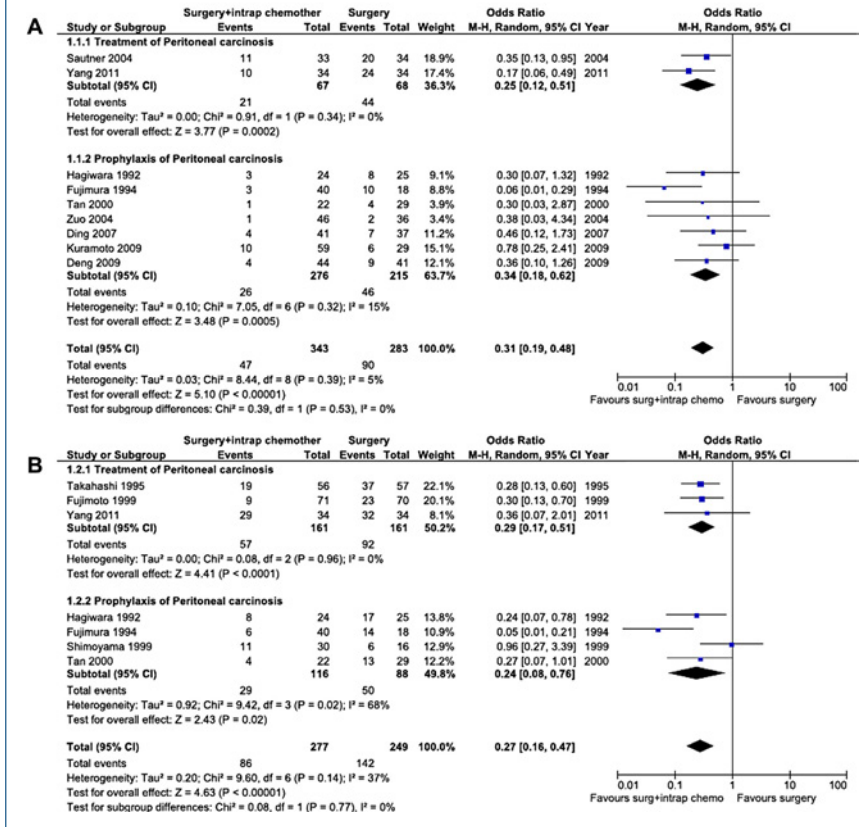


Figura 6. Mortalidad global a 3 (A) y 5 (B) años. Tomado de Coccolini 2014

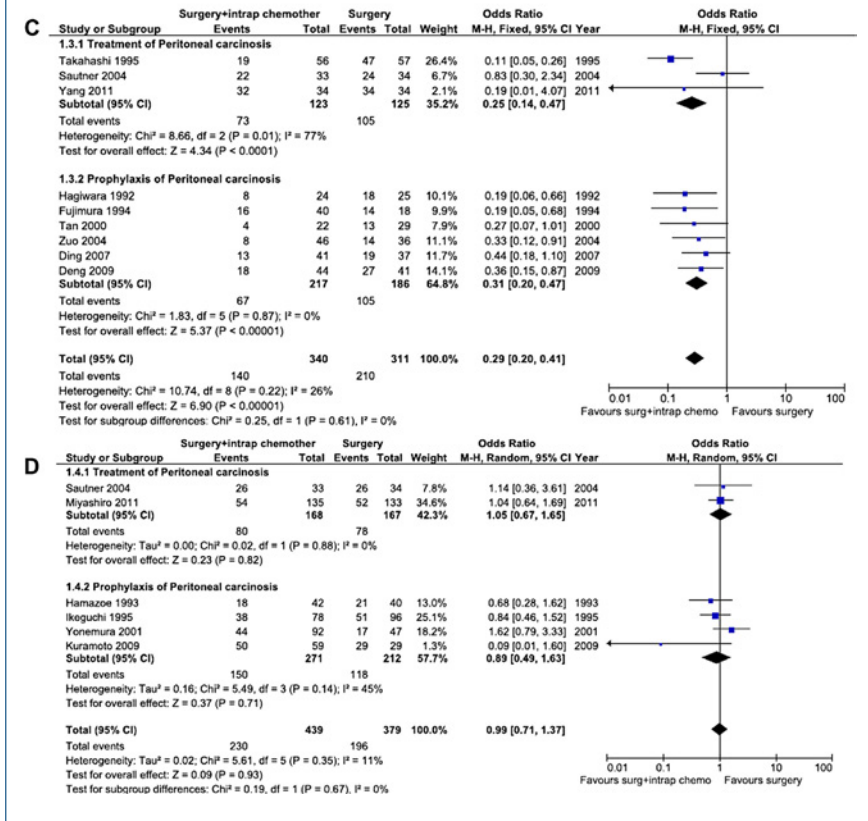


Figura 7. MA. Recurrencia Peritoneal. Tomado de Coccolini 2014

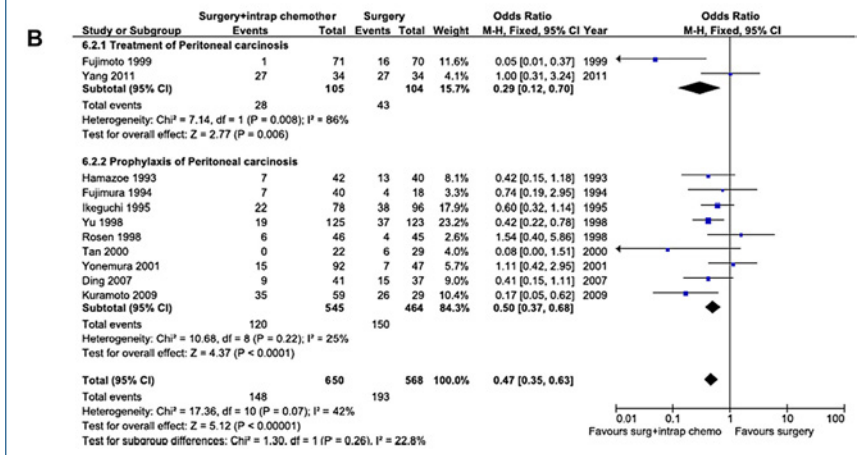
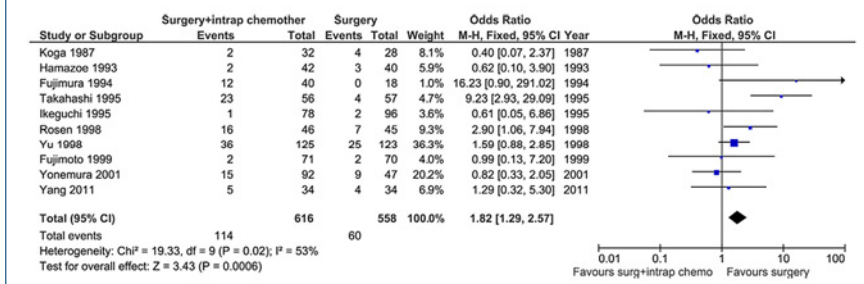


Figura 8. MA: Morbilidad. Tomado de Coccolini 2014



Los autores concluyen que:

- La QTIP ejerce un efecto favorable en el manejo del CG y la profilaxis y tratamiento de la CP con una mejora de las tasas de supervivencia pero con un aumento de las complicaciones postoperatorias.
- En su opinión, la QTIP debería formar parte de la práctica clínica común en el tratamiento del CG avanzado con o sin CP.
- No existen indicaciones definitivas de uso de CRS y QTIP en la CP.

En 2015, **Coccolini y cols.** publican otra RS con MA, AMSTAR Score 6/11, que investiga el impacto del grado de citorreducción (completa, incom-

pleta) sobre la supervivencia a 1-, 2-, 3- y 5 años en pacientes con CP de origen gástrico [Coccolini 2015].

Realizan la búsqueda en 2014 en Medline, Embase, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews y CINAHL. Como términos de búsqueda emplean: 'cytoreduction', 'stomach', 'gastric cancer', 'carcinosis', 'randomized trial', 'meta-analysis' combinados con AND/OR. Los criterios de selección incluyen estudios en pacientes con CC grados 0,1 (CC0-CC1) o grados 2,3 (CC2-CC3) y con QTIP. Además de comparar estos grupos respecto a la SG realizan análisis de subgrupos evaluando el impacto en la SG de CC0 vs CC1 y el del grado de extensión de la CP. Calculan el estimador del efecto, RR, mediante un modelo de efectos aleatorios.

Incluyen 9 estudios de los que 1 es un ECA [Yang 2011] y el resto comparativos no aleatorizados (ver referencias en Anexo B). Su calidad es alta tras evaluarla con la herramienta MINORS (Methodological index for non-randomized studies. The Cochrane Collaboration).

Los estudios aportan datos de 748 pacientes, en 417 de ellos se alcanzó CC0-CC1 y en 324 sólo CC2-CC3. La Tabla 16 muestra las características de los estudios incluidos.

Tabla 16. CP en CG. Estudios incluidos en Coccolini 2015

Autor Año	Pacientes	CC01	CC23	Extensión CP	QTP
Yonemura 1996	83	28	55	P1-P2:40 pcs. P3:43. 68 pc enf. primaria 15 pc recurrente	HIPEC abierta MMC, CCDP, Etopósido, 10 l sol salina 42-43.º 60 min
Glehen 2004	49	25	24	Gilly I:13 pcs; II: 5 III: 12; IV: 19	HIPEC cerrada MMC, 4-6l, 90 min
Hall 2004	74	37	37		HIPEC abierta MMC, 3 l, 41.º, 120 min
Yonemura 2005	107	47	60	P1-P2: 35 pcs. P3: 72 pcs.	HIPEC abierta MMC, CCDP Etopósido, 8 l, 42-43.º
Cheong 2007	154	93	61		EPIC: 5-FU CCDP 60 min/día, 4 días
Scaringi 2008	26	8	18	Gilly I y II: 5 pcs; III:6; IV: 15.	HIPEC abierta MMC, CCDP Etopósido, 8 l,41-43.º, 60-90 min

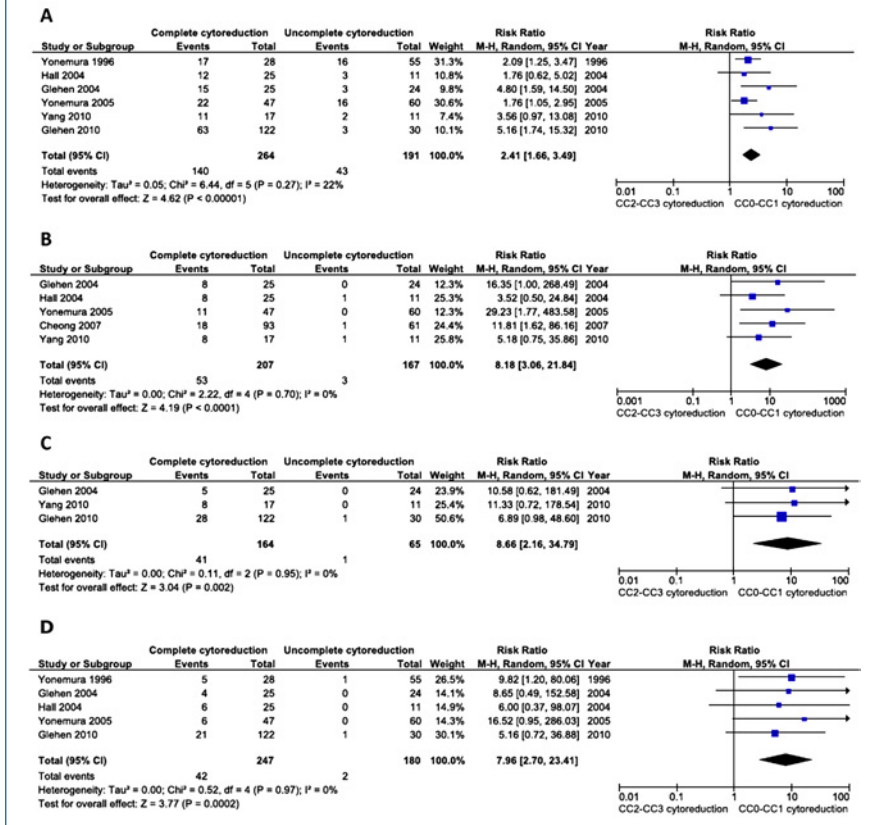
Autor Año	Pacientes	CC01	CC23	Extensión CP	QTP
Glehen 2010	159	122	30	Gilly I y II: 71 III y IV: 64. PCI 9.4 (95 pcs.)	HIPEC: MMC+ CCDP o OXI+IRI, 5-FU y LV 30 min, 43.º EPIC: 1l/m2 ringer 5días 1.º: MMC, 2.º-5.º: 5-FU
Yang 2010	25	17	11	PCI mediano 12	HIPEC abierta MMC, CCDP 12 l, 43.º, 90-120 min
Yang 2011	68	40	28	PCI mediano 15	HIPEC abierta MMC, CCDP 6 l, 43.º, 60-90 min

Pc: paciente. MMC: Mitomicina C, CCDP: Cisplatino, OXI: oxaliplatino, IRI: Irinotecan, 5-FU: 5-Fluoracilo, LV: leucovorin. PCI: Peritoneal Cancer Score.

El MA muestra que la supervivencia a 1-, 2-, 3- y 5 años (Figura 9, paneles A, B, C y D) es favorable al grupo con CC0-CC1 con RR de 2.41, 8.18, 8.66 y 7.96 respectivamente. Aunque el número de estudios difiere en cada uno de los subanálisis, existe una adecuada consistencia entre ellos sin heterogeneidad estadística significativa.

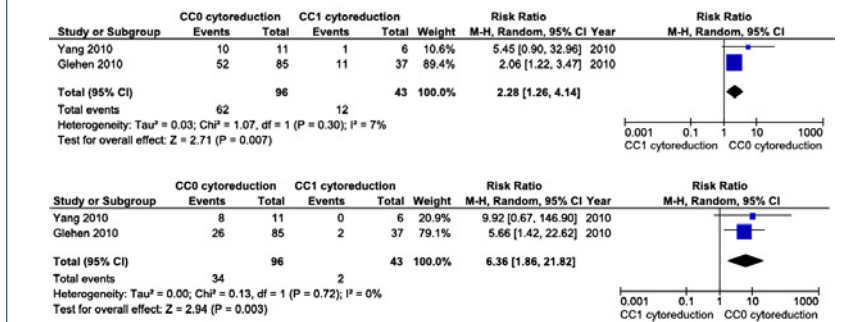
Sin embargo al valorar estos resultados debe tenerse en cuenta la enorme amplitud de los intervalos de confianza del estimador en el análisis a los 2, 3 y 5 años.

Figura 9. CP por CG. MA. Supervivencia. Tomado de Coccolini 2015



Al comparar CC0 con CC1 (Figura 10) también se observa un significativo beneficio de CC0 en la supervivencia a 1 y 3 años con RR de 2.28 y 6.6 respectivamente y, aunque el número de estudios y pacientes es reducido, no existe heterogeneidad estadística.

Figura 10. CP por CG. MA. Tomado de Coccolini 2015



Los autores también señalan que, en todos los tramos, la supervivencia cambia significativamente por encima y por debajo de un PCI de 12. Sin embargo estos datos los obtienen de un único estudio multicéntrico y con CP de diferentes orígenes [Glehen 2010].

La morbilidad oscila entre 1.1% y 38.5% pero los estudios no describen la morbilidad en función del grado de CC alcanzado.

Los autores concluyen que:

- La SG a 1-, 2-, 3- y 5 años aumenta cuando se alcanza CC0 y CC1.
- La CC0 aumenta la SG comparada con CC1.

En 2015, **Di Vita y cols** [di Vita 2015] realizan una RS con el objetivo de identificar el papel de la HIPEC en el tratamiento de la CP.

Realizan la búsqueda en The Cochrane Library y PubMed empleando los términos: “gastric cancer”, “peritoneal metastases”, “hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”, “intraperitoneal hyperthermic chemotherapy”, y “chemohyperthermia”. Limitan la búsqueda a estudios publicados en inglés.

Hacen también una búsqueda manual de las referencias de los estudios localizados. No indican cuando realizan la búsqueda pero describen el proceso de selección de los estudios, de los que finalmente incluyen 11 (ver referencias en Anexo B) cuyos resultados sintetizados se muestran en la Tabla 17.

No se realiza ningún tipo de análisis combinado sino una descripción de los resultados individuales.

Los autores concluyen:

- A pesar de la escasa calidad de la evidencia, la HIPEC puede ser efectiva en la CP de origen gástrico si se logra la resección completa o casi completa de todos los implantes peritoneales.
- Es necesario realizar ensayos clínicos para definir adecuadamente el papel del tratamiento en los pacientes con CP por CG.

Tabla 17. CP por Cáncer Gástrico. Estudios incluidos por Di Vita 2015

Autor y n.º pacientes Tipo de estudio	Técnica abierta/ cerrada (n); CC-0 n, %	Citotóxicos empleados	Brazo control CC-0 (%)	SG mediana (meses)
Hultman 18 pacientes Cohorte prospectiva	QTS neoadyuvante CRS HIPEC abierta EPIC (n=8).10 pacientes no pueden ser tratados CCO: 6/8 (75%)	5 pacientes cisplatino y doxorubicina 90 minutos 3 pacientes 5-FU y oxaliplatino.	No	SG 14.3 (IC95% 6.6–20.3) CCR-0:19 (IC95%: 6.9–27.1) Mortalidad 90 días: 10% Morbilidad: 62.5%.
Wu 62 pacientes Con CP y metástasis ováricas por CG (n=32) Solo metástasis ováricas por CG (n=30) Cohorte prospectiva	CRS +HIPEC abierta: 32 CP y metástasis ováricas (n=15) Metástasis ováricas (n=17) CC: No consta	Oxaliplatino intraoperatorio en 3-4 l, 43 °; 60 min.	CRS (n=30) CP y metástasis ováricas (n=17) Solo metástasis ováricas (n=13) CC: No consta	Brazo HIPEC:15.5 meses (IC95% 12.1–18.9) vs. Brazo control: 10.4 meses (IC95% 8.5–12.2), p=0018. Mediana SG en los 15 casos tratados con HIPEC mayor que los 17 casos tratados con CRS sin HIPEC (p=0.046) En los 30 casos con metástasis ováricas, la mediana de SG fue similar en ambos grupos (p=0.141).
Choi 68 pacientes Fase I	Gastrectomía paliativa + QTIP normotérmica con irinotecan	Dosis inicial 50 mg/m ² , 1 l de salino a 37. °Incremento progresivo de dosis. Repetido cada 3 semanas	No	SG 15.6 meses (IC95% 8.4–22.8 meses)
Yang 34 pacientes ECA	CRS +HIPEC abierta (n=34) CCO:20/34 (58.8%)	Cisplatino+ Mitomicina C en 600 ml de salino a 43°C, 60–90 min	CRS (n=34) CCO:20/34 (58.8%)	Brazo tratamiento:11.0 meses (IC95% 10–11.9); Brazo control: 6.5 meses (IC95% 4.8–8.2) p=0.046
Glehen 159 pacientes Retrospectivo	CRS +HIPEC cerrada:77 CRS +HIPEC abierta:67 CRS +HIPEC abierta +EPIC (n =12) CCO:89/159 (56.0)	Intraoperatorio: Régimen basado en Mitomicina C sola o con cisplatino, 60–120 min a 41–42.5°C o un regimen de oxaliplatino con irinotecan o 5-FU y leucovorin a 43°C en 30 min, Ringer lactato 1l/m ² . EPIC durante 5 días	No	SG mediana: 9.2 meses. SG a 1-, 3-, y 5- años fueron 43, 18 y 13% respectivamente.

Autor y n.º pacientes Tipo de estudio	Técnica abierta/ cerrada (n); CC-0 n, %	Citotóxicos empleados	Brazo control CC-0 (%)	SG mediana (meses)
Yonemura 107 pacientes Retrospectivo	CRS+CHPP abierta (n=42) CC0:29/42 (43.9%)	Mitomicina C+ cisplatino+ etoposido in 8l de salino, a 42-43°C, 60 min	CS+CHPP (n=65) CC0:18/65 (28%)	Global: 11.5 meses. CC0 =15.5 meses CC incompleta=7.9 meses
Hall 34 pacientes Comparativo no aleatorizado	CRS+HIPEC (n=34) CC0:7/34 (21%)	Mitomicina C, a 40°C, 120 min	Cirugía convencional (n=40) CC0: No consta	A pesar de enfermedad más avanzada en el grupo de tratamiento comparado con el grupo control (P <0.001), la SG fue similar en ambos grupos. CC0-1: SG a los 2 años del 45% CC2: SG a los 2 años del 8%
Glehen 49 pacientes Retrospectivo	CRS +CHPP abierta (n=49) CC0:5/49 (10.2)	Mitomicina C, 46-48°C, 90 min		Global:10.3 meses Estadios I-II con CP: 19.0 meses Estadios III-IV con CP: 6.6 meses
Scaringi 26 pacientes Retrospectivo	CRS +CHPP abierta (n=26) CC0:8/26 (30.8%)	Mitomicina C a 41-43°C, 90-120 min	Casos sin CP demonstrable (grupo profilaxis) (n=11) Cirugía convencional+HIPEC CC0:11/11 (100%)	Brazo tratamiento 6.6 meses (p <0.05) CC0 =15 meses CC incompleta=3.9 meses (p <0.007) comparado con grupo de profilaxis: 23.4 meses (p <0.05)
Yonemura 83 pacientes Prospectivo	CRS +CHPP abierta: n=83 CC0:28/83 (33.7%)	Mitomicina C+cisplatino+etoposido en 8 l de salino, a 42-43°C, 60 min		CC0 =13 meses; CC incompleta: 6.8 meses. SG a 1- y 5-años: 43 y 11%.
Yonemura 41 pacientes	CHPP abierta (n =41) Second look (n=12)	Cisplatino+ Mitomicina, flujo de entrada 52°C, flujo de salida 42°C.		SG a 3 años: 28.5%. Second look: PR en 7/14 (50%). Desaparición ascitis en 7/9 (77%)
CHPP: closed circuit continuous hyperthermic peritoneal perfusion.				

En 2016, **Feingold y cols** [Feingold 2016] publican un estudio que, si bien está referido como RS, no incluye datos relativos a la metodología empleada en la identificación y selección de los estudios que incorpora (AMSTAR Score 2/11).

Incluyen 13 estudios (ver referencias en Anexo B) de los que 8 son series clínicas retrospectivas con nivel de evidencia 3 SIGN y 5 son ECA. En estos, se aleatoriza a los pacientes con CP a CRS+QTIP (HIPEC, EPIC) o a tratamiento estándar.

Tabla 18. CP por Cáncer Gástrico. Estudios incluidos por Feingold 2016

Autor/año	N.º casos	Diseño	Seguimiento Mediano	Supervivencia	Morbilidad/ Mortalidad
Hultman 2013	18	Prospec Fase II	14.3 m	SG 14.3 m (6.6, 20.3)	62.5% eventos adversos
Wu 2013	32	Serie	11 m	CRS+HIPEC:15.5 m CRS:10.4 p=0.018	NS CRS+HIPEC vs CRS
Glehen 2010	159	Serie	20.4 m	Mediana:9.2 m 1-,3- y 5 a: 43%, 18%, 13%.	Grado 3-4:27.8% Mortalidad 6.5%
Hall 2004	34	Serie	NC	R0-1 vs R2-3: 11.2 vs 3.3 m R0-1 1a, 2a: 45%, 45% R2-3 1a, 2 a: 16%, 8%	35% CRS+HIPEC vs 17.5% en control contemporáneo sin resección nodal
Yonemura 2005	107	Serie	46 m	mediana:11.5; 5a:6.7% CC0 vs CC2/3: 15.8 m vs 7.9 SG 5a de 13% y 2%.	21.5% Mortalidad:2.8%
Scaringi 2008	26	Serie	NC	mediana SG: 6.6 m curativa:15 m paliativa:3.9 m recurrencia: 50% a 2a.	27% Mortalidad:5%
Yonemura 1996	83	Serie	46 m	SG 1 y 5 a: 43%, 11%	3.6% perforación intestinal 2.4% toxo médula ósea 1.2% disfunción renal

Autor/año	N.º casos	Diseño	Seguimiento Mediano	Supervivencia	Morbilidad/ Mortalidad
Yonemura 1991	41	Serie	41.6 m	mediana: 14.6 m 3 a: 28.5%	5% l renal, 5% leucopenia 2% perforación intestinal
Hagiwara 1992	49/25 HIPEC	ECA	NC	Mejoría del 34.6% a 1.5 a y del 41.7% a 3 años (p <0.01)	Leucopenia y trombopenia
Sautner 1994	67/33 HIPEC	ECA	72.5 m	1-, 2- y 5 a 42%, 13%, 8% vs 74, 43%, 30%.	Nausea, vómitos, diarrea en 73%
Takahashi 1995	113/56	ECA	36 m	3-a: 38% vs 20% quimioterapia iv.	2 fístulas HIPEC
Yang 2011	68/34 HIPEC	ECA	32 m	Mediana CRS+HIPEC:11 m CRS:6.5 m (p=0.046)	4 en CRS, 5 en CRS+HIPEC
Rudloff 2014	16/9 HIPEC	ECA	NC	Mediana CRS+HIPEC:11.3 QT: 4.3 Si SG >12 m: todos PCI ≤15 y CC completa.	1 muerte shock séptico

NC: no consta. m: meses.

Los autores señalan que las tasas de mortalidad a 1- y 2- fueron superiores en los tratados con QTIP mientras no hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad a los 5 años.

En cuanto a las complicaciones, indican que los estudios primarios tienden al sesgo de selección de resultados con una escasa descripción de los efectos adversos del tratamiento.

Efectos adversos que, por otro lado, son bastante heterogéneos sin que haya una clara razón para dicha variabilidad si bien barajan como posibilidades: la presencia de una mayor carga de enfermedad peritoneal, una mayor proporción de gastrectomías totales o la administración de una segunda línea de quimioterapia adyuvante.

Todos los estudios recomiendan que el procedimiento se realice en centros con alto volumen de neoplasias peritoneales. Sin embargo, no aportan datos ni evidencia que sustente dicha recomendación.

Respecto a las series de casos retrospectivas los autores señalan que, reconociendo sus limitaciones y especialmente su sesgo de selección, los datos de esos estudios sugieren que un subgrupo de pacientes con CP tratados con CRS+HIPEC tiene una evolución diferente del esperado en pa-

cientes con el mismo estadio y gravedad y tratados sólo con quimioterapia sistémica.

Los autores concluyen:

- Los datos descritos, si bien aún limitados e inmaduros, podrían apuntar hacia un papel emergente del tratamiento con CRS+HIPEC en la CP secundaria a CG, siendo necesario que exista una relación proporcionada entre los posibles beneficios y los riesgos y cargas del procedimiento y el reconocimiento de que es improbable una opción curativa.

Guías Clínicas.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer version 3.2016. págs 1-105. (<http://www.nccn.org>)

No se hace mención al tratamiento con CRS+HIPEC.

ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Referencia: **Smyth 2016**

Esta guía multidisciplinar de la Sociedad Europea de Oncología Médica sobre cáncer gástrico elaborada con gradación de recomendaciones y nivel de evidencia validados [Khan 2007], aunque no consta si se realizó una RS previa., expone que en la CP datos de ECA realizados en Asia apoyan el uso de CRS+HIPEC en pacientes seleccionados. Sin embargo, no existen ECA en pacientes no asiáticos.

Conclusión:

- En la actualidad no puede recomendarse el tratamiento con CRS+HIPEC fuera del contexto de la investigación clínica.

Otras fuentes de Evidencia

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADT. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: Clinical Effectiveness & Guidelines 2016 Nov.

Respuesta rápida en la que se remiten a la RS de Di Vita [2015] y a los ECA de Yan [2011] y Rudloff [2014].

Conclusiones:

- Los datos que sustentan los efectos favorables del tratamiento multimodal en la CP establecida son escasos y proporcionan un limitado nivel de evidencia.
- Existen datos que sugieren que el procedimiento puede tener un papel en pacientes seleccionados, con baja carga de enfermedad peritoneal y en los que se pueda lograr la citorreducción completa.
- Dada la ausencia de evidencia firme, en el proceso de decisión clínica es fundamental que exista una relación proporcionada entre los posibles beneficios y los riesgos y cargas del procedimiento y el reconocimiento de que es improbable una opción curativa.
- Es necesaria más investigación clínica para definir el papel de CRS+HIPEC en la CP de origen gástrico.
- De hecho, la guía de práctica clínica de la ESMO establece que en CP de origen gástrico no puede recomendarse el tratamiento con CRS+HIPEC fuera del contexto de la investigación clínica.

Investigación en curso: En el ANEXO C se reseñan los estudios en desarrollo identificados en clinicaltrials.gov.

Tabla 19. CP secundaria a Cáncer Gástrico. Resumen de Revisiones Sistemáticas						
Autor, año	Población	Artículos incluidos	Resultados	Eventos adversos	AMSTAR Score	Comentario
Gill 2011	CP establecida secundaria a CG CRS+HIPEC	10: 1 controlado no aleatorizado, 9 series de casos. 441 pacientes	SG mediana 7.9 meses Si CC0/1: 15 meses SG 1 año:43% 5 años: 13%	Morbilidad: 21% Mortalidad: 4.8%	4/11	No evalúa calidad estudios 1 años. No valora riesgo de sesgo.
Coccolini 2014	CG avanzado (con/sin CP) y tratamiento con cirugía con o sin QTIP	20 ECA 2145 pacientes	QTIP reduce mortalidad: 1-, 2-, 3 años. No diferencias significativas a 5 años. Reduce tasa de recurrencia peritoneal	Morbilidad: QTIP vs No QTIP: OR 1.82 (IC95%:1.29-2.57).	6/11	Sólo 2 estudios evalúan recurrencia peritoneal. No describen efectos adversos.
Di Vita 2011	CG con CP	11 estudios, 1 ECA	No aporta datos medios o globales	No aporta datos medios o globales	1/11	No evalúa la calidad ni describe efectos adversos
Coccolini 2015	CP por CG CRS+HIPEC o EPIC	9: 1 ECA, 8 comparativos no controlados 748 pacientes: CC0-CC1 417 CC2-CC3 324	MA: CC0-1 vs CC2-3: SG a 1,2,3, 5 años: RR 2.41, 8.18, 8.66 y 7.96 a favor CC0-1. CC0 vs CC1. SG a 1 y 3 años RR 2.28 y 6.6 a favor CC0 Punto corte eficacia: PCI=12.		6/11	RR con amplios IC en todos los casos.
Feingold 2016	CP por CG	8 series clínicas, 5 ECAs	SG a 5 años sin diferencias significativas entre CRS+HIPEC o tratamiento estándar.	Morbilidad:10- 62.5% Mortalidad:2.8-6.5%	2/11	No se describe la metodología

3. CP secundaria a Cáncer de Ovario

En el Carcinoma Epitelial Ovárico (CEO) la posibilidad de CP al momento del diagnóstico es alta (70% en estadios FIGO IIIc y IV), como también lo es su aparición posterior por recaída (100% a los 5 años) estando asociada al mayor porcentaje de mortalidad de entre todas las recurrencias de CEO.

Aunque la incidencia y mortalidad del CEO han descendido un promedio del 1.6% y el 0.3% por año entre 1997–2006 [Horner 2010], constituye la principal causa de muerte por neoplasias ginecológicas [Liu 2010] y menos del 50% de los casos sobreviven a los 5 años [Heintz 2006, Jemal 2009].

El estándar de tratamiento actual de la CP en CEO avanzado (III/IV) es la quimioterapia sistémica o neoadyuvante +/- CRS [NICE 2016, Wright 2016]. Existe evidencia de calidad aceptable [Jaaback 2016], en forma de ECAs que en el CEO la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria de varios ciclos (no incluye la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica), aumenta la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de enfermedad, aunque con una mayor incidencia de efectos adversos.

Son numerosas las publicaciones relativas al empleo de CRS+HIPEC en CP secundaria a cáncer de ovario de las que las siguientes cumplen los criterios de inclusión fijados.

Evidencia primaria:

Spiliotis y cols. publican en 2015 [Spiliotis 2015] un Ensayo Clínico Aleatorizado evaluando la CRS+HIPEC en el CEO recurrente. A lo largo de 8 años (2006-2013) incluyen 120 pacientes con CEO avanzado (FIGO IIIc y IV) y enfermedad recurrente. En un diseño de brazos paralelos, 60 pacientes reciben CRS+HIPEC seguido de QTS (grupo intervención) y otras 60 reciben CRS+ QTS (grupo control).

Resultados:

SG mediana	Grupo HIPEC 26,7 meses; grupo control 13,4 meses (p <0,006)
SG 3 años	Grupo HIPEC 75%; grupo control 18% (p <0.01)
Mediana SG casos platino sensible/resistente	Grupo HIPEC: 26.8 vs 26.6 meses (p no diferencia significativa) Grupo control: 15.2 vs 10.2 meses (p=0.002)

Además señalan que las pacientes con PCI <15 y aquellas en las que se alcanza la CC completa, parecen tener mayor supervivencia.

Los autores concluyen:

- El uso de HIPEC junto a la extensión de la enfermedad y el grado de citorreducción alcanzado, ejercen un muy importante papel en la supervivencia de las pacientes.

Es un estudio con metodología insuficiente y en el que no se aportan detalles de la aleatorización, cálculo muestral ni aseguramiento de la asignación. La descripción de resultados es incompleta. El nivel de evidencia que proporciona es 1-.

Evidencia secundaria:

En 2007, **Bijelic y cols.** [Bijelic 2007] publican una RS en la que incluyen 14 estudios con 291 casos de pacientes con cáncer de ovario primario o recurrente avanzado (estadios III y IV) tratadas con CRS y QTIP.

Realizan la búsqueda en Medline empleando como términos: “ovarian carcinoma”, “ovarian cancer”, “hyperthermia”, “chemohyperthermia” “intra-peritoneal chemotherapy” y, “chemoperfusion”.

Todos los estudios son observacionales sin grupo control. De ellos, 13 son series clínicas retrospectivas y 1 es prospectivo. Nivel de evidencia 3 SIGN.

Los resultados de los estudios individuales se muestran en la Tabla 20. Los autores describen esos resultados sin realizar análisis alguno.

La RS tiene importantes limitaciones (AMSTAR Score 2/11).

Los autores concluyen:

- La escasa calidad de la evidencia y la heterogeneidad de los estudios incluidos limitan la capacidad para establecer de manera concluyente el beneficio del tratamiento.
- Aún así, puede tener un beneficio potencial en pacientes seleccionadas y en las que se logra la citorreducción completa.
- Se carece de estudios de coste-efectividad.
- Se deben realizar estudios prospectivos y de adecuada calidad metodológica.

Tabla 20. CP en Cáncer de Ovario. Estudios incluidos en Bijelic 2007

Autor	N casos	SG mediana meses	SG mediana CC óptima meses	SG (%)			Mortalidad %	Reintervención %	Complicaciones
				2 a	3 a	5 a			
Kober	12						4	4	Toxicidad hematológica (4%), renal (8%), perforación intestinal/dehiscencia (4%), absceso
Fijimura	6	21.9		20			0	8	Hemorragia (4%), absceso (4%)
Van der Vange	5						0	-	Fistula (15%)
Keemanovic	11	22					9	0	-----
Debree	19	54		71	63	42	10	16	Hemorragia (5%)
Chatzigeorgiou	20		29				10	-	Renal (10%), hematológica (15%)
Ryu	57					63.4	3.5	-	Renal (3.5%), perforación/dehiscencia (7%)
Zanon	30	28.1	37.8	60	35	12	3.3	6	Renal (6%), perforación/dehiscencia (6%)
Piso	19	33				15	5.2	16	Perforación/dehiscencia (10%), sepsis (5%), hemorragia (5%), absceso (10%)
Look	28	45.8	55.9	60			0	4	Fistula (3.5%), hemorragia (3.5%)
Reichman	13			55			0	-	No consta
Raspagliesi	40	31.5				15	0	0	Hematológica (7.5%), renal (5%), perforación / dehiscencia (2.5%)
Hadi	6			67	33		6.7	-	Perforación /dehiscencia (12%), fistula (8%), hemorragia (5%), sepsis (8%)
Rufian	30	48	66		46	37	0	6	Perforación /dehiscencia (3%), hemorragia (3%)

En 2009, **Barrios y cols** [Barrios 2009] actualizan la RS previa empleando similares criterios de inclusión. AMSTAR Score 6/11.

Localizan tres nuevas series de casos (ver referencias Anexo B) cuyas características son las siguientes.

Autor	N casos	SG mediana	SG 5 a	Reintervención	Morbilidad/Mortalidad
Cotte	81	---	28.4 %	-----	13.6 % /2.5%
DiGiorgio	47	24	16.7 %	12.7	21.3 % /-----
Levine	46	28.5	27.8%	-----	43.1 %/ 43.9%

Los autores concluyen:

- No hay evidencia suficientemente sólida que demuestre la eficacia de la cirugía de citorreducción con HIPEC para la CP de origen ovárico, pues no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado.
- Los casos en los que se logra una CC completa muestran mejores resultados de supervivencia, aunque el procedimiento se asocia con un riesgo elevado de muerte y de complicaciones mayores que afectan hasta al 40% de las mujeres.
- Debería realizarse al menos un ensayo clínico controlado para resolver la incertidumbre existente.

En 2009, **Chua y cols.** [Chua 2009] publican una RS en la que incluyen 19 estudios con 895 pacientes. Identifican los estudios en Medline, Pubmed y Embase en Mayo 2009 incluyendo aquellos con >10 pacientes con CEO avanzado o recurrente tratados con CRS+HIPEC. Analizan la calidad de los estudios mediante una herramienta validada (US Preventive Task Force). Los datos son extraídos y analizados siguiendo un protocolo definido. AMSTAR Score 4/11.

Los estudios localizados (ver referencias en Anexo B) son fundamentalmente de intervención no aleatorizados y observacionales y de escasa calidad metodológica. Nivel de evidencia SIGN 3.

Las variables primarias son mortalidad y morbilidad (evaluada según criterios del National Cancer Institute (ver Anexo A) y mediana de SG y SG a 3 y 5 años.

Realizan una síntesis narrativa de los resultados entre los que destacan los siguientes:

- HIPEC: observan importante variabilidad aunque el agente más frecuente fue Cisplatino, la T^a intrabdominal mediana de 42 °C (rango: 38-48 °C); duración mediana de la infusión 90 min (rango 60-120).

- Duración mediana del procedimiento: 4-10 horas
- Estancia hospitalaria: 8-25 días
- Morbilidad: grado I:6-70%; II:3-50%, III: 0-40%, IV:0-15%
- Mortalidad: 0-10%
- Mediana SG: entre 22 y 64 meses. En pacientes con CC completa entre 29 y 66 meses.
- SG a 3 años: del 35% al 63%.
- SG a 5 años: del 12% al 66%.

Los autores concluyen que:

- La heterogeneidad de los estudios y la falta de comparaciones impiden obtener una conclusión definitiva sobre su eficacia.
- A pesar de ello, los datos existentes sugieren que el tratamiento con CRS+HIPEC supone una ventaja en la supervivencia de las pacientes con morbilidad y mortalidad aceptables.

Dovern y cols., en 2010 [Dovern 2010], analizan la eficacia y seguridad de la HIPEC en la CP con la SG, la SLE y la morbi-mortalidad como variables primarias.

Realizan la búsqueda de estudios, publicados entre 1998 y octubre de 2008 en inglés, en 4 bases electrónicas. Seleccionan estudios con al menos 10 pacientes pero no limitan por el diseño. Los datos de cada estudio son extraídos y analizados por dos investigadores. AMSTAR Score 3/11.

Seleccionan 16 estudios (ver referencias en Anexo B) con 546 pacientes con CEO primario avanzado o recurrente cuyos resultados muestra la Tabla 21.

Tabla 21. CP en Cáncer de Ovario. Estudios incluidos en Dovern 2010

	N	SG* meses	SG 5-años %	SLE* meses	Mortalidad %	Causa
Di Giorgio	47	30.4	16.7	27.4	4.2	EP 2
Cotte	81	28.4	–	19.2	2.5	Dehiscencia 1 IAM 1
Bae	67	--	71.6	56.0	0	
Helm	18	31.0	--	10.0	5.6	EP 1
Rufian	33	48.0	44.0	28.0	0	
Raspagliesi	40	41.4	15.0	23.9	0	

	N	SG* meses	SG 5-años %	SLE* meses	Mortalidad %	Causa
Reichman	13	–	–	15.4	0	
Gori	20	64.4	–	57.1	-	
Yoshida	10	70.2	–	41.2	0	
Piso	19	33.0	15.0	18.0	5.3	Dehiscencia1
Zanon	30	28.1	–	17.1	3.3	EP 1
Ryu	57	76.1	63.4	48.7	3.5	Dehiscencia 2
De Bree	19	54.0	42.0	26.0	10.5	Dehiscencia 1 Sepsis 1
Chatzigeorgiou	20	–	–	–	10	Fallo renal 2
Deraco	27	–	–	21.8	3.7	CID 1
Hager	36	19.0	16.0	–	–	

* Media o mediana, EP: Embolismo pulmonar, IAM: infarto agudo de miocardio, CID: coagulación intravascular diseminada.

Entre los hallazgos destacan los siguientes:

- La SG mediana oscila entre 19 y 76.1 meses.
- La SG a los 5 años entre el 15% y el 71%.
- La mortalidad oscila entre el 0 y el 10%. En conjunto la mortalidad fue del 2.9% (14 de 481 pacientes).
- Las complicaciones mayores oscilaron entre 3%-50% con una tasa global del 34.5% (184 eventos en 533 pacientes).
- El 4.4% de los casos (21 de 476) requirió reintervención.

Los autores concluyen que:

- Se han descrito buenos resultados en la supervivencia con la adición de HIPEC al tratamiento del cáncer de ovario pero se acompañan de una elevada morbilidad sin que sea posible identificar qué pacientes podrían beneficiarse más del tratamiento.
- El alto riesgo de sesgo de selección en los estudios primarios exige ECAs.

En 2012, **Chan y cols.** realizan una búsqueda de publicaciones en inglés en Embase, Medline y Pubmed entre 1995 y 2011 empleando los términos “intraperitoneal,” “chemotherapy,” “hyperthermic,” “intraoperati-

ve,” and “ovarian cancer.” Identifican 24 estudios no aleatorizados (ver referencias en Anexo B) con 1167 pacientes. Las variables de interés primario son el % de CC óptima, SG, SLE, morbilidad mayor y menor. AMSTAR Score 2/11.

Realizan una síntesis narrativa de resultados entre los que destacan los siguientes (Tabla 22).

Tabla 22. CP en Cáncer de Ovario. Resultados de Chan 2012	
Generales	Protocolo HIPEC: T. ^ª mediana 42°C (37-45); duración mediana infusión: 90 min (60-120); variabilidad en agente. Duración CRS+HIPEC: mediana 480 min (330-620) CC óptima 66.3% pacientes (19%-100%)
Pacientes con CEO avanzado:	Mortalidad: 0-5% Morbilidad: menor entre 16% y 90%; mayor: de 0% a 40% SLE mediana entre 13 y 56 meses SG mediana entre 14 y 64 meses
Pacientes con CEO recurrente:	Mortalidad: 0-10% Morbilidad: menor entre 7% y 90%; mayor: de 0% a 49% SLE mediana entre 13 y 24 meses SG mediana entre 23 y 49 meses SG a 5 años: entre 12% y 54%.

Relacionan la mayor tasa de morbilidad y mortalidad en los casos de CEO recurrente con el hecho de que las pacientes habían recibido cirugía radical previa.

Los autores concluyen:

- Las ventajas de CRS+HIPEC sobre la supervivencia deben valorarse con cautela debido a la elevada morbilidad y la escasa calidad y la heterogeneidad de los estudios primarios.
- Se desconoce el régimen óptimo de quimioterápicos para la HIPEC.
- Son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para poder definir el papel de la HIPEC en el tratamiento del CEO.

En 2013, **Ubago-Perez y cols.** [Ubago 2013] actualizan la RS de Chua 2009 realizando una búsqueda de la literatura en MEDLINE, EMBASE, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), SCI (Science Citation Index) y Cochrane Database of Systematic Reviews, hasta el 4 de febrero de 2013. Los criterios de selección empleados fueron: estudios realizados en pacientes con CP secundaria a cáncer de ovario, en tratamiento con HIPEC

asociado a cirugía de citorreducción, en comparación con el tratamiento estándar (cirugía y/o quimioterapia intravenosa y/o quimioterapia intraperitoneal postoperatoria) o en ausencia de comparador, en los que se evaluó la eficacia (SG y SLP), calidad de vida y seguridad (mortalidad asociada al tratamiento y eventos adversos mayores quirúrgicos y sistémicos). Los diseños de los estudios incluíbles fueron: informes de evaluación de tecnologías sanitarias, meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de intervención no aleatorizados y estudios observacionales (casos y controles y series de casos). Se realizó una síntesis cualitativa de los resultados. AMSTAR Score 6/11.

En la revisión se incluyen 20 documentos. La RS de Chua y otros 19 estudios localizados con posterioridad a Mayo 2009 cuyo diseño es: de intervención no aleatorizados (4), casos y controles (4), series de casos (11).

Tabla 23. Resumen de Resultados. Ubago 2013

	N.º estudios	SG	SLP
Tto 1ario CRS+HIPEC	8 estudios (n=197).	mediana 27-41.7 meses	mediana= 24.8-30 meses.
Cirugía de intervalo, HIPEC tras QT neoadyuvante	4 estudios (n=63) CEO estadio III	mediana 68.6 meses	mediana:8.4-16.8 meses
Consolidación con HIPEC (respuesta completa tras CRS y QT adyuvante).	3 estudios comparativos (n=60) estadio III	5 años: 84.2 % vs 41.7 %	5 años: 63.2 % vs 29.2 %.
CRS+HIPEC tras cirugía primaria incompleta y QT con respuesta parcial o enfermedad estable	6 estudios (n=198) estadio III, caso-control	HIPEC respecto a grupo control SG a 5 años: 66.1 % vs 32.8 %.	HIPEC respecto a grupo contro a 5 años: 53.8 % vs 33.3 %.
Rescate con CRS+HIPEC (enfermedad recurrente tras respuesta inicial completa)	18 estudios (n=671) estadio III	con HIPEC: SG a 5 años: 57%-68.4% vs 17%- 42.7 %.	A 3 años: 50 % vs 18%.

Complicaciones más comunes: ileo paralítico, dehiscencias, fistulas, sangrado, infección de herida, derrame pleural y neumonía.

Toxicidad sistémica: anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipokalemia y fracaso renal.

En estudios comparativos no observaron diferencias significativas en la morbilidad postoperatoria entre tratados con/sin HIPEC.

Tras la valoración de la calidad metodológica de los estudios identificados y la realización de una síntesis cualitativa de sus resultados, los autores concluyen:

- El nivel de evidencia científica sobre el tratamiento con HIPEC en pacientes con CP secundaria a cáncer de ovario es moderado.

- Los estudios primarios localizados son series de casos, estudios de intervención no aleatorizados y estudios de casos y controles con gran heterogeneidad en la población incluida, el régimen de HIPEC, la definición y el grado de CC alcanzado por lo que no se pueden extraer conclusiones sólidas sobre la eficacia y seguridad de la CRS+HIPEC para el tratamiento de la CP de origen ovárico.

Chiva y Gonzalez-Martín publican en 2015 una RS con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de CRS+HIPEC en CEO. Realizan la búsqueda de la literatura en PubMed desde 2008 a Mayo 2014 empleando los términos HIPEC y “ovarian cancer” en título o *abstract*. De los estudios localizados, seleccionan 18 (ver referencias en Anexo B). De ellos, 11 aportan datos de 248 pacientes con CEO primario avanzado y 8 aportan datos de 499 pacientes con CEO recurrente.

Las variables primarias de eficacia son mediana SLE y SG y las de seguridad son morbilidad grave y mortalidad perioperatoria (1 mes desde el procedimiento).

Los autores no describen de forma estructurada los criterios de inclusión y exclusión empleados, no proporcionan las referencias de los excluidos ni la causa de su exclusión, no aportan información acerca del proceso de selección y extracción de datos de los estudios originales ni de si analizan o no su calidad metodológica, nivel de evidencia y riesgo de sesgo.

Combinan los resultados calculando una media/mediana ponderada por el número de casos en cada estudio para obtener el resultado final.

No proporcionan detalles de las características de los estudios originales ni de su diseño aunque en algún momento parecen señalar que se trata de series retrospectivas. Su puntuación AMSTAR es 2/11.

Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 24, 25 y 26.

Tabla 24. CEO primario y recurrente. Resultados globales. Chiva 2015		
	Ca Primario (n=248)	Ca Recurrente (n=499)
% CC0	66% (40-90)	71% (50-95)
%CC1	22% (7-42)	22% (7-42)
PCI	14.5	9.8
Duración cirugía	458 min	421 min
Morbilidad grave	19%	25%
Mortalidad	0-7%	0-7%
Estancia hospitalaria	15 días	15 días
Seguimiento	32 meses	30 meses

La Tabla 25 muestra los resultados de los estudios que incluyen pacientes con CEO primario así como las medias globales ponderadas. La mediana de SG fue de 37.3 meses (rango: 27-78), la SLE mediana de 14.4 meses (rango: 12-30) y la SG a los 5 años del 40% (rango: 28-72).

Tabla 25. CEO primario. Supervivencia. Chiva 2015					
Año	Autor	N	SG (meses)	SLE (meses)	5 años
2008	Digiorgio	21	27	25	---
2009	Paulov	31	34	26	---
2010	Roviello	14	----	----	55%
2010	Helm	26	41	16	33%
2011	Frenel	19	----	13	----
2011	Deraco	26	----	30	60%
2011	Parson	59	29	----	28%
2013	Gonzalez-Bayon	15	78	21	72%
2013	Bakrin	12	52	12	33%
2014	Cascales	23		----	----
2014	Massari	2	36	12	----
N total y medias ponderadas		248	37.6	14.4	40%

En la cohorte de cáncer recurrente, la SG mediana fue de 36.5 meses (rango: 23-62) y la SLE mediana de 20.2 meses (rango: 11-29).

Tabla 26. CEO recurrente platino-sensible. Supervivencia. Chiva 2015

Año	Autor	N	SG (meses)	SLE (meses)	Platino
2009	Carrabin	10	-----	10	9/10 sensible
2010	Helm	83	29	23	Sí
2011	Fagotti	42	38	24	Sí
2013	Gonzalez-Bayon	19	62	18	Sí
2013	Bakrin	247	42	---	Sí
2013	Furet	17	30	11	Sí
2014	Robella	70	28	-----	Sí
2014	Massari	11	27	12	Sí
N total y medias ponderadas		499	36.5	20.2	40%

Las tasas de morbilidad fueron del 25% y del 19% en los casos de CEO primario y recurrente respectivamente.

Los autores comparan estos resultados con la literatura y concluyen:

- El uso de HIPEC no supone ninguna ventaja aparente en términos de supervivencia en el tratamiento del CEO primario avanzado ni del recurrente.
- La HIPEC no puede considerarse un tratamiento estándar y no debe ofrecerse fuera del ámbito de la investigación clínica.

Huo y cols. publican en diciembre de 2015 una RS con MA en la que evalúa el uso de HIPEC+ CRS en el tratamiento del cáncer de ovario primario y recurrente [Huo 2015]. Identifican la literatura disponible en Medline, Pubmed, Embase, Google Scholar y Cochrane Database hasta el 17/04/2015. La estrategia de búsqueda empleada incluye los siguientes términos [“Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy” OR “HIPEC” OR “intraperitoneal”] AND [“ovarian” OR “ovary”] en forma de texto libre y términos Mesh. Realizan también búsquedas manuales en la lista de referencias de los estudios localizados. No se realizan exclusiones por idioma pero se excluye la literatura no publicada en forma estructurada. Seleccionan estudios con más de 10 pacientes. Emplean un formulario estandarizado para la extracción de datos y realizan un MA empleando un modelo de efectos aleatorios sobre las variables de interés.

La metodología es adecuada y los autores hacen todos los esfuerzos necesarios para mejorar su calidad. Todas las herramientas que emplean están referenciadas y actualizadas. Tiene una puntuación AMSTAR de 8/11.

Incluyen 37 estudios de los que 9 son comparativos (8 comparan HIPEC+CRS+quimioterapia con CRS+quimioterapia y 1 compara HIPEC+CRS con QT sistémica). De ellos sólo uno es un ECA que se clasificó como evidencia grado II de acuerdo a las directrices del National Health and Medical Research Council del 2000. Los restantes se clasificaron como evidencia Nivel III-2. Los 28 estudios restantes son estudios de cohortes y todos ellos son evidencia grado III-3.

Sólo un estudio ofrece resultados sobre calidad de vida. Ninguno de los estudios proporciona análisis coste-beneficio.

16 estudios incluyen CEO primarios y recurrentes y de ellos 8 proporcionan datos separados para cada grupo; 6 estudios incluyen tumores primarios y 15 sólo recurrentes. El tipo y la extensión de las peritonectomías difieren entre los estudios. El tipo de HIPEC se describe en los 37 estudios. El fármaco más empleado fue Cisplatino, solo o en combinación; la temperatura mediana intra-abdominal fue de 41.º y la mediana de infusión osciló entre 25 y 160 minutos. Ningún estudio usó quimioterapia postoperatoria precoz (EPIC).

La Tabla 27 muestra los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en el grupo tratado con CRS+HIPEC.

Tabla 27. CP en Cáncer de Ovario. Eficacia y Seguridad Huo 2015		
CRS+HIPEC		
	CEO primario	CEO recurrente
Eficacia		
SG (mediana)	46.1 meses	35.8 meses
1 a	88.2%	88.6%
2 a	71.3%	76%
3 a	62.7%	64.8%
4 a	48.9%	52.1%
5 a	51%.	46.3%
SLE (mediana)	19.2	17.8 meses
1 a	62.6%	54.6%
2 a	24.8%	19.6%
3 a	12.3%	14.9%
5 a	6%	7.9%
Seguridad		
Mortalidad 30 días	1.8% (0%-7.1%)	1.8% (0%-13.6%)
Morbilidad mayor	31.3% (1.8%-55.6%)	26.2% (1.8%-55.6%)
Morbilidad menor	40% (16%-60%)	27.5 (16%-60.2%)
Morbilidad mayor: Grado III/IV Morbilidad menor: Grado I-II.		

Además, observan que la SG es dependiente del grado de CC alcanzado y que los resultados empeoran con cada descenso en el grado de CC logrado. Así, en los casos con CC completa (CCO) la mediana combinada de supervivencia es de 45 meses y la SG a 1-,2-,3-,4- y 5 años es del 89%, 70%, 59%,52% y 48% respectivamente. En los casos con CC3 la SG es del 29% a 1 año, del 15% a los 2 años y del 0% con posterioridad.

Al comparar CRS+HIPEC+QT con CRS+QT sobre la variable SG mediante un modelo efectos aleatorios, se observa una mejora significativa de la SG con HIPEC+CRS+QT en todos los tiempos analizados (Tabla 28). A pesar de las diferencias en el diseño de los estudios, los datos indican una adecuada consistencia entre los mismos, evaluada mediante el estadístico I², en la mayoría de los momentos analizados.

Tabla 28. CP en Cáncer de Ovario. Supervivencia Global. Huo 2015

SG	N.º estudios	CRS+HIPEC n.º casos/total	CRS n.º casos/total	OR (IC95%), I ²
1 a	8	242/253	239/297	4.24 (2.17-8.3), 0%
2 a	7	205/239	189/285	2.57 (1.61-4.2), 0%
4 a	5	114/156	104/206	2.49 (1.51 4.1), 1%
5 a	6	102/170	94/218	2.53 (1.28-5.0), 46%
8 a	3	62/105	40/103	2.42 (1.38-4.24), 66%

Asimismo, realizan un análisis estratificado en función de si el tumor es primario/recurrente (Tabla 29). En el CEO primario, el análisis combinado de 3 estudios muestra mejorías significativas de la SG con CRS+HIPEC+QT frente a CRS+QT, excepto en el primer año.

En los recurrentes, el análisis de 4 estudios muestra una mejoría significativa en 1- y 3 años, aunque con un grado moderado de heterogeneidad, mientras existen diferencias significativas en la SG a los 2-,4- y 5 años. Ningún estudio analiza la SG a los ocho años.

Tabla 29. CP en Cáncer de Ovario. Supervivencia. Huo 2015

SG	N.º estudios	OR (IC95%)	I ²
Primario (Estadios I-IV)			
1 a	3	2.34 (0.50-10.84)	0%
2 a	3	2.57 (1.10-5.97)	0%
3 a	3	2.96 (1.49-5.98)	0%
4 a	3	3.18 (1.66-6.07),	0%
5 a	3	2.93 (1.59-5.39)	20%
8 a	3	2.42 (1.38-4.24)	66%
Recurrente			
1 a	4	3.48 (1.44-8.44)	0%
2 a	3	2.84 (1.01-7.89)	22%
3 a	4	7.39 (2.29-23.86)	59%
4 a	1	2.82 (0.71-11.2)	---
5 a	2	2.37 (0.4-14.12)	60%
8 a	0	-----	

En el análisis estratificado según el momento de la HIPEC, 4 estudios usan HIPEC tras CRS y QT adyuvante y otros 4 realizan HIPEC+CRS seguido de QT adyuvante.

Como se observa en la Tabla 30, la HIPEC tras CRS muestra una mejora significativa en la supervivencia global excepto en el primer año. La HIPEC+CRS antes de la QT muestra mejoras significativas de la SG en los primeros cuatro años.

Tabla 30. CP en Cáncer de Ovario. Resultados del MA. Huo 2015

Variable SG	N.º	OR (IC95%)	I ²
CRS+QT antes de HIPEC vs. CRS+QT			
1 año	4	2.98 (0.77-11.57)	0%
2 años	4	3.17 (1.46-6.89)	0%
3 años	4	4.10 (2.19-7.68)	
4 años	3	3.18 (1.66-6.07)	1%
5 años	3	2.93 (1.59-5.39)	46%
8 años	3	2.42 (1.38-4.24)	66%
HIPEC+CRS antes que QT vs. CRS+QT			
1 año	4	3.68 (1.53-8.87)	0%
2 años	2	2.19 (1.16-4.14)	0%
3 años	4	4.86 (1.89-12.5)	54%
4 años	2	3.77 (1.55-9.19)	0%
5 años	3	3.18 (1.01-10.03)	49%
8 años	0	-----	-----

Respecto a la morbilidad, solo un estudio [Warschkow 2012, comparativo unicéntrico] describe de manera independiente las complicaciones de HIPEC y CRS. Los autores observan que la CRS tiene una tasa de morbilidad mayor comparable a CRS+HIPEC (26.7% vs 28.6%). Sin embargo, la mortalidad a los 30 días fue significativamente mayor en el grupo con CRS sola. Los autores de la RS señalan la posibilidad de sesgo de selección en este resultado ya que en el estudio las pacientes con CEO primario avanzado que mejoraban tras la quimioterapia con taxol o carboplatino recibían HIPEC, mientras que las que no respondían no la recibían.

La calidad de vida es analizada sólo por un estudio. Argenta analiza la calidad de vida mediante el cuestionario VFACT-Qol antes y tras HIPEC+CRS en pacientes con CEO recurrente, platino-sensible y con CC óptima. La Qol empeoró significativamente tras el procedimiento (puntuación 126 vs 108, $p < 0.05$). A los 6 meses la puntuación mejoró al 90% del basal pero la diferencia fue estadísticamente significativa.

En cuanto a otras variables, el tratamiento con CRS+HIPEC tuvo un mayor tiempo de intervención que la CRS sola (5.2±1 horas vs 4±1 horas) así como mayor posibilidad de ingreso en UCI y mayor estancia hospitalaria.

Las Tablas 31 y 32 muestran los resultados principales de los estudios individuales.

Los autores indican que, en CEO primario, HIPEC+CRS+QT presenta un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia a los 2-,3-,4-,5- y 8 años mientras la mortalidad y morbilidad postoperatorias son similares a CRS+QT.

Los autores concluyen:

- Existe un emergente cuerpo de evidencia que respalda el uso de HIPEC más CRS y QT sistémica en el tratamiento del CEO primario (Estadio III) y recurrente frente a CRS+QT sistémica y que la citorreducción completa es un factor determinante de la supervivencia.
- Los resultados de los ensayos clínicos en marcha serán esenciales para clarificar el papel de la HIPEC en el tratamiento del CEO primario y recurrente.

Tabla 31. CP en Cáncer de Ovario. Resultados estudios individuales HUIO 2015

Autor (año)	País	N	Estadio/ Platino resis- tente (%)	SG (%)					SLE m	SLE (%)			Mortalidad (%)	Morbilidad (%)		T° Qfn min	LOS	
				1a	2a	3a	4a	5a		1a	2a	3a		5a	Mayor (3-4)			Menor (1-2)
CEO Primario																		
Bakrin 2013	Francia	92	IV	35.4	83	47	14.3	17	11.8	52	18	12	0.8	31.3			18	
Carrabin 2010	Francia	10	IIIC						16.9	69	20	20	0	55.6			21	
Coccolini 2014	Italia	30	IIIC-IV	32.9	72	48	29	20	12.5	55	30		5.6	35.2	60.2	531	24	
G-Bayon 2013	España	15	IIIC-IV	77.8	100	90	90	73	21.1				7	26		440	23	
Gori 2005	Argentina	29	IIIB-c		95	95	85	80	70									
Guardiola 2009	Francia	47	III		92	62.5	51		14.3							430	21	
Kim 2010	Corea	19	I-IIIC	--	95	89.5	89.5	84.2										
Lim 2009	Corea	30	III-IV										0	43	57			
Massari 2014	Italia	14	III-IV	36.5	82	82	68	0	12.9	62	20	0	8	16	40	612	17	
Pavlov 2009	Serbia	31	IIIC-IV	34.1	76	66	66	66					1.8	1.8	16			
Reichman 2005	EEUU	13	III-IV		90	55	55		15.4	75	29	11					8	
Robella 2014	Italia	45	IIIC-IV	48				38					7.1	12.8	22.8			
Rufian 2006	España	19	III	32	90	51	46	37	51							600	11	
Ryu 2004	Corea	57	IC-III	72	95	74	63	60	48.7				0	36				
Total		451																
Mediana				36	92	73	66	59	57	15	59	25	15	6	1.8	31.3	40	53
Media				46.1	88	71.3	62.7	48.9	51	19.2	62.6	24.8	12	6	3.4	28.6	39.2	18
CEO Recurrente																		
Argenta 2013	EEUU	10	0%	--	90				NC								5.5	
Bakrin 2013	Francia	474	47.7%	45.7	89	59		37					0.8	31.3			18	
Carrabin 2010	Francia	8	10%						10	18	0	0	0	55.6			21	
Cavaliere 2000	Italia	20	NC	25	50.3								12	35		600		
Ceelen 2012	Bélgica	42	41%	37	81	58	42	41.5	13	57	20	12.5	12.5	21			498	16

Autor (año)	País	N	Estadio/ Platino resis- tente (%)	SG m	SG (%)					SLE m	SLE (%)			Mortalidad (%)	Morbilidad (%)		T.º Qfn min	LOS	
					1a	2a	3a	4a	5a		1a	2a	3a		5a	Mayor (3-4)			Menor (1-2)
Coccolini 2014	Italia	24	75%		79	70	58	40			55	25		5.6	35.2	60.2	531	24	
Delotte 2014	Francia	15	NC	35					15.6					0	20		340	13	
Deracco 2012	Multi	56	23%	25.7	70	52	36	30	23	10.8	57	28	20	7	26.3		563	27.6	
Fagotti 2012	Italia	30	0%		100	97	91	75	57					0	34.8				
Furet 2013	Francia	17	NC												47			11'	
G-Bayon 2013	España	19	NC	62.8	100	100	77	62	62	18				7	26		440	23	
Konigstrainer 2014	Alemania	90	13%											0			457	16	
Le Brun 2014	Francia	23	NC		100	95.7	95.7							0				17	
Massari 2014	Italia	11	NC	27	71	71	55	38	38	11.9	72	0	0	8	16	40	612	17	
Muller 2011	Alemania	70	NC																
Muñoz-Casares 2009	España	14	NC		100		64		57	48				0			312	14.4	
Pavlov 2009	Serbia	25	NC	40.1	91	73	73	73	73					1.8	1.8	16			
Robella 2014	Italia	25	NC						26.5					7.1	12.8	22.8	600	17	
Rufian 2006	España	14	NC	NR	89	89	46	51									500	11	
Safra 2014	Israel	27	NC	NR	100	96	96	85	81	15	59	32	32	3				8.5	
Spiliotis 2014	Grecia	60	57%	26.7'	88.3	76.7	75												
Zanon 2004	Italia	30	NC	24	81	60	40	25	13	18	64	32	25	25	16.7	27		12	
Zivanovic 2014	Alemania	12	0%											0	25		463		
Total		1116																	
Mediana				35	89	71	58	41.5	38	14.3	57	22.5	12.5	7	1.8	26.2	500	16.5	
Media				35.8	89	76	64.8	52.1	46.3	17.8	54.6	19.6	15	7.9	3	26.9	493	16.3	
Primario & Recurrente																			
Ansalmoni 2012	Italia	39	80%		92	75	60			14.4'	44	28	15	2.6	8	10	654	23.8'	

Autor (año)	País	N	Estadio/ Platino resis- tente (%)	SG m	SG (%)					SLE m	SLE (%)				Mortalidad (%)	Morbilidad (%)		T.° Qfn min	LOS
					1a	2a	3a	4a	5a		1a	2a	3a	5a		Mayor (3-4)	Menor (1-2)		
Cascales- Campos 2015	España	52	0%								81	67	63						
Di Giorgio 2008	Italia	47	NC		74	49	27	16.7	16.7	27.4'				4.2	72.4	25.5	528	22.1	
Helm 2010	EEUU	141	58%	30.3	80	49.1	40	31	25.4	16.6		26.7		0	13		450	10	
Piso 2004	Alemania	19	NC	33'					15	18				5.2	15.7	21.1		25	
Roviello 2010	Italia	53	NC		98	82	77	60	55								420	10	
Tentes 2012	Grecia	43	75%		76	72	54	54	54										
Warschikow 2012	Suiza	21	NC		100	81	81	81	81					0	28.6	14	492	32.9	
Total		415																	
Mediana				31.7	86	73.5	57	54	39.7	17.3	62.5	28	39	2.6	19.4	17.6	492	22.1	
Media				31.7	86.7	68.0	56.5	48.5	41.2	19.1	62.5	40.6	39	2.4	26.8	17.7	509	20.6	
Global		1982																	
Media Global				39	88	72.8	61.5	49.0	47.2	18.6	58.6	25.6	18	3	27.4	30.9	503	17.4	

NC: no consta.

Tabla 32. CP en Cáncer de Ovario. Estudios comparativos. Tomado de HUIO 2015

Author (year)	Treatment centre	EOC	Serous/mucinous/other (n)	Arms	Chemo	N	Complete resection	cc0/cc1/cc2/NR	Overall survival (%)									
									Median	1 yr	2 yr	3 yr	4 yr	5 yr	8 yr			
HIPEC + CRS + chemo vs CRS + chemo																		
Ryu KS (2004) ²⁵	Seoul	Stage Ic-III primary	27/6/24	CRS + chemo → HIPEC	+	57	9: >1 cm & 48: <1 cm	NR	100	89	85	83	80	59				
			24/7/29	CRS → chemo	+	60	12: >12 cm & 48: <1 cm	72	95	74	63	60	60	45				
			21/3/11	CRS + chemo → HIPEC	+	35	<1 cm residual	NR	100	84	80	80	65	65				
		III only (61.4%)	17/5/17	CRS → chemo	+	39	<1 cm residual	31	90	60	40	40	40	22				
Gori J (2005) ²⁶	Bueno Aires	Stage IIIc-b primary	21/7/1	CRS + chemo → HIPEC	+	29	All <2 cm	64.4	97	97	86	79	69	41				
		Recurrent	8/7/6	CRS → chemo	+	19	All <2 cm	46.4	95	95	84	64	58	32				
Munoz-Casares FC (2009) ³⁰	Cordoba	Recurrent	6/7/6	HIPEC + CRS → chemo	+	14	R0-R1	100	100	64	64	57	17					
Kim JH (2010) ²⁷	Seoul	Stage I-IIIc primary	14/7/5	CRS → chemo	+	12	R0-R1	NR	95	89.5	89.5	89.5	84.2	84.2				
		Recurrent	22/7/2	CRS + chemo → HIPEC	+	19	R0/R0/0	51	96	83	58	54	42	29				
Fagotti A (2012) ²⁹	Rome	Recurrent	NS but ratio similar	HIPEC + CRS → chemo	+	24	24/0/0/0	NR	100	97	91	75	57					
				CRS → chemo	+	30	13	NR	100	83	67	56	41					
				chemo only	+	24	24	NR	83	70	66	48	41					
Warszkow R (2012) ²⁸	St Gallen	Stage III-IV primary & recurrent	16/1/3	HIPEC + CRS → chemo	+	21	19/2/0/0	NR	100	81	81	81	81					
Le Brun JF (2014) ²⁴	Saint-Herblain	Recurrent	71/1/13	CRS → chemo	+	90	33/37/20/0	NR	80	60	56	48	44					
Spiliotis J (2014) ¹⁵	Piraeus	Recurrent	23/0/0	2nd-line chemo → HIPEC + CRS	+	23	15/4/4/0	NR	100	96	96							
		Recurrent	29/0/0	2nd-line chemo → CRS	+	19	8/2/8/1	NR	89	68	37							
		Recurrent	NS	HIPEC + CRS → chemo	+	60	39/12/9/0	NR	88	77	75							
		Recurrent	NS	CRS → chemo	+	60	33/20/7/0	NR	70	65	18							
HIPEC + CRS vs chemotherapy alone																		
Safera T (2014) ³¹	Tel Aviv	Recurrent	NS	CRS + HIPEC	-	27		NR	100	97	97	87	82	71				
		Recurrent	NS	Chemo only	+	84		NR	100	96	88	68	52	27				

* Randomised controlled trial.

En este mismo año **Hotouras y cols.** [Hotouras 2016] realizan una RS con el objetivo de evaluar la evidencia del uso de CRS e HIPEC en el tratamiento de pacientes con CEO recurrente. La variable principal es la SG y las secundarias la SLE y la morbilidad asociada a HIPEC.

Realizan la búsqueda en PubMed Medline en febrero de 2015 restringiéndola a estudios en inglés y emplean los términos “recurrent ovarian cancer”; “cytoreductive surgery/cytoreduction”; HIPEC, “hyperthermic / Heated IntraPeritoneal Chemotherapy”. No establecen limitaciones por el diseño del estudio. Dos revisores evalúan el nivel de evidencia de los estudios identificados usando “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. No realizan meta-análisis ni justifican los motivos. AMSTAR Score 5/11.

Incluyen 16 estudios con 1168 pacientes. Respecto al nivel de evidencia, 11 son de nivel IV, 4 de nivel III y 1 de nivel II. Sólo 5 estudios son comparativos (1 ECA y 4 de diseño caso-control).

Los autores describen los resultados de los estudios individuales.

SG: En la mayoría de estudios la variable principal es la media/mediana o la SG a los 5 años. En el ECA de Spoliotis en el que compara CRS+HIPEC+ QT (n=60) con CRS+QT (n=60), la supervivencia media en el grupo de HIPEC (26.7 meses) fue significativamente más larga que la del grupo que no recibió HIPEC (13.4 meses; p=0.006) También se observa una diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de casos plati-no-sensible con medias de supervivencia de 26.8 y 15.2 meses respectivamente (p=0.035). En los casos resistentes, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. De manera similar, Fagotti en un estudio de casos y controles en el que compara CRS+HIPEC con CRS+ Quimioterapia en 67 pacientes, describe una SG a los 5 años del 68.4% en el grupo de HIPEC y del 42.7% en el comparador (p=0.017). Ambos grupos recibieron CC óptima y QT sistémica con oxaliplatino.

En un estudio de escaso tamaño (n=26) y nivel III de evidencia, en el que se compara CRS+HIPEC+QT (n=14) con CRS+QT (n=12), Muñoz-Casares describe una SG a los 5 años del 57% en el grupo de HIPEC y del 17% en el comparador (p=0.046). Por su parte Safra en un estudio caso-control en el que compara CRS+HIPEC+QT (n=27) con CRS+QT (n=84), describe una SG a los 5 años del 79% en el grupo que recibe HIPEC y del 45% en el grupo que no la recibe (p=0.016).

Tres estudios de cohortes (Ceelen, Deraco, Roviello) describen tasas de SG a los 5 años del 41.3%, 23%, y 44% respectivamente en pacientes que reciben CRS+HIPEC.

Seis estudios describen supervivencias medianas: Ceelen (37 meses), Cotte (28.4 meses), Deraco (25.7 meses), Delotte (35 meses), Bakrin 45.7

meses y Konisgrainer de 35 meses en pacientes con CC0/1 y de 14 m en pacientes con CC 2/3.

SLE: 11 estudios aportan datos. Fagotti describe que durante un seguimiento mediano de 45 meses en el grupo con HIPEC y de 36 meses en la cohorte sin HIPEC, el 33% de los casos con HIPEC estaban libres de enfermedad frente al 0% en el grupo sin HIPEC. Este mismo estudio muestra un tiempo mediano entre el tratamiento y la recurrencia estadísticamente mayor en el grupo tratado con HIPEC (26 meses (rango:5-73) vs 15 meses (rango:4-58 meses), $p=0.004$).

Ceelen y Deraco describen SLE a los 5 años en el 12.5% y 7% de los casos respectivamente. Cascales-Campos una SLE a los 3 años del 45% en el grupo con HIPEC ($n=32$) y del 23% en el grupo sin HIPEC ($n=22$). Muñoz-Casares describe una media de SLE de 48 ± 42 meses en el grupo HIPEC y de 24 ± 18 meses en el grupo sin HIPEC. Safra describe una mediana de SLE de 15 meses en los tratados con HIPEC y de 6 meses en la cohorte sin HIPEC.

Morbilidad: Los resultados individuales se muestran en la Tabla 33. Las escalas CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) y Clavien-Dindo en el Anexo A.

Tabla 33. CP en Cáncer de Ovario. Morbilidad. Hotouras 2016		
Autor	Morbilidad global (% Casos. Grado)	Tipo
Common Terminology Criteria for Adverse Events		
Deraco	26.3% grado III-V	Depresión médula ósea (7); fístula GI (5), anemia (5), fracaso renal (3). Mortalidad relacionada: 5.3% ($n=3$) (sepsis, dehiscencia anastomótica, neumonía)
Argenta	30% grado III-V	Fracaso renal agudo, trombocitopenia, anemia
Delotte	20% grado III-V	
Roviello	12% grado III-IV	
Bakrin	30% grado III-IV	
Cascales-Campos	23% no-HIPEC (14%/III-IV) 28% HIPEC (21%/III-IV)	

Autor	Morbilidad global (% Casos. Grado)	Tipo
Sistema Clavien-Dindo		
Konisgrainer	42% (grados I-IV) No diferencias según grado de CC logrado	
Gouy	100% precoz grado II-III	86% pacientes (n=6) complicaciones extra-abdominales: ITU, Infección catéter central, toxicidad hematológica transitoria, síndrome confusional transitorio
Muñoz-Casares	HIPEC:29% I-II No-HIPEC:25% I-II	
Otros sistemas		
Celen	Morbilidad mayor 21% Morbilidad menor 43%	Necrosis ureteral, sangrado de la línea de grapas, empiema torácico. En todos reintervención. Ileo prolongado, ITU, infección herida
Cotte	Morbilidad mayor 13.6%	Dehiscencia anastomótica (3), derrame pleural (3), leucopenia grado 3 (2)
Zivanovic	Eventos adversos graves en 25%	Colección intra-abdominal postoperatoria y fuga pancreática, lesión ureteral unilateral grado III, sepsis
Safra	100% leves	Trastornos leves electrolitos, nausea leve

Los autores reconocen que los estudios incluidos proporcionan un bajo nivel de evidencia pues consisten fundamentalmente en series de casos y cohortes heterogéneas de pacientes tratadas en distintos momentos de la enfermedad primaria y con diferentes regímenes de quimioterapia.

Además, señalan que las pacientes recibieron diferentes fármacos intraperitoneales, a diferente temperatura y durante un tiempo variable y que estas diferencias pueden tener un significativo efecto en los resultados pues-

to que los beneficios farmacocinéticos de la HIPEC dependen del agente empleado y del grado de hipertermia.

Tras la valoración de los resultados, los autores concluyen que:

- La CRS+HIPEC parece asociarse a una mejoría en la SG y SLE en pacientes con CEO.
- Existe una enorme variabilidad entre los estudios tanto en la selección de las pacientes como en el régimen de HIPEC empleado, lo que puede tener una clara influencia en los resultados.
- El nivel de evidencia de los estudios primarios es bajo
- Es necesario contar con grandes estudios prospectivos internacionales que permitan cuantificar la eficacia real de la HIPEC e identificar el protocolo terapéutico asociado al máximo beneficio en la supervivencia.

Tabla 34. CP secundaria a Cáncer de ovario. Resumen Revisiones Sistemáticas

Autor y año	Población	Estudios incluidos	Resultados	Eventos adversos	AMSTAR Score	Comentario
Bijelic 2007	CEO avanzado (III y IV) primario o recurrente	14, n=291 13 series retrospectivas y 1 prospectivo sin grupo control	Mediana SG:22-54 meses SG CC óptima: 29%-66% SG 5 años: 12%-63%	Mortalidad: 0%-10% Reintervención: 0%-16%	2/11	Recomiendan la realización de estudios prospectivos y de adecuada calidad metodológica.
Barrios 2009	CEO avanzado (III y IV) primario o recurrente	Actualizan la RS previa. 3 estudios nuevos (series) n=174	Mediana SG: 24-28 meses SG 5 años:16.7%-28.4%	Morbilidad:13.6%-43.1%	6/11	Escasa evidencia. Alta tasa de complicaciones Necesarios ensayos clínicos aleatorizados
Chua 2009	CEO avanzado (III/IV) o recurrente y tratamiento con CRS+HIPEC	19 estudios (n=895) observacionales y de casos y control, con > 10 pacientes	SG con HIPEC = 22 y 64 meses SLP =10 a 57 meses. Si citorreducción óptima, SG a 5 años= 12% al 66%.	Morbilidad severa=0% a 40% Mortalidad: 0% -10%.	4/11	Concluye que CRS completa +HIPEC puede ser una opción factible con beneficios comparables al estándar. Señala la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados para establecer el papel de HIPEC en CEO.

Autor y año	Población	Estudios incluidos	Resultados	Eventos adversos	AMSTAR Score	Comentario
Dovern 2010	CEO avanzado y tratamiento CRS+EPIC o CRS+HIPEC	16 estudios (n=546) observacionales y de casos y control, con >10 pacientes	SG mediana entre 19 y 76.1 meses SG a 5 años entre el 15% y el 71 %.	Mortalidad: de 0% al 10%. Global del 2.9% (14/481 pacientes). Complicaciones mayores entre 3%-50% con una tasa global del 34.5% (184 eventos en 533 pacientes). El 4.4% de los casos (21 de 476) requirió reintervención.	3/11	Concluye que la CRS+ HIPEC tiene tasas mejoradas a costa de tasas de mortalidad aceptables. Se requieren ensayos aleatorizados para definir mejor su eficacia.
Chan 2012	Diagnóstico de CEO y tratamiento CRS+EPIC o CRS+HIPEC	24 estudios CRS+HIPEC, no aleatorizados (n=1167) con CEO avanzado y recurrente	CEO avanzado: mortalidad 0% - 5%, la morbilidad menor 16% -90%, y morbilidad mayor 0%- 40%. La SLP media 13 - 56 meses, y la SG 14 a 64m. La supervivencia a los 5 años 35% - 70%. CEO recurrente: mortalidad 0% - 10%, morbilidad menor 7% -90% y morbilidad mayor 0% - 49%. La mediana de la SLP 13 a 24 meses y la SG de 23 a 49 m. Supervivencia a los 5 años de 12% a 54%.	No reportan	2/11	Concluye que los estudios de Nivel 1 han demostrado resultados alentadores con la CRS + HIPEC, lo que merece mayor investigación en futuros ensayos clínicos. No incluye estudios de coste ni estudios con calidad de vida ni seguridad.

Autor y año	Población	Estudios incluidos	Resultados	Eventos adversos	AMSTAR Score	Comentario
Ubago 2013	Pacientes con CP por CEO y tratamiento CRS+ HIPEC.	20 artículos: 1 RS (19 estudios observacionales y de intervención no comparativa), 4 estudios de intervención no aleatorizados, 4 de casos y controles y 11 serie de casos	<p>Tto. primario CRS+HIPEC: 8 estudios (n=197). Mediana de SG= 27-41,7 meses y mediana de SLP = 24,8-30 meses.</p> <p>Cirugía de intervalo, HIPEC tras QT neoadyuvante: 4 estudios (n=63) con COE en estadio III, tratados sin resección previa. Mediana de SG 68.6 meses. Mediana de SLP = 8.4 y 16.8 meses.</p> <p>Tto. consolidación con HIPEC (respuesta completa tras CRS y QT adyuvante): 3 estudios (n=60) estadio III, diferencias estadísticamente significativas a favor de la intervención para SG y SLP entre grupos. SG a 5 años: 84.2% vs 41.7%, y SLP a 5 años: 63.2 % vs 29.2%.</p> <p>CRS+HIPEC tras cirugía primaria incompleta y QT con respuesta parcial o enfermedad estable: 6 estudios (n=198) estadio III. Dos estudios comparativos casos y controles. En ambos se observaron diferencias estadísticas a favor de la intervención en SG y SLP para los grupos tratados con HIPEC respecto a los grupos control (SG a 5 años: 66.1 % vs 32.8% y 53.8% vs 33%.</p> <p>Tto. rescate con CRS+HIPEC (enfermedad recurrente tras respuesta inicial completa): 18 estudios (n=671) estadio III. Diferencias estadísticas para SG a favor del tto con HIPEC (SG a 5 años: 57% a68.4% vs: 17% a 42.7%, y SG a los 3 años: 50% vs 18%).</p>	<p>Complicaciones más comunes: ileo paralítico, dehiscencias, fistulas, sangrado, infección de herida, derrame pleural y neumonía.</p> <p>Toxicidad sistémica: anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipokalemia y fracaso renal.</p> <p>En estudios comparativos no observaron diferencias significativas en la morbilidad postoperatoria entre tratados con/sin HIPEC</p>	6/11	La escasa calidad y heterogeneidad de los estudios no permite sentar conclusiones sobre la eficacia y seguridad de la CRS + HIPEC en CEO.

Autor y año	Población	Estudios incluidos	Resultados	Eventos adversos	AMSTAR Score	Comentario
Chiva 2015	Pacientes con diagnóstico de CEO y tratamiento CRS+HIPEC.	19 estudios no aleatorizados. 11 estudios (n=248) pacientes con CEO avanzado) y 8 (n=499) con CEO recurrente.	CEO avanzado: Media ponderada de SG =37.3 meses (rango 27-78), mediana de SLP 14.4 meses (rango 12-30), y SG 5 años = 40% (rango 28-72). CEO recurrente: mediana de SG = 36.5 meses (rango 23-62), y SLP= 20.2 meses (rango 11 - 29)	Morbilidad grave del 25% y 19% en los grupos CEO avanzado y recurrente respectivamente.	2/11	Concluye que la evidencia de poca calidad de los estudios retrospectivos no muestra un beneficio clínico y que no debe ser recomendada.
Huo 2015	Pacientes con diagnóstico de CEO avanzado primario o recurrente y tratamiento CRS+HIPEC	9 estudios comparativos (para el MA) y 28 descriptivos. Todos de II o III nivel, con >10 pacientes incluidos en cada uno.	Estudios comparativos: Mejor supervivencia de CRS+ HIPEC a 1 año vs CRS sola o QT sola (OR: 3.76; IC 95%: 1.81-7.82). Beneficio mantenido a 2 años (OR: 2.76; IC 95%:1.71- 4.26), 3 años (OR: 5.04, IC95%: 3.24-7.85), 4 años (OR: 3.51, IC95%:2.0-6.17), 5 años (OR: 3.46 IC95%: 2.19-5.48) y 8 años (OR: 2.42, IC95%: 1.38-4.2) de SG comparada con CRS.	Tasa de morbilidad en un estudio comparativo: CRS 26.7% vs 28.6% CRS+ HIPEC. Otro estudio no comparativo presentó una valoración de la calidad de vida con un empeoramiento inicial significativo y una mejora a los 6 meses pero aún significativa.	8/11	Concluye que la CRS+HIPEC aumenta la supervivencia del GEO avanzado primario o recurrente.
Hotoura 2016	Pacientes con diagnóstico de CEO recurrente y CRS+HIPEC.	16 estudios (n= 1168), 11 estudios fueron de nivel IV, 4 estudios Nivel III y 1 Nivel II.	SG =26.7 -35 meses, SLP = 8.5 -48 meses. 1 ECA: SG del grupo CRS +HIPEC duplica al control (26.7 vs 13.4 meses).	Morbilidad CRS+HIPEC= 13.6%-100%, en general leve y sin diferencia significativa con sólo CRS	6/11	CRS+HIPEC parece tener resultados prometedores en CEO recurrente. Se necesitan grandes estudios prospectivos internacionales para evaluar la verdadera eficacia.

SG= Supervivencia Global, SLP= Supervivencia libre de progresión, CEO=Cáncer Epitelial de Ovario, CRS=Cirugía Citorreductora, HIPEC= Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal, MA= Meta-análisis, OR= Odds Ratio, IC95%= Intervalo de Confianza al 95%.

Guías Clínicas

Ovarian cancer: recognition and initial management. NICE 2011 y Ovarian Cancer: Evidence Update January 2013. NICE Surveillance report 2016 – Ovarian Cancer (2011) NICE guideline CG122. NICE 2016.

Guía Multidisciplinar NICE, elaborada y revisada con criterios metodológicos: preguntas (eficacia, seguridad, aplicabilidad, costes, calidad); revisión sistemática, recomendaciones basadas en la evidencia, herramientas de aplicación (presentaciones, cartillas, casos clínicos), algoritmos e información para el público; en pacientes con CEO avanzado y con CRS.

Recomendación:

- La Quimioterapia intraperitoneal no debe ofrecerse a no ser como parte de ensayos clínicos.

SIGN 135: Management of epithelial ovarian cancer. SIGN. 2013.

Guía Multidisciplinar SIGN, elaborada y revisada con criterios metodológicos: preguntas (eficacia, seguridad, aplicabilidad, costes, calidad); revisión sistemática, recomendaciones basadas en la evidencia, herramientas de aplicación o implementación, algoritmos e información para el público; en pacientes con CEO avanzado y tratados con CRS.

Recomendaciones:

- La quimioterapia intraperitoneal se puede ofrecer a pacientes con diagnóstico de CEO y enfermedad residual ≤ 1 cm después de la cirugía primaria siempre que el régimen elegido sea mejor que la terapia intravenosa recomendada y se realice en un centro experimentado con adecuada información de los efectos secundarios. Recomendación B.
- Siempre que sea posible, las mujeres que reciben quimioterapia intraperitoneal deben inscribirse en ensayos clínicos en curso.

Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de Ovario, Trompa y Peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario.

Guía Multidisciplinar, elaborada nivel de consenso de expertos y metodología GRADE y AGREE II para la calidad de la guía. No detalla metodología de la revisión sistemática previa. Método de consenso no reproducible.

Recomendación:

- No contempla la HIPEC como tal, sólo dice que la quimioterapia intraperitoneal es una alternativa en los estadios avanzados después de una CRS óptima.

SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016).

Referencia: **Santaballa 2016.**

Guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en colaboración con el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO).

Recomendación:

- En el Cáncer de Ovario recurrente la HIPEC no tiene papel alguno.
- No hay evidencia de estudios prospectivos aleatorizados, los estudios publicados son muy heterogéneos y el análisis combinado no ha mostrado ventaja alguna. Por tanto, la HIPEC no debe recomendarse como tratamiento tras cirugía citorrreductora en recurrencias.

Tabla 35. CP secundaria a Cáncer de Ovario. Resumen Guías Clínicas

Institución y año	Población	Intervención	Resultados	Resumen de la efectividad	Comentarios
NICE. UK. 2011, 2016	Pacientes con diagnóstico inicial de CEO	Cirugía, quimioterapia, radioterapia y quimioterapia neoadyuvante	Supervivencia, morbimortalidad, costes.	No dan la efectividad de la QHIP por separado	No se recomienda ofrecer la Quimioterapia intraperitoneal fuera de ensayos clínicos
SIGN. UK. 2013	Pacientes con diagnóstico inicial de CEO	Cirugía, quimioterapia, radioterapia y quimioterapia neoadyuvante	Supervivencia, morbimortalidad, costes.	No dan la efectividad de la HIPEC por separado	Se puede ofrecer enfermedad residual de ≤ 1 cm después de la cirugía primaria siempre que el régimen elegido sea mejor que la terapia intravenosa se recomendada y se realice en un centro experimentado y con adecuada información de los efectos secundarios
SEGO. España 2014	Pacientes con diagnóstico inicial de CEO	Cirugía, quimioterapia, radioterapia y quimioterapia neoadyuvante	Supervivencia, morbimortalidad,	No dan la efectividad de la HIPEC por separado	No contempla la QHIP como tal, dice que la quimioterapia intraperitoneal es una alternativa en los estadios avanzados después de una CC óptima
SEOM. España 2015	Ca Ovario	HIPEC	No aportan datos	En cáncer recurrente no hay evidencia de ventaja en la supervivencia	No debe recomendarse en recurrencias

Otros Resúmenes:

International recommendations for the management of peritoneal metastases. PSOGI 2016.

La CRS+HIPEC podría beneficiar a las pacientes con metástasis peritoneal ovárica, pero se deben generar pruebas adicionales a partir de estudios colaborativos en centros de tratamiento experimentados. No hay documento técnico publicado para estas recomendaciones.

Conclusiones:

- La literatura muestra una notable controversia y resultados contradictorios sobre el uso de CRS+HIPEC.
- El grado de evidencia científica es limitado y la mayoría de los estudios son observacionales no controlados.
- Además de la dificultad impuesta por el diseño y el escaso tamaño muestral de los estudios, la interpretación de los resultados está dificultada por la heterogeneidad de la población respecto a la fase evolutiva de la enfermedad, el grado y tipo de recurrencia, el grado de sensibilidad o resistencia a la quimioterapia, el grado de extensión peritoneal o la presencia de metástasis múltiples y refractarias.
- Existe, por otro lado, una importante heterogeneidad en la técnica de HIPEC empleada y en el grado de citorreducción conseguida lo que nuevamente dificulta la comparación y valoración de los resultados.
- No existe consenso ni evidencia, en pacientes con CP de origen ovárico, sobre los criterios de selección de las pacientes o la valoración de riesgo. Tampoco hay consenso en los procedimientos de los que muchos no son equiparables.
- Aunque existen datos que parecen indicar una mejora en la supervivencia en pacientes con CEO primario y recurrente en las que se logra la citorreducción completa, los factores expuestos limitan la capacidad para establecer de manera concluyente el beneficio del tratamiento frente a sus riesgos y explican que el uso de CRS+HIPEC sea aún controvertido.
- La HIPEC junto a CRS no está implementada ni ofrecida en los protocolos o guías actuales del manejo de CEO avanzado primario o CEO recurrente. Incluso la quimioterapia intraperitoneal convencional postoperatoria no está recomendada en algunas guías, principalmente por la morbi-mortalidad asociada.

- La CCR+HIPEC debe seguir restringida a pacientes bien seleccionadas y en el ámbito de la investigación clínica.
- Hay total consistencia en la literatura subrayando la necesidad de estudios multicéntricos y de adecuada calidad metodológica para definir con rigor el papel de la CRS+HIPEC en esta patología.

Investigación en curso. En la actualidad hay numerosos estudios en fase de desarrollo (ver Anexo C), algunos de ellos aleatorizados, cuyos resultados serán esenciales para evaluar mejor y definir el rol de CRS+HIPEC en la CP de origen ovárico.

4. CP por Mesotelioma Peritoneal Maligno (MPM)

Descrito en 1908, el MPM es una neoplasia primaria abdominal rara pero muy agresiva. El MPM representa el 30% de todos los mesoteliomas y su incidencia en EEUU es de 300-400 casos anuales. Los signos clínicos son inespecíficos durante tiempo, lo que contribuye a retrasos en el diagnóstico. Por ello, la mayoría de los casos se identifican en estadios avanzados y tienen una esperanza de vida de 4-12 meses sin tratamiento. La quimioterapia produce sólo un modesto beneficio con una SG mediana entre 10 y 26.8 meses debido a la falta de sensibilidad del MPM a los agentes citotóxicos disponibles.

Evidencia primaria:

No se ha identificado ningún ECA

Evidencia secundaria:

En 2007, **Yan y cols.** [Yan 2007a] publican una RS (AMSTAR Score 4/11) sobre la eficacia de la CRS combinada con QTIP perioperatoria, en forma de HIPEC y/o EPIC, en el MPM. Realizan la búsqueda en Mayo 2006 en Pubmed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews y DARE. En la estrategia de búsqueda incluyen estudios publicados en inglés, tanto experimentales como observacionales, sin límite mínimo de pacientes. Establecen un sistema de gradación de la evidencia (1-4) en función del diseño.

De las publicaciones identificadas en las búsquedas electrónicas (171), listas de referencias (2) y por expertos en el tema (6 estudios en prensa), incluyen finalmente 7 estudios con 240 pacientes.

Todos son series de casos sin grupo control y las clasifican como nivel 4 de evidencia. Los protocolos de QTIP difieren entre los estudios y no queda claro si los pacientes estaban en distintos estadios de progresión de la enfermedad. En 4 estudios el seguimiento es >3 años. Evalúan la mediana de la SG en meses y la SG a 1-, 2-, 3-, 5- y 7 años. En cuanto a la seguridad evalúan la morbilidad global, el % de casos con toxicidad hematológica, la necesidad de reintervención y la mortalidad.

Describen los resultados de cada uno de los estudios incluidos (Tabla 36) pero no realizan meta-análisis. No describen las características de los casos incluidos en los estudios.

Tabla 36. CP por Mesotelioma. Resultados. Yan 2007

A) Supervivencia

Autor	N	SG mediana	SG %	1 año	2 años	3 años	5 años	7 años
Sugarbaker	100	52 meses	78	64	55	46	39	
Alexander	49	92 meses	86	77	59	59	---	
Deraco	49	NC	88	74	65	57	----	
Glehen	15	36 meses	69	58	43	29	----	
Loggie	12	34 meses	60	60	50	33	33	
Morris	15	NC	76	63	63	----	-----	

B) Morbilidad y Mortalidad. Estancia hospitalaria.

Autor	N	Morbilidad %	Toxicidad hematológica	Reintervención %	Mortalidad %	Estancia hospital
Sugarbaker	70	36	8	11	3	23 días
Alexander	49	25	26	4	0	NC
Deraco	49	27	NC	NC	0	NC
Glehen	15	40	NC	NC	0	16
Loggie	12	NC	NC	NC	8	NC
Morris	15	36	NC	7	7	23

NC: no consta

Los autores concluyen:

- A pesar de la baja calidad de la evidencia, los estudios evaluados demuestran que los pacientes tratados con CRS y QTIP muestran un aumento de la supervivencia global, si se compara con series históricas de pacientes tratados con QT sistémica y Cirugía paliativa.
- La morbilidad y mortalidad parecen aceptables a la luz de los estándares de manejo del cáncer gastrointestinal. Sin embargo, pueden reducirse con una mejor selección de los pacientes, habilidades técnicas y mejoras en el manejo peri y postoperatorio.

En 2009, **Barrios y cols** [Barrios 2009] actualizan la RS previa a la que añaden dos series con 61 y 26 casos. La Tabla 37 muestra los resultados de estas series.

Tabla 37. CP por Mesotelioma. Eficacia y Morbilidad. Barrios 2009	
Deraco	Elias
CCO-1:74%	CCO-1:96%
SG mediana:28 meses	SG mediana:40 meses
SG a 5 años:54%	SG a 5 años: 68%
SLP a 5 años:37%	SLP a 5 años:47%:
Complicaciones grado III: 23% (20/14 pacientes)	Complicaciones:53% (14/26 pacientes)
- fistulas digestivas: 8	- hemorragias: 3 (11.5%)
- fallo renal grado IV: 2	- abscesos intraabdominales: 2 (7.7%)
- embolismo pulmonar: 2	- toxicidad hematológica: 2 (7.7%)
- sepsis: 2	- rabdomiolisis: 2 (7.7%)
- coagulación intravascular diseminada: 1	- infección pulmonar: 2 (7.7%)
- leucopenia grado III: 1	- embolismo pulmonar: 1 (4%)
- otros tipos de complicaciones: 4	- fístula digestiva: 1 (4%)
Toxicidad grado III/IV relacionada con la HiPEC en 5 pacientes (8%):	- fístula ureteral: 1 (4%)
- Hematológica grado III: 1	
- Renal grado IV: 2	
- Renal grado III: 1	
- Alopecia grado III: 1	

Los autores concluyen:

- No hay evidencia suficiente sobre la eficacia de la CRS más QTIP, con o sin hipertermia, para el tratamiento del mesotelioma peritoneal maligno.
- La supervivencia de los pacientes sometidos al procedimiento es sensiblemente superior a la de pacientes con CP de otros orígenes neoplásicos, aunque el riesgo de muerte y de complicaciones mayores, quirúrgicas o médicas, es igualmente elevado.

En 2015, **Helm y cols** [Helm 2015] publican una RS de aceptable calidad (AMSTAR Score 6/11) sobre la eficacia de CRS+HIPEC empleando una exhaustiva estrategia de búsqueda, en PubMed, CINAHL, EMBASE y The Cochrane Database of Systematic Reviews, que combina sinónimos de “peritoneal mesothelioma” con términos relacionados y sinónimos de “cytoreductive surgery” e “hypertermic intraperitoneal chemotherapy”. No imponen restricciones por lenguaje, diseño del estudio ni fecha. Sin embargo, no indican los límites de la búsqueda de la literatura. La variable primaria es la SG. Como variables secundarias incluyen morbilidad y mortalidad.

Identifican 6525 referencias de las que 86 pasan a la fase de lectura completa y, finalmente, incluyen 20 estudios que aportan datos de 1047 pacientes. Por su diseño, 15 son series retrospectivas, 4 estudios clínicos y 1 cohorte prospectiva.

Los resultados de los estudios individuales se muestran en la Tabla 38. La edad mediana es de 51 años (riq: 49-55), el 62% tenía histología epitelial, y el PCI mediano era de 19 (16-23). El procedimiento de CRS+HIPEC se realizó tanto con técnica abierta como cerrada. La QTIP más frecuente fue una combinación de cisplatino, doxorubicina y mitomicina (71% de los casos). El seguimiento mediano fue de 40.5 meses (10-72).

La SG mediana osciló entre 19 y 92 meses en los 11 estudios que aportaban el dato.

La SLP mediana osciló entre 11 y 28 meses en los 6 estudios que la analizan.

La SLE mediana osciló entre 7.2 y 40 meses en 4 estudios.

En conjunto, la SG esperada a 1 y 5 años fue de 84% (68-100) y 42% (14-100) respectivamente.

La mortalidad quirúrgica fue cero en 5 estudios e igual o inferior al 5% en 6 estudios, mientras en los tres restantes (con número de casos de 12, 17 y 10) las cifras fueron del 8%, 12% y 20% respectivamente.

La morbilidad osciló entre el 8% y el 90% de los pacientes. No se definen los criterios de evaluación ni consta el tipo de eventos adversos de los estudios.

Tabla 38. CP por Mesotelioma. Estudios incluidos por Helm 2015

Autor	Tipo	Año	País	N.º casos estudiados /analizados	% mujeres	Edad media	QT preop (%)	PCI medio	Segui.º mediano meses	SG mediana meses	SLP mediana meses	Morbilidad (%)	Mortalidad (%)	EPIC adyuvante
Baratti	R	07	Italia	12/12	100	38	---	11.7	27	-----	24	-----	0	no
Baratti	R	10	Italia	12/12	91.7	---	8	10	64	-----	11	8.3	0	no
Blackman	R	10	EEUU	38/34	32	55	-	-	72	40.8	9.1	-	-	no
Brigand	R	06	Francia	15/15	33	54	-	-	46.7	35.6	--	-----	0	no
Chua	R	09	Australia	39/20	30	56	50	17.2	18.1	29.5	7.2**	65	5	no
Chua	R	10	Multinacional*	26/26	77	42	0	17	54	---	---	26.9	0	si
Deraco	Estudio clínico	03	Italia	61/61	49	51	34	24	20	-----	28	23		
Deraco	R	13	Italia	116/116	48	54	34	21	-----	31.4	14.4	41.3	2.6	no
Elias	R	07	Francia	26/26	46	46	62	22	54	>100	40**	54	4	si
Feldman	R	03	EEUU	49/49	43	49	16	-----	36 media	92	-----	25	-----	si
Loggie	Estudio clínico	01	EEUU	12/12	8	51	42	-----	45.2	34.2	-----	33	8	no
Ma	Estudio clínico	97	EEUU	10/10	40	40	20	-----	10	-----	-----	90	20	no
Macuks	R	11	Turquía	12/12	-----	57	25	-----	-----	-----	-----	-----	-----	no
Markman	Estudio clínico	92	EEUU	19/19	35	54	16	-----	25	19	-----	-----	-----	si
Schaub	R	13	EEUU	104/104	41	51	-----	15	49.4	52	20.8	-----	-----	Si
Sebbag	R	00	EEUU	33/33	30	53	27	29	21.3	31	-----	33	3	No
Tudor	P	10	Australia	20/20	30	56	50	17.7	18	30	8**	65	5	No
Yano	R	09	Multinacional*	405/401	44	50	-----	20	33	53	-----	46	2	Si
Yano	R	09	Inglaterra	17/17	35	49	18	-----	13	-----	-----	41	12	Si
Yonemura	R	12	Japón	21/21	43	53	67	-----	-----	-----	-----	46.2	-----	Si

R: Retrospectivo. P: prospectivo. *Multinacional: Australia, Italia, Francia, Inglaterra, EEUU, Alemania. **SLE.

Realizan análisis estratificados que muestran diferencias en la SG esperada a 1 y 5 años (Tabla 39) en función de:

- a) el uso de la EPIC como terapia adyuvante,
- b) el PCI score,
- c) el número de pacientes en el estudio (>/< de 100),
- d) el grado de citorreducción, y
- e) el tipo de quimioterápicos empleados.

Tabla 39. CP por Mesotelioma. Supervivencias estimadas. Helm 2015				
Variable	N.º estudios	Mortalidad (%)	Supervivencia esperada 1 año (%)	Supervivencia esperada 5 años (%)
Todos los estudios	20	0.17 (0.039)	84 (68-100)	42 (14-100)
EPIC	7	0.16 (0.044)	85 (64-100)	45 (11-100)
si	13	0.19 (0.055)	83 (58-100)	39 (6-100)
no				
N.º pacientes	17	0.20	82	37
<100	3	0.15	86	47
>100				
PCI mediano descrito	4	0.16	85	45
<19:	16	0.17	84	42
>19				
N.º mediano CC completa	6	0.18	84	41
<50 %	14	0.16	85	45
≥50 %				
Fármacos empleados	1	0.24	78	30
Mitomicina-C	3	0.14	87	49
Cisplatino	3	0.23	79	32
Doxorubicina+cisplatino	1	0.35	70	17
Docetaxel+cisplatino	11	0.16	85	45
Combinación que incluye mitomicina C, doxorubicina, mitomicina+cisplatino.				

A partir de estos resultados los autores consideran que la CRS+HIPEC es segura, con limitada mortalidad y mejora la evolución del MPM pues la mediana de SG es superior a la esperada por la historia natural de la enfermedad.

Los estudios muestran una gran heterogeneidad en los regímenes empleados para la quimioterapia y las variables analizadas. No se conoce la utilidad de la EPIC como terapia adyuvante.

Las conclusiones de los autores son:

- A pesar de que hay numerosas limitaciones en la evidencia del uso de CRS e HIPEC en el tratamiento del MPM, los datos actuales favorecen el manejo de los pacientes con esta técnica.
- Aunque las cifras de morbilidad pueden indicar que se trata de un procedimiento de riesgo, la heterogeneidad en la clasificación y descripción de los eventos adversos impide una valoración adecuada.
- No es posible evaluar el impacto de los fármacos empleados ya que no hay un régimen estandarizado de HIPEC para el MPM y la QT empleada varía entre las instituciones.
- Dada la rareza de la enfermedad es difícil que la información del efecto del procedimiento se obtenga a partir de ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, se pueden realizar estudios prospectivos comparativos que deben:
 - Definir y homogenizar la forma de medir las comorbilidades.
 - Evaluar los agentes empleados en la quimioterapia así como la utilidad de la combinación de fármacos vs fármacos únicos.
 - Evaluar la utilidad de la EPIC como terapia adyuvante.

Tabla 40. CP por Mesotelioma Peritoneal Maligno. Resumen Revisiones Sistemáticas

Autor y año	Población	Artículos incluidos	Resultados	Eventos adversos	AMSTAR Score	Comentario
Yan 2007	CRS+QTIP (HIPEC y/o EPI(C) en MPM	7, 240 pacientes	SG 1 a:60%-88% 2 a:58%-77% 5 a:29%-59% Mediana:34-92 m	Morbilidad: 25%-40% Reintervención:4%-11% Mortalidad:3%-8%	4/11	No hacen análisis combinado. Nivel 4 evidencia.
Barrios 2009	Actualizan RS previa	2 series Nivel evidencia 3	mediana SLE: 28 y 40 m CCO-1:74% y 96% SG a 5 años:54% y 68%	Morbilidad: 23% y el 54%	6/11	No análisis combinado. Insuficiente evidencia
Helm 2015	MPM CRS+HIPEC	20 1047 pacientes	mediana SG:19-92 m mediana SLP:11-28 m mediana SLE:7.2-40 m SG a 1 año: 84% (68-100) SG a 5 años: 42% (14-100)	Morbilidad: 8%-90% Mortalidad quirúrgica: 0% en 3 estudios; ≤5 en 6 y del 8%, 12% y 20% en otros tres	6/11	No se definen los criterios de evaluación ni consta el tipo de eventos adversos de los estudios incluidos.

Conclusiones:

- Basadas en datos procedentes de estudios con bajo nivel de evidencia, las RS señalan que la terapia combinada mejora la supervivencia de los pacientes con MPM, mientras la morbilidad y mortalidad parecen aceptables y similares a otros procedimientos.
- Sin embargo, existe una importante heterogeneidad en la clasificación y descripción de los eventos adversos, así como en el régimen de HIPEC empleado lo que impide una valoración adecuada de los resultados.
- Dada la escasa frecuencia de la enfermedad no será fácil que se realicen ensayos clínicos. De hecho, no se localizan ensayos clínicos en marcha que incluyan sólo pacientes con MPM o que aporten datos específicos de este grupo.
- Sin embargo, sí parece necesario que los futuros estudios clínicos alcancen un nivel básico de estandarización en la metodología y variables, de manera que sus resultados sean consistentes y válidos para optimizar la práctica clínica.
- Igualmente, parece necesario que se recojan datos de todos los pacientes tratados mediante la creación de un registro cuyo análisis permita mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

5. CP por Pseudomixoma Peritoneal (PMP)

El PMP es un infrecuente y complejo tumor caracterizado por la presencia de amplios depósitos mucinosos intraperitoneales cuyas características histopatológicas determinan su curso clínico. Sin embargo, el PMP es una enfermedad biológicamente heterogénea en la que la clasificación histológica es compleja y controvertida y, de hecho, existen diferentes clasificaciones. El tratamiento convencional con cirugía y quimioterapia sistémica se asocia con una elevada tasa de recurrencia, dificultad progresiva en lograr la reducción tumoral y una supervivencia aproximada a los 5 y 10 años del 50% y del 20% respectivamente [Gough 1994].

En 1987 Sugarbaker y cols describieron el primer uso de la QTIP en 14 pacientes con PMP, señalando con posterioridad [Sugarbaker 1996] que el tratamiento multimodal con CRS+QTIP con Mitomicina C y 5-Fluoracilo lograba una supervivencia a 10 años próxima al 80%.

Evidencia primaria:

No se ha localizado ningún ensayo clínico

Evidencia secundaria:

En 2004 **Bryant y cols.** [Bryant 2004] realizaron una revisión sistemática examinando la efectividad clínica del procedimiento y sus costes en Gran Bretaña. La búsqueda de los estudios se realizó en septiembre de 2002 en varias bases de datos electrónicas incluyéndose estudios en inglés, publicados y no publicados, y se revisaron manualmente las referencias de los estudios localizados. La metodología empleada por los autores es adecuada y la calidad de la RS es elevada con un AMSTAR Score de 8/11.

La RS incluye cinco series de casos retrospectivas con 626 pacientes de las que se realiza una síntesis narrativa de resultados. No hay estudios comparativos y su calidad metodológica es baja (nivel de evidencia SIGN 3). El análisis de los estudios muestra que incluyen pacientes con distinta histopatología, que el procedimiento realizado difiere entre los estudios, y que no todos los pacientes de un mismo estudio recibieron el mismo tratamiento.

A pesar de ello, los autores señalan que la técnica de Sugarbaker proporciona beneficios para los pacientes con PMP pues la supervivencia a los 2 años es del 90%, a los 3 años del 60-90% y a los 10 años del 60-68%.

El porcentaje de pacientes vivos sin signos de enfermedad al final de seguimiento oscila entre el 41% y el 82%. El porcentaje de pacientes vivos con enfermedad al final del seguimiento varía entre el 9% y el 35%.

Las complicaciones más frecuentes fueron las dehiscencias, fístulas, infección de herida, perforación/obstrucción intestinal y pancreatitis.

Los autores valoran la posibilidad de que la experiencia clínica pueda influir en el resultado del tratamiento, dado que se trata de una técnica compleja y en evolución. Para evaluar dicha posibilidad comparan los resultados de los tres estudios en los que está incluido el creador de la técnica (Sugarbaker) con los de los dos estudios en los que no está. La comparación de los resultados muestra una similitud total de las cifras de supervivencia a los 3-,5- y 10 años.

Estos datos, sin embargo, deben ser valorados con enorme cautela dado el escaso tamaño muestral y el desconocimiento de numerosos elementos que pudieran estar actuando como factores de confusión.

Los mismos autores actualizan la búsqueda de la literatura en abril de 2004 sin obtener nuevos estudios y lo publican en 2005 [Bryant 2005].

En 2007, basándose en que la eficacia de la técnica no estaba claramente establecida, **Yan y cols.** publican una nueva RS [Yan 2007b]. Realizan la búsqueda de la literatura en Marzo de 2006 en 6 bases de datos electrónicas,

así como una búsqueda manual de las referencias de los estudios obtenidos. Para localizar estudios no publicados se valen de cirujanos locales expertos. No se describen los términos de la búsqueda. AMSTAR Score 6/11.

La RS incluye 10 estudios de los que 9 presentan de manera exclusiva pacientes con PMP (ver referencias en Anexo B). Todos son series de casos observacionales sin grupo control (Nivel de evidencia SIGN 3) procedentes de 8 instituciones, y aportan datos de 863 pacientes que se encuentran en distintos estadios de la enfermedad. Siete estudios especifican los criterios de inclusión y exclusión. La duración del seguimiento varía entre 22 y 52 meses. Los autores realizan una síntesis narrativa de los resultados.

Como muestra la Tabla 41, sólo tres estudios aportan datos de la mediana de supervivencia que osciló entre 51 y 156 meses. La SG a 1 año estuvo entre el 80 y el 100% (5 estudios), a 5 años osciló entre el 52% y el 96% (6 estudios) y a los 10-años fue del 55% (1 estudio).

Tabla 41. CP por Pseudomixoma. Estudios incluidos por Yan 2007

Autor	N.º casos	Mortalidad (%)	Morbilidad (%)	SG mediana, meses	SG 1 a (%)	SG 3 a (%)	SG 5 a (%)	SG 10 a (%)	Seguim.º mediana, meses	HIPEC
Gonzalez-Moreno 2004	501			156			72	55	48	MMC+EPIC (5FU)
Sugarbaker 2006	356	2	40							MMC+EPIC (5FU)
Smeenk 2006	103	3	54	NC	90	71	60	---	52	MMC
Stewart 2006	110	---	38	64	80	59	53	---	35	MMC
Guner 2005	28	7	36	51	-	-	-	-	-	MMC o cisplatino
Deraco 2004	33	3	33	NC	96	96	96	-	29 media	MMC + cisplatino
Loungnarath 2005	27	0	44	NC	100	78	52	-	23	MMC + cisplatino
Butterworth 2002	11	18	56	NC	-	60	-	-	26, media	EPIC (MMC +5FU)
Yan 2006	50	4	48	NC	89	69	69	-	22	MMC+EPIC (5FU)

MMC: Mitomicina C. EPIC: Early Postoperative Intraoperitoneal Chemotherapy. NC: no consta.

Las tasas de morbilidad oscilaron entre el 33% y el 56% y la toxicidad hematológica entre el 4 y el 9%. En 2 estudios las tasas de reoperación fueron del 11% y del 21%. La mortalidad perioperatoria osciló entre 0% y 18% (7 estudios).

La duración media de la intervención osciló entre 6 y 12.6 horas y la estancia hospitalaria mediana entre 16 y 21 días.

Los autores concluyen:

- Los resultados de los estudios identificados muestran buenos resultados a largo plazo en pacientes con PMP si se comparan con controles históricos. Sin embargo, no aportan datos de los controles históricos y la fiabilidad de la evidencia es escasa al incluir sólo estudios observacionales sin grupo control.
- Son necesarios estudios prospectivos, de buen tamaño muestral, correcta metodología y preferentemente aleatorizados, para evaluar adecuadamente la eficacia y seguridad del procedimiento.

En 2009, **Barrios y cols.** [Barrios 2009] actualizan de la RS de Yan e identifican 11 nuevos estudios, también series clínicas, que o bien incluyen exclusivamente pacientes con PMP o bien son estudios con CP de diferentes orígenes pero en los que se pueden extraer datos de los casos con PMP (ver referencias en Anexo B).

El nivel de evidencia de los estudios primarios es SIGN 3. La RS tiene un AMSTAR Score de 6/11.

Los resultados se muestran en la Tabla 42.

Variable	Rango
Duración seguimiento	13-66 meses
CC completa	29%-100% pacientes
Supervivencia mediana	26-156 meses
SG a 5 años (13 estudios)	28%-90%
SG a 10 años (2 estudios)	82%-85%
Morbilidad (15 estudios)	13%-56.3%
Reintervención	8%-29%
Mortalidad (14 estudios)	0%-18%
Estancia hospitalaria	11.5-33.5 días

Entre las complicaciones de carácter quirúrgico destacan la dehiscencia de suturas anastomóticas, perforaciones, fístulas digestivas, hemorragias e infecciones locales. Las complicaciones sistémicas más comunes son la toxicidad hematológica (4%-22.9%), infecciones pulmonares y compromiso de la función renal.

Los autores concluyen:

- No hay evidencias suficiente que demuestre la eficacia de la CR-S+HIPEC en el tratamiento del PMP pues no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado.

Sin embargo, señalan que la supervivencia de los pacientes sometidos a este procedimiento es sensiblemente superior a la observada en pacientes con CP de otros orígenes. Aunque el riesgo de muerte y el de complicaciones mayores es más elevado que en el resto y la evidencia es de pobre calidad, advierten que el tratamiento multimodal en la CP por PMP es la modalidad terapéutica que, según los resultados disponibles, se considera el estándar de tratamiento.

En 2013, **McBride y cols.** publican una RS con MA en el que analizan la supervivencia así como variables de seguridad tras el tratamiento con QTIP y CRS en PMP [McBride 2013].

Realizan la búsqueda en septiembre 2011 en PubMed, OVID, Medline y The Cochrane Library empleando los términos “pseudomyxoma peritonei” e “intraperitoneal chemotherapy”. La búsqueda se limita a estudios publicados en inglés y se excluyen revisiones, *abstracts*, *case reports*, estudios en los que el PMP no es la neoplasia primaria de análisis y estudios con datos insuficientes. Identifican 29 estudios de los que finalmente incluyen 15 ya que el resto proceden de los mismos centros y presentan datos repetidos (ver referencias en Anexo B).

Evalúan las siguientes variables: morbilidad, mortalidad, supervivencia global a 3-,5- y 10 años, duración del estudio, tipo de QT peritoneal empleada (HIPEC, EPIC) y régimen de quimioterapia.

Los estudios incluidos aportan datos de 1624 pacientes, en los que se emplean 9 regímenes diferentes de HIPEC (no los describen). No se describe el diseño de los estudios ni su calidad. Tampoco se describen las características demográficas de los pacientes incluidos ni el tipo y estadio del PMP. No realizan meta-análisis sino una media o mediana globales de los resultados de los estudios individuales.

Los resultados (Tabla 43) muestran que la supervivencia a los 3-, 5- y 10 años fue del 77.18%, 76.63% y 57.3%, respectivamente.

La morbilidad fue del 35.7% y la mortalidad perioperatoria del 3.75%

Los autores concluyen:

- La asociación de CRS+HIPEC mejora la supervivencia del PMP independientemente de la técnica empleada y, aunque el tratamiento se asocia con mayor morbilidad y mortalidad, el aumento de la supervivencia acredita su empleo.
- La indicación debe hacerse individualmente ya que algunos pacientes parecen beneficiarse más que otros
- Recomiendan la realización de estudios sobre los diferentes regímenes de quimioterapia y los criterios de selección de los pacientes.

Esta RS es de escasa calidad (AMSTAR Score 2/11) por las numerosas limitaciones que presenta. Además, las conclusiones se ajustan poco a los datos y no se trata de un MA aunque en el título aparezca como tal. Sin embargo, es interesante ver como pone de manifiesto la enorme variabilidad en el régimen de HIPEC y su duración en un solo tipo de neoplasia peritoneal.

Tabla 43. CP por Pseudomixoma. Estudios incluidos por McBride 2013

Estudio	N.º casos	Mortalidad (%)	Morbilidad (%)	SG 3 a (%)	SG 5 a (%)	SG 10 a (%)	Años duración	HIPEC N.º	Tipo HIPEC	Duración HIPEC	HIPE-C+EPIC
Chua 2011	113	1	44		79	47	14	98	1	90 min	81
Youssef 2011	441	1.6	7		69	57	15	324	1	60 min	
Kitai 2011	15	0	40	93			11	9	2	60 min	
Elias 2010	301	4.4	40	84.8	72.6	54.8	14	255	3	90 min	
Alves 2010	49	2	9				1	29	1	60 min	26
Baratti 2009	102	0.98			84	79	12	102	4	60 min	
Cioppa 2008	53	0	45		94	85	10	53	5	60 min	
Elias 2008	105	7.6	68		80.2		12	105	6	30 min	
Smeenk 2007	103	2.9	54	70.9	59.5		8	103	7	90 min	
Bradley 2006	101				57		12	101	8	120 min	
Guner 2005	28	7	36		80		8	21	9	90 min	9
Miner 2005	97	4	16			21	22	4			
Alexandre-Sefre 2005	35	8.6					5	35	7	75 min	
Deraco 2003	70	1.4	14		91		9	70	4	60 min	
Butterworth 2002	11	11	56	60			7	55	0		
Total	1624										
Media		3.75	35.75	77.2	76.63	57.3					
Mediana		2.45	40	77.85	79.5	55.9					

Tabla 44. CP por Pseudomixoma. Resumen Revisiones Sistemáticas

Autor y año	Población	Artículos incluidos	Resultados	Eventos adversos	AM-STAR	Comentario/otros
Bryant 2004 y 2005	CRS+QTIP (HIPEC y/o EPIC) en PMP.	5 series 626 pacientes	SG 90% a 2 años, 60%-90% a 3 años y 60%-68% a 10 años. SLE: 41%-82%.	Fundamentalmente: dehiscencias anastomóticas, fistulas, infección de heridas, perforación/ obstrucción intestinal y pancreatitis	8/11	Bajo nivel de evidencia de estudios raros y heterogeneidad. No identifican estudios de coste-efectividad ni coste-utilidad
Yan 2007	CP PMP tratamiento con CRS+HIPEC con/sin EPIC.	10, observacionales sin grupo control. 863 pacientes	mediana SG: 51 y 156 m SG a 1:80-100% (5 estudios), A 2-años:76-96% (4 estudios); A 3 -años:59-96%, A 5 -años:52-96% (6 estudios) A 10-años: 55% (1 estudio).	Morbilidad: 33%-56% (8 estudios) Toxicidad hematológica: 4%-9% (3 estudios). Reintervención: 11% y 21% (2 estudios). Mortalidad:0%-18% (7 estudios)	6/11	Duración media: 6-12.6 horas. Estancia hospitalaria mediana: 16-21 días. Bajo nivel de evidencia
Barrios 2009	Actualizan RS previa.	Actualizan RS previa + 11 nuevos estudios.	CC completa: 28,7%-100% mediana SG:26-156 m SG a 5 año:27.8%-90% SG a 10 años: 82% y 85%	Morbilidad: 13%-56,3% Reintervención:8%- 29%. Toxicidad hematológica: 4%-22.9% Mortalidad: 0%-18%	6/11	Nivel de Evidencia 3 Estancia Hospitalaria: 11,5-33,5 días.
McBride 2013	CP PMP tratamiento con QTIP+CRS.	15 1624 pacientes	SG a 3-, 5- y 10 años del 77.18%, 76.63% y 57.3%	Morbilidad:35.7% Mortalidad: 3.75%	2/11	9 diferentes HIPEC No consta diseño de los estudios ni su calidad.

Consensos y Directrices

Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei).

Referencia: **Moran 2008**

En 2008 el consenso sobre el tratamiento loco-regional de los tumores mucinosos apendiculares con diseminación peritoneal adjudica al tratamiento multimodal un papel esencial en su manejo. Los autores confiaban además en que este hecho y el aumento de los centros especializados en el tratamiento multimodal del PMP favorecería la realización de estudios multicéntricos de amplio tamaño muestral y adecuada metodología que proporcionaran evidencia de buena calidad en este campo.

Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. (Canada 2015)

Referencia: **Dubé 2015**

Guía de Práctica Clínica sobre el uso de la CRS e HIPEC definida en el consenso alcanzado por el Canadian HIPEC Collaborative Group (CHI-CG) tras la identificación de información relevante en PubMed, Sociedades de Oncología y Actas de Grupos de Trabajo y Congresos y la participación de cirujanos y oncólogos expertos en PMP y CaCR.

En ella se establecen directrices incluida la estricta selección de los pacientes, su evaluación precoz por expertos y la estandarización de los protocolos de tratamiento (ver apartado correspondiente a CP secundaria a CaCR).

Además,

- Se constata la necesidad de evaluación de resultados. Los que deben ser evaluados incluyen: complicaciones, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida y relación coste-efectividad.
- Se establece la obligatoriedad de incluir a todos los pacientes que reciben esta modalidad de tratamiento en una base de datos prospectiva.

Conclusiones:

- No se dispone de evidencia de alta calidad sobre la eficacia y seguridad del tratamiento del PMP mediante CRS+HIPEC y su empleo

está sustentado por datos que provienen fundamentalmente de estudios observacionales sin grupo control, generalmente retrospectivos y realizados por centros de referencia.

- Los estudios presentan importantes limitaciones metodológicas y variabilidad respecto a la representatividad de la muestra, criterios de inclusión, estadio de la enfermedad, periodo de seguimiento y uso de medidas objetivas de resultados, lo que hace que su calidad metodológica sea baja. . Existe asimismo una notable heterogeneidad en la técnica empleada y, fundamentalmente, en el régimen de HIPEC.
- A pesar de ello, la evidencia disponible sugiere que el tratamiento combinado CRS+HIPEC es beneficioso en pacientes seleccionados con histología de bajo grado y susceptibles de citorreducción completa, en los que se considera el estándar de tratamiento del PMP.
- La HIPEC mejora el control de la enfermedad, pero la citorreducción óptima es el factor más fuertemente asociado a la supervivencia a largo plazo.
- Es necesaria la evaluación de resultados. Evaluación que debe incluir morbilidad y mortalidad, supervivencia global y libre de enfermedad; calidad de vida y relación coste-efectividad.
- La ausencia de evidencia de alto nivel sobre la eficacia y seguridad de la intervención hace necesaria la inclusión en un registro prospectivo de todos los pacientes que reciban esta modalidad de tratamiento.

Investigación en curso: Según la información aportada en clinicaltrials.gov están en marcha varios estudios clínicos, resumidos en el ANEXO C, que incluyen pacientes con PMP y cuyos resultados aumentarán el grado de evidencia sobre la eficacia y seguridad del procedimiento en estos pacientes.

6. CP por Sarcomatosis peritoneal

Los sarcomas representan el 1% de las neoplasias en adultos [Siegel 2012]. Aproximadamente el 30% son abdominales y se diseminan por vía hematógena a pulmón e hígado o directamente a las superficies peritoneales y a los órganos adyacentes [Bilimoria 2002]. Las tasas de recurrencia alcanzan el 50%-70% tras el tratamiento inicial con cirugía o cirugía y radioterapia, y de los que recurren el 80%-90% progresan a Sarcomatosis [Mudan 2000, Bilimoria 2002].

La Sarcomatosis peritoneal se define como la diseminación intra-abdominal del sarcoma y se asocia a un pésimo pronóstico [Mudan 2000]. Se trata de un proceso de baja incidencia que, aunque puede estar presente en el momento del diagnóstico, se observa con más frecuencia en las recurrencias, probablemente como resultado de la dispersión de células tumorales durante la resección. El tratamiento estándar consiste en Cirugía paliativa y QT pero su eficacia es muy limitada con una supervivencia mediana inferior a 1 año [Karakousis 1992, Bilimoria 2002], lo que ha llevado a proponer la CRS con QTIP en el manejo de estos pacientes.

Evidencia primaria:

En 2005 **Bonvalot y cols.** [Bonvalot 2005] publican un ECA en 38 pacientes con CP por sarcoma abdominal en los que se había logrado la citorreducción completa. El grupo experimental formado por 19 pacientes recibió QTIP, sin hipertermia, los 5 días siguientes a la cirugía. El grupo control, también de 19 pacientes, no recibió QTIP.

El objetivo primario fue la SG medida por el tiempo entre la aleatorización y la muerte. Para poder detectar un aumento mínimo del 40% en la SG tras la administración de QTIP con una potencia del 80%, el número de pacientes necesario fue de 40. El nivel de evidencia corresponde a 1-en SIGN.

Con un seguimiento mediano de 60 meses, los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos respecto a la mediana de SG (29 meses), la mediana libre de recurrencia local (12.5 meses) ni la mediana libre de metástasis (18 meses).

Los autores concluyen que la administración de QTIP tras lograr una citorreducción macroscópica completa, no mejora el pronóstico de los pacientes.

Evidencia secundaria:

Barrios y cols. realizan, en el seno de su RS sobre la técnica de Sugarbaker en 2009, un análisis del tratamiento de la sarcomatosis abdominal [Barrios 2009]. Localizan 5 estudios de los que uno es el ECA de Bonvalot, ya comentado, y los restantes son series de casos (ver referencias en Anexo B) con nivel de evidencia SIGN 3.

Estos estudios muestran proporciones variables de citorreducción quirúrgica completa, entre el 52.7% y el 94.7% de los casos, y medianas de SG entre 16.9 y 36 meses. Sólo uno señala supervivencias del 50% a los 3 años de la cirugía. La morbilidad asociada osciló entre el 16 y el 33% y la mortalidad perioperatoria entre el 0% y el 7%.

Las complicaciones de tipo quirúrgico fueron dehiscencia de anastomosis digestivas, fistulas intestinales, hemorragia e infecciones peritoneales. Las de carácter médico incluyeron infecciones, fallo renal y hepático, toxicidad hematológica y del sistema nervioso central, trastornos metabólicos y rhabdomiolisis.

La duración del procedimiento tuvo un rango de 7.2 a 10 horas y la estancia hospitalaria osciló entre 15 y 24 días.

Los autores concluyen:

- La evidencia disponible sobre la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal, con o sin hipertermia, para la carcinomatosis por sarcomatosis peritoneal no demuestra diferencias significativas con respecto a la cirugía sola, aunque está basada en un único ensayo clínico de pocos pacientes.
- La supervivencia de los pacientes con sarcomatosis peritoneal sometidos a este procedimiento es sensiblemente superior a la observada en pacientes con carcinomatosis de otros orígenes neoplásicos, aunque el riesgo de muerte y de complicaciones mayores es igualmente elevado.

En 2011, **Munene y cols.** [Munene 2011] publican una RS sobre la eficacia del tratamiento multimodal (AMSTAR Score 5/11). Los autores realizan la búsqueda de literatura, publicada en inglés, en tres bases de datos electrónicas pero no describen la fecha ni la estrategia de búsqueda empleada. Definen criterios de inclusión y exclusión de manera genérica. Identifican 65 referencias potenciales de las que finalmente seleccionan 9 estudios que aportan datos de 272 pacientes. De los estudios, 1 es aleatorizado y el resto observacionales sin grupo control (ver referencias Anexo B). El nivel de evidencia SIGN es 1- para el ECA y 3 para las series clínicas.

Los protocolos de QTIP son variables entre los estudios y, especialmente, el momento y el agente administrado.

Los resultados de las variables de interés en cada uno de los estudios incluidos se sintetizan en la Tabla adjunta. La mortalidad postoperatoria varía entre el 0% y el 11% y la morbilidad entre el 9% y el 44%. El seguimiento mediano osciló entre 12 y 60 meses. La supervivencia mediana entre 5.5 y 39.6 meses y la tasa de supervivencia a los 5 años entre el 7% y el 65%. Las tasas de recurrencia variaron entre el 48% y el 79% y la duración mediana sin recurrencia entre 2.3 y 22 meses.

El único ECA existente no encontró diferencias entre los pacientes tratados con y sin QTIP tras la citorreducción completa. Aunque la potencia de este estudio es insuficiente para extraer conclusiones definitivas sobre la supervivencia, describe una mediana de 29 meses. Los resultados de otros

estudios también muestran que la citorreducción completa es el factor determinante de la evolución a largo plazo tanto respecto a la SG como a la SLP y que, en conjunto, no existe una gran diferencia en la supervivencia cuando se añade HIPEC. Sin embargo, las comparaciones directas son difíciles debido a las diferencias en los tipos histológicos incluidos y las tasas de resección completa alcanzadas, entre las pequeñas series publicadas.

Tabla 45. CP por Sarcomatosis Peritoneal. Estudios incluidos Munene 2011

Autor	Evidencia	N	PCI	QTIP	CC0,1 %	Morb %	Mort %	SG mediana	SG 5 años	Recurrencia
Karakousi	4	28	NC	EPIC	79	NC	0	NC	7	NC
Berthet	4	43	NC	EPIC HIPEC	69	19	7	29 m	30	NC
Eilber	4	54	NC	EPIC	100	9	0	18 m	31	81
Rossi	4	60	7.7	HIPEC	100	23	0	34 m	38	73
Kusamura	4	10	NC	HIPEC	90	0	0	NC	65	60
Bonvalot	1	38	13.7	EPIC	100	21	0	29 m	40	NC
Gusani	4	5	NC	HIPEC	NC	29.8	1.6	39.6 m	50 (3 a)	NC
Levine	4	6	NC	HIPEC	NC	43	1.8	28 m	NC	NC
Lim	4	28	NC	HIPEC	100	44	11	5.5 m	15	79/68

Evidencia: 1 ECA, 4: Observacional sin grupo control, NC: No consta, m: meses.

Tabla 46. Sarcomatosis Peritoneal. Cirugía sin QTIP. Munene 2011

Autor	N	Tratamiento	SG mediana meses	SG	Recurrencia
Karakousis	46	Debulking	23	4% 5 a	89%
Mudan	4	Debulking	10	NC	90%
Bilimoria	51	+/- cirugía paliativa y/o radioterapia	13	38-42% 2a	NC
Bonvalot	19	CRS	29	40% 5a	90%

NC: No consta.

Con posterioridad no se ha localizado ninguna otra RS ni nuevos ensayos clínicos. La literatura recoge estudios observacionales sin grupo control y con escaso número de pacientes que, en conjunto, alcanzan similares conclusiones sobre el papel controvertido de la HIPEC en el tratamiento de la sarcomatosis dada su potencial toxicidad y la ausencia de un beneficio documentado.

Conclusiones:

- No existe suficiente evidencia para sustentar el empleo de CRS y QTIP en el tratamiento de la Sarcomatosis Peritoneal.
- Algunos pacientes seleccionados han mostrado mejoras en la supervivencia a medio-largo plazo con citorreducción completa.
- No se recomienda asociar QTIP a la CRS en el tratamiento de la Sarcomatosis, excepto en pacientes seleccionados con una baja carga de enfermedad tras la citorreducción completa y como parte de un protocolo experimental.
- La morbilidad y mortalidad asociadas a CRS+HIPEC son similares a las observadas en otros tipos de CP.
- Si bien la rareza de la enfermedad dificulta la realización de ensayos clínicos, sería necesario promover la realización de estudios multicéntricos de buena calidad metodológica que permitan definir con el máximo grado de certeza posible el papel de CRS+HIPEC en el tratamiento de la Sarcomatosis Peritoneal.

Investigación en curso: En el ANEXO C se reseñan los estudios en desarrollo identificados en clinicaltrials.gov.

7. Recurrencia

En 2015, **van Oudheusden y cols.** publican una RS sobre la incidencia de recurrencia tras CRS+QTIP con o sin HIPEC en CP por CaCR. Realizan la búsqueda en septiembre 2014 en PubMed y Embase con los términos: (colorectal neoplasms OR colorectal cancer) AND (peritoneal carcinomatosis OR peritoneal metastases) AND (HIPEC OR EPIC OR SPIC OR intraperitoneal chemotherapy OR hyperthermic intraperitoneal chemotherapy OR early postoperative chemotherapy OR sequential postoperative intraperitoneal chemotherapy) AND (recurrence OR recurrent disease). Identifican 27 estudios de los que 23 emplean CRS+HIPEC en el 100% de

los pacientes (ver referencias en Anexo B). La administración de QTS tras la cirugía osciló entre el 26%-67% de los pacientes y se alcanzó la CC0 entre el 7% y el 100%. Las tasas de recurrencia global, local y sistémica, tras el tratamiento son las siguientes:

Recurrencia global (rango)	Recurrencia local (rango)	Recurrencia sistémica (rango)	Recurrencia local-sistémica (rango)	Mediana hasta recurrencia (rango)
22.5%-82%	6%-42.5%	10.4%-43%	5.8%-21.5%	9-23 meses

La variabilidad de los resultados entre los estudios no permite conocer si es más prevalente la recurrencia local o la sistémica ni cual de ellas aparece primero. Por otro lado, el tiempo hasta la recurrencia parece depender del grado de citorreducción alcanzado y de la histología tumoral. La presencia de complicaciones postoperatorias se asocia con la recurrencia.

Los autores también analizan 190 pacientes que recibieron una nueva CRS, que en 135 casos se acompañó de HIPEC. El intervalo entre la primera y segunda intervención osciló entre <12 y 22 meses. La supervivencia mediana tras el segundo procedimiento osciló entre 15 y 55.7 meses y la SG a 1-, 2- y 3 años entre 66%-94%, 44%-50% y 0%-60%. Los criterios para la nueva CRS+HIPEC fueron variables pero por lo general incluyeron límites de edad, buen estado funcional y ausencia de metástasis extra-abdominales.

Los autores concluyen:

- La recurrencia tras un primer tratamiento con CRS+HIPEC es frecuente y se acompaña de muy mal resultado oncológico.
- Los escasos datos disponibles sobre CRS+HIPEC repetidas sugieren un potencial beneficio en la supervivencia pero sólo en pacientes muy seleccionados.

8. Calidad de vida

Para evaluar el impacto del tratamiento combinado CRS+HIPEC en la calidad de vida de los pacientes se han identificado dos RS publicadas en 2014.

Por un lado, **Seretis y Youssef** [Seretis 2014], publican una RS de limitada calidad (AMSTAR Score 2/11) en la que identifican la literatura en PubMed, en julio 2014, empleando los términos “quality of life” e “intrape-

ritoenal chemotherapy” y limitándose a estudios publicados en inglés. Sólo incluyen aquellos estudios en los que la calidad de vida (QoL) se evalúa con cuestionarios estructurados o herramientas validadas.

La búsqueda identifica 270 referencias de las que seleccionan 20 estudios (13 prospectivos) (ver referencias en Anexo B).

Un hallazgo permanente en todos los estudios primarios es que la QoL se reduce significativamente en el postoperatorio inmediato y/o al principio del seguimiento, lo que en cuatro estudios se establece a los 3 meses del procedimiento. En este punto, los valores globales de QoL están en el 80-100% de los basales antes del procedimiento. En general a los 6 meses se recuperan los valores basales al completo y, en la mayoría de los estudios en los que el seguimiento se prolonga más de 6 meses (14 estudios) los valores de QoL superan a los basales, lo que indica un beneficio global del procedimiento a medio-largo plazo.

Entre el 74%-94% de los pacientes pudieron retomar sus actividades habituales, aunque con ciertas limitaciones, a los 12 meses de la cirugía (3 estudios).

Respecto al dolor, un estudio describe que aunque los niveles son similares a los basales a los 3 meses, se reducen por debajo del basal a los 6 y 12 meses. Otro señala que la reducción del dolor sólo se produce en los casos en los que se alcanza la CC completa. La función sexual se reduce en el postoperatorio y a medio-largo plazo en ambos sexos. Un estudio transversal con 63 pacientes con PMP señala que las puntuaciones de la QoL fueron similares en pacientes con uno o varios tratamientos de CRS+HIPEC. El 80% de los pacientes se mostraron dispuestos a repetir el tratamiento en caso necesario.

Los autores concluyen:

- A pesar de la heterogénea naturaleza de los estudios individuales con diferentes tumores primarios, diferentes técnicas de CRS+HIPEC, diferentes herramientas para medir la QoL, la medición en distintos puntos del seguimiento y el diferente tamaño muestral que oscila entre 10 y 216 pacientes, se observa una tendencia de recuperación e incluso mejora de la QoL tras la terapia combinada CRS+HIPEC lo que supone un impacto beneficioso del procedimiento a largo plazo.
- Los estudios clínicos deben incluir la medición de la QoL como un parámetro estándar. Dicha medición debe hacerse, preferentemente, en estudios multicéntricos controlados o aleatorizados y mediante herramientas validadas.

Shan y cols [Shan 2014] publican también en 2014 una RS y MA de los estudios que evalúan la calidad de vida relacionada con la salud tras CR-S+HIPEC comparándola con los valores preoperatorios y poblaciones de referencia.

Para ser incluidos los estudios deben estar publicados en inglés y evaluar la calidad de vida relacionada con la salud mediante una herramienta, específica de la enfermedad o genérica, objetiva y validada. Realizan la búsqueda en Marzo de 2013 en PubMed, y de los 61 estudios identificados incluyen finalmente 15 (ver referencias en Anexo B).

Los estudios incluyen un total de 1584 pacientes, son todos prospectivos y la etiología de la CP es variada. El periodo de seguimiento oscila entre 2 meses y 5.8 años. Todos los estudios utilizan instrumentos HRQOL específicos de enfermedad.

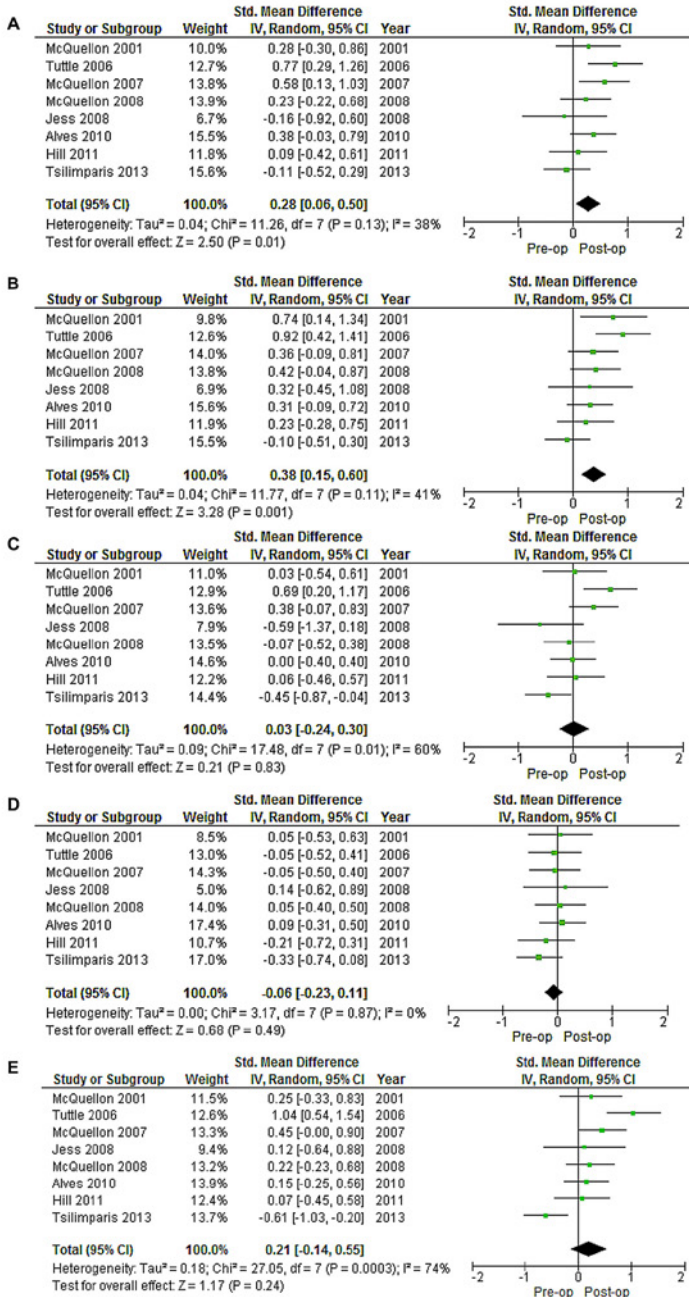
Realizan un MA con 8 estudios y al año de seguimiento empleando un modelo de efectos aleatorios y la diferencia estandarizada de medias como estimador.

Sus resultados, Figura 11, muestran que al año del tratamiento la HR-QOL global mejora de manera significativa sobre los valores preoperatorios.

La salud emocional es el dominio que parece beneficiarse más del procedimiento, pues a pesar del descenso inicial que se atribuye a las complicaciones postoperatorias, ya a los tres meses la puntuación es similar a la preoperatoria y al año es significativamente mejor (panel B Figura 11).

Sin embargo, el análisis combinado no muestra diferencias estadísticamente significativas frente a los valores preoperatorios en los dominios de la salud física, social y funcional.

Figura 11. Calidad de Vida. Resultados del MA. Tomado de Shan 2014



A: salud general; B: salud emocional; C salud física; D: salud social; E: salud funcional.

Por otro lado, los datos sobre la comparación con poblaciones de referencia son escasos, contradictorios y no concluyentes. Los dominios físicos parece que pueden adquirir un nivel similar a los de la población de referencia. La salud emocional supera a la de la población de referencia al año, pero decae a largo plazo. La salud social es similar o peor a la de referencia entre los años 1 y 4.

La RS es de adecuada calidad (AMSTAR Score 8/11) y como limitaciones hay que señalar que los autores no analizan la calidad metodológica de los estudios incluidos ni hacen referencia a ella en la elaboración de la discusión ni en las conclusiones.

Los autores concluyen:

- El tratamiento con CRS+HIPEC puede proporcionar moderados beneficios a medio-largo plazo siendo la salud emocional el dominio con una mayor posibilidad de mejora.
- La comparación de la calidad de vida relacionada con la salud con poblaciones de referencia no es concluyente.
- En ausencia de ECAs se recomienda una evaluación exhaustiva e individualizada de cada paciente antes de ser sometido a CRS+HIPEC.

Conclusiones:

Se trata de dos RS coincidentes en el tiempo de publicación aunque no en la fecha de búsqueda y quizá esto explique la diferencia de estudios incluidos. Por otro lado la publicación de Shan es algo más restrictiva al incluir la medida de la calidad de vida relacionada con la salud. Estos autores realizan además una síntesis cuantitativa de los datos en forma de MA y la calidad de su RS es mayor.

Aunque al valorar sus resultados es necesario tener en cuenta que se trata de estudios observacionales y el nivel de evidencia que proporcionan es limitado, ambas RS señalan que, si bien inmediatamente tras el procedimiento la QoL y la HRQOL empeoran en todos sus dominios, a partir del tercer-sexto mes se observa una mejora, alcanzándose o incluso superando los valores preoperatorios, lo que supone un impacto beneficioso del procedimiento a medio-largo plazo.

ES recomendable que todos los estudios clínicos incorporen la medición de la calidad de vida. Esta medición debe hacerse preferentemente en estudios multicéntricos, al menos controlados, y mediante herramientas validadas.

9. Seguridad

a) Morbilidad. Mortalidad

Chua y cols. [2009] publican una RS (AMSTAR Score 4/11) evaluando la morbilidad y mortalidad del tratamiento combinado CRS+HIPEC en CP de diferente origen. Seleccionan estudios, publicados en inglés, en las bases de datos Medline y Pubmed hasta agosto de 2008 y utilizan como estrategia de búsqueda los términos “hyperthermic”, “intraoperitoneal” y “CRS”. Dos revisores evalúan cada artículo siguiendo un protocolo predefinido y extraen y tabulan los resultados de los estudios seleccionados.

De los 155 artículos identificados finalmente incluyen 23. Incluyen además un estudio no publicado procedente de su institución (ver referencias en Anexo B). Se trata fundamentalmente de estudios observacionales sin grupo control por lo que el nivel de evidencia que proporcionan es escaso (Nivel 3 SIGN). En todos, la CRS incluye peritonectomías y resecciones viscerales aunque de tipo y extensión variables. La HIPEC se administró siempre tras la CRS pero tanto el fármaco empleado como la temperatura y el tiempo de administración difieren entre los estudios.

Los estudios incluidos aportan datos de 2787 pacientes y 2869 procedimientos sobre CP de los que 150 son mesoteliomas, 1041 pseudomixomas, 842 cáncer colorrectal, 244 cáncer gástrico, 336 cáncer de ovario, 55 sarcomas y 138 casos miscelánea (Tabla 47).

La duración media del procedimiento osciló entre 4.9 y 10.5 horas. La duración media de la estancia en UCI entre 1 y 5 días y la hospitalaria entre 7 y 48 días.

Las complicaciones descritas en cada estudio se muestran en la Tabla 48. En síntesis, los autores observan una tasa media de complicaciones mayores (Grado III/IV CTCAE, ver anexo A) del 28.8%, una tasa media de reintervención del 11.2% y una mortalidad media del 2.9%. Aunque el rango de mortalidad postoperatoria osciló entre el 0% y el 17%, en los estudios con un elevado número de casos (>100 procedimientos) el rango osciló entre 0% y el 5.8%.

Los autores señalan que se observa una marcada variabilidad entre los estudios que relacionan con diversos factores incluyendo la heterogeneidad en la recogida y descripción de los eventos adversos, la heterogeneidad de los protocolos de HIPEC y la heterogeneidad de las prácticas institucionales.

Tabla 47. Seguridad. Estudios incluidos en Chua 2009

Autor	Año	Nivel de evidencia	Pacientes	Procedimientos	MP	PMP	CCR	CG	OV	SAR	Otros
					n	n	n	n	n	n	n
Glehen	2003	III	207	216	10	12	60	51	67	-	16
Ahmad	2004	III	33	35	--	22	4	2	1	3	1
Schmidt	2005	III	67	67	--	22	7	3	15	2	17
Kecmanovic	2005	III	18	18	--	--	18	--	--	--	--
Yonemura	2005	III	107	107	--	--	--	107	--	--	--
Rufian	2006	III	33	33	--	--	--	--	33	--	--
Kusamura	2006	III	205	209	50	49	13	12	41	32	8
Sugarbaker	2006	III	356	356	--	356	--	--	--	--	--
Roviello	2006	III	59	61	1	3	19	12	24	--	--
Zanon	2006	II	25	25	--	--	25	--	--	--	--
Cavaliere	2006	II	120	120	--	--	120	--	--	--	--
Tuttle	2006	II	35	35	3	19	7	2	--	--	4
Capone	2007	III	30	30	3	5	5	3	10	1	3
Elias	2007	III	106	106	11	46	43	--	--	--	6
Levine	2007	III	460	501	27	163	133	42	46	11	38
Smeenk	2007	III	312	323	--	139	184	--	--	--	--
Kianmanesh	2007	III	43	54	--	--	43	--	--	--	--
Helim	2007	III	18	18	--	--	--	--	18	--	--
Gusani	2008	III	122	124	15	47	28	2	16	6	8
van Leeuwen	2008	III	103	103	5	47	38	6	6	--	1
Di Giorgio	2008	II	47	47	--	--	--	--	47	--	--
Harrison	2008	III	21	21	1	5	9	--	3	--	3
Ceelen	2008	III	52	52	4	4	33	2	9	--	--
Morris	NP	III	208	208	20	102	53	--	--	--	33

Nivel de evidencia: III observacionales series clínicas sin grupo control, II: estudios clínicos controlados no aleatorizados o estudios de cohortes bien diseñados (según US Preventive Services Task Force), NP: no publicado. PMP: Pseudomixoma, CCR: cáncer colorrectal, CG: cáncer gástrico, CA: cáncer de ovario, SAR: sarcoma.

Tabla 48. Morbilidad y Mortalidad perioperatorias. Resultados de los estudios incluidos en Chua 2009

1er autor	Grado III/IV %	Re-intervención %	Sepsis %	Fístula %	Absceso %	Tox Hemato %	Ileo %	IR %	Perforación %	Dehiscencia %	TVP/EP %	Mortalidad %	Causa
Glehen	25	NC	3	7	7	5	5	1	1	NC	3	3.2	EP, peritonitis, FMO, aplasia, IAM, IR, shock séptico
Ahmad	26	6	0	9	9	0	2	0	3	0	3	0	
Schmidt	NC	22	6	7	7	3	0	2	2	9	0	4.5	Peritonitis, neumonía, sepsis
Kecmanovic	0	0	0	0	0	11	17	0	0	0	0	0	
Yonemura	NC	NC	--	1	6	--	--	2	2	6	--	2.8	IR, FMO, sangrado
Rufian	36	6	0	0	0	0	3	0	3	0	0	0	
Kusamura	12	NC	2	1	NC	1	2	NC	3	8	0.5	0.9	Perforación duodenal, sepsis, perforación cólica
Sugarbaker	14	11	NC	2	1	NC	NC	NC	NC	2	2	2	SIRS, fístula, neutropenia EP, desconocido (3)
Roviello	28	8	0	9	3	9	2	3	NC	NC	0	1.6	FMO
Zanon	ND	8	0	0	0	0	0	4	0	8	0	4	EP
Cavaliere	23	NC	NC	NC	NC	20	NC	NC	5	3	NC	3.3	NC
Tuttle	ND	0	0	11	11	0	0	0	0	0	9	0	
Capone	27	NC	NC	NC	17	NC	10	7	10	7	NC	17	NC
Elias	52	23	NC	23	8	11	86	3	0	0	NC	4	Infección pulmonar postinstalación (3), isquemia intestinal

1er autor	Grado III/IV %	Re-intervención %	Sepsis %	Fistula %	Absceso %	Tox Hemato %	Ileo %	IR %	Perforación %	Dehiscencia %	TVP/EP %	Mortalidad %	Causa
Levine	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	4.4	Infección herida, sepsis toxicidad hematológica, IRA, dehiscencia-A, neumonía, fistula E-C
Smeenk	51	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	5.8	NC
Kianmanesh	NC	5	NC	9	14	ND	14	7	NC	NC	NC	2.3	NC
Helm	NC	22	11	6	6	28	0	0	0	0	6	6	EP
Gusani	30	NC	4	2	4	NC	NC	NC	0	7	2	1.6	Desconocido
van Leeuwen	43	18	8	5	9	7	2	0	3	4	2	1	Infarto cerebral
Di Giorgio	26	13	0	9	0	0	0	0	0	0	2	4	EP (2)
Harrison	NC	NC	0	0	5	0	10	0	0	5	0	0	
Ceelen	24	10	0	0	0	0	0	0	4	4	0	0	
Morris	43	16	14	13	37	0	8	1	5	NC	3	2	Sepsis, FMO
Media rango	28.8 0-52	11.2 0-23	3 0-14	5.7 0-23	7.2 0-37	5.6 0-28	9.5 0-86	1.7 0-7	2.2 0-10	3.5 0-9	1.9 0-9	2.9 0-17	

NC: No consta. FMO: fracaso multiorgánico. IR: Insuficiencia renal. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: embolismo pulmonar. IRA: I respiratoria aguda. Fistula Ec: Fistula enterocutánea.

Los autores concluyen que:

- La percepción de CRS+HIPEC como un procedimiento que se asocia a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad necesita ser reexaminado ya que esas tasas son similares a la morbilidad y mortalidad de otros tipos de cirugía mayor gastrointestinal como la duodeno-pancreatectomía.
- Existe una marcada heterogeneidad en la recogida y descripción de los eventos adversos, los protocolos de HIPEC y las prácticas institucionales.
- El riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatorias de CRS+HIPEC debe sopesarse con sus potenciales beneficios sobre la supervivencia.
- Para obtener el mayor beneficio del procedimiento, además de la experiencia, debe realizarse una cuidadosa selección de los pacientes y un óptimo manejo postoperatorio.
- CRS+HIPEC debe permanecer como opción terapéutica en pacientes seleccionados que sean adecuados candidatos para recibir ese tratamiento en el que se persigue un objetivo curativo y de prolongación de la supervivencia para evitar y retrasar el inevitable final de una condición terminal y rápidamente progresiva.

No existen nuevas RS que actualicen los resultados descritos por Chua y cols.

Sin embargo, se han localizado varias publicaciones que evalúan los resultados de un amplio número de pacientes incluidos en registros nacionales o internacionales.

En el registro francés publicado en 2010 por **Glehen y cols.** [Glehen 2010] que incluye 1290 pacientes, procedentes de 25 centros, con CP de origen no ovárico y a los que se realizaron 1344 procedimientos de CRS+HIPEC entre 1989 y 2007, se produjeron complicaciones graves (Grado III/IV CTCAE, ver anexo A) en el 34% de los pacientes y la mortalidad fue del 4%.

La cirugía más agresiva se asoció a un aumento de las complicaciones. La mayoría de las complicaciones fueron debidas a la cirugía.

La Tabla 49 muestra las complicaciones mayores más frecuentes, identificadas en los 30 días siguientes al procedimiento.

Tabla 49. Complicaciones Mayores. Registro. Glehen 2010

Complicaciones mayores (Grado III/IV CTCAE)		
Tipo	N.º casos	%
Todas	422	33.6
Reintervención	178	14
Neutropenia	161	13.3
Fístula digestiva	123	9.7
Neumonía	115	9.1
Hemorragia Postquirúrgica	95	7.7
Absceso intrabdominal	90	7
Sepsis	32	2.3
Obstrucción intestinal	20	1.5
Insuficiencia renal	14	1
Mortalidad postoperatoria	52	4.1

Los autores señalan que la morbilidad y mortalidad del procedimiento son similares a lo descrito en otros tipos de cirugía mayor abdominal como la esofagectomía o la pancreatoduodenectomía.

En el análisis multivariante, los factores asociados de manera significativa con las complicaciones postoperatorias fueron: la edad del paciente, la extensión de la CP evaluada mediante la puntuación PCI y la institución donde se había realizado el procedimiento.

Los autores clasificaron las instituciones según el tiempo realizando la técnica como indicador del grado de experiencia (0-3 años, 3-7 años, 7-11 años, >11 años). Sin embargo, no proporcionan datos del análisis multivariante que avalen sus comentarios. Además, en la valoración de esos resultados es importante tener en cuenta la enorme diferencia en el número de casos entre los centros participantes (así, 1 institución aporta >403 pacientes mientras 9 aportan menos de 10 pacientes).

En este estudio, otros factores como el estado funcional del paciente o el origen de la CP no mostraron asociación significativa con las complicaciones.

En esta misma línea, **Elias** [Elias 2010] publicó un estudio en 440 casos con CP de origen diverso y CC0 en el que no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la morbilidad y mortalidad postoperatoria entre los casos con CP secundaria a cáncer de colon, recto, apéndice ni intestino delgado.

Tabla 50. Morbilidad y Mortalidad según origen CP. Elias 2010

	Colon n:340	Recto n:27	Apéndice n:41	I Delgado n:31	Valor p
Complicaciones grado II/IV	29%	44%	41%	32%	NS
Re-cirugía	13.8%	11%	17%	16%	NS
Fístula digestiva	8.2%	14.8%	13.1%	9.7%	NS
Absceso profundo	3.9%	11.5%	10.5%	6.7%	NS
Infección pulmonar	7%	0	12.8%	6.7%	NS
Hemorragia	6.7%	3.8%	11.4%	7.1%	NS
Toxicidad hematológica	13.9%	15.4%	22.9%	10.3%	NS
Mortalidad	4.1%	0	4.8%	2.9%	NS

NS: no significativo.

Al valorar el resultado debe tenerse en cuenta la enorme diferencia en el número de casos entre los grupos de comparación.

En 2012, **Chua y cols.** [Chua 2012], actualizan los datos de 2298 pacientes con PMP incluidos en un registro internacional (The Peritoneal Surface Oncology Group International) y tratados con CRS+HIPEC entre 1993 y 2011 en 16 centros especializados (12 de Europa, 3 de América del Norte y 1 de Australia).

En este estudio retrospectivo, el 24% de los pacientes (n=547) presentó complicaciones mayores.

En el 12% las complicaciones requirieron radiología intervencionista o tratamiento mínimamente invasivo, en el 10% requirieron reintervención y en el 2% (43 casos) causaron la muerte del paciente.

En el análisis de regresión logística, los factores independientemente asociados al desarrollo de complicaciones mayores fueron: la extensión de la cirugía previa con un PSS de 3 (OR: 1.24, IC95%:1.1-1.5), al menos dos cirugías previas (OR:1.60, IC95%:1.1-2.4) y un PCI >20 (OR:2.54, IC95%:1.9-3.4).

En Holanda, **Kuijpers y cols.** [Kuijpers 2013] publican los resultados de un estudio nacional y prospectivo realizado entre 1995 y 2012 que incluye 966 pacientes con CP secundaria a CaCR o PMP. Los pacientes proceden de seis centros que emplean un mismo protocolo de CRS+HIPEC. Aunque

el número de casos, que oscila entre 13 y 554, y la experiencia de los centros difieren, los resultados quirúrgicos son similares.

La tasa de complicaciones mayores III/IV CTCAE (ver Anexo A) fue del 34% y la mortalidad del 3%. La causa más frecuente de muerte como complicación del procedimiento fue la dehiscencia.

Los autores concluyen que a pesar del dispar número de casos y experiencia de los centros, la existencia de un protocolo común permite un uso extenso de CRS+HIPEC con una morbilidad tolerable.

Por último, en 2014, **Jafari** dentro del Programa de mejora de la calidad (NSQIP) del Colegio Americano de Cirujanos (ACS), revisa los casos tratados con CRS+HIPEC entre 2005 y 2011, existentes en una base de datos de más de 500 hospitales. Incluyen 694 pacientes, siendo la morbilidad global del 33% (n=228), la frecuencia de reintervención del 10%, la de reingreso del 11% y la mortalidad en los 30 días de la cirugía del 2.3% [Jafari 2014]. No logran identificar los factores asociados a la morbilidad y mortalidad del procedimiento debido a las limitaciones de la base de datos administrativa en la que se basa su estudio.

Concluyen que las tasas de morbilidad y mortalidad del procedimiento son aceptables y que la mortalidad observada en su estudio es inferior a la descrita en otras grandes series de la literatura.

Conclusiones:

- La morbilidad y mortalidad asociadas a CRS+HIPEC son notables y similares a las de otras intervenciones abdominales mayores.
- Tanto la morbilidad como la mortalidad asociadas al procedimiento muestran una importante variabilidad que parece asociarse a la presencia de una marcada heterogeneidad en la recogida y descripción de los eventos adversos, los protocolos de HIPEC y las prácticas institucionales.
- Las complicaciones quirúrgicas son las más frecuentes.
- Diversos factores como la edad del paciente, la extensión de la CP evaluada mediante la puntuación PCI, la cirugía previa y la protocolización del procedimiento parecen influir en la tasa de complicaciones.
- La institución donde se realiza el procedimiento también parece asociarse al desarrollo de complicaciones, pero los resultados no son consistentes y no puede considerarse un factor independiente de la morbilidad y mortalidad asociadas.
- La estandarización de los protocolos de CRS+HIPEC se asocia a una reducción de las complicaciones.

- En CP de origen no ovárico, no se han observado diferencias significativas en la morbilidad y mortalidad en función de los diferentes orígenes.
- Es prioritario reducir la morbilidad y mortalidad asociadas al procedimiento. Para ello es esencial identificar los factores asociados a un mayor riesgo de complicaciones.
- Como en cualquier otra cirugía gastrointestinal mayor, el riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatorias de CRS+HIPEC debe sopesarse con su posible beneficio sobre la supervivencia.
- CRS+HIPEC debe permanecer como opción terapéutica en pacientes seleccionados que sean adecuados candidatos para recibir ese tratamiento que persigue un objetivo curativo y de prolongación de la supervivencia.

Tabla 51. Seguridad. Resumen estudios incluidos

Autor y año	Población	Estudios incluidos/Diseño	Resultados Eventos adversos % (rango)	Resultados Otros	Comentario
Chua 2009 Australia	CRS+HIPEC en CP de diverso origen	Revisión Sistemática 23 Nivel evidencia 3. 2787 pacientes 2869 procedimientos	Morbilidad Grado III/IV-CTCAE 28.8% (0-52) Reintervención: 11.2% (0-23) Mortalidad: 2.9% (0-17) Dehiscencia: 3.5% (0-9) Fístula: 5.7% (0-23) Absceso: 7.2 (0-37) Perforación: 1.7 (0-7) Toxic. hematológica: 5.6% (0-28) Sepsis: 3% (0-14) Insf Renal: 2.2% (0-10)	Duración media: 4.9-10.5 horas UCI: 1-5 días Estancia Hospital: 7-48 días.	Calidad AMSTAR: 4/11 Marcada heterogeneidad. Escasa descripción complicaciones en los estudios primarios
Glehen 2010 Francia	CP de origen no ovárico CRS+HIPEC	Registro en 25 centros 1989-2007. 1290 pacientes 1344 procedimientos	Grado III/IV CTCAE: 34% Reintervención: 14% Mortalidad: 4% Fístula digestiva: 9.7 Hemorragia Postquirúrgica: 7.7% Absceso: 7% Neutropenia: 13%		
Elias 2010 Francia	CP de origen no ovárico CRS+HIPEC y CCO		No hay diferencias significativas entre los distintos orígenes de la CP		

Autor y año	Población	Estudios incluidos/Diseño	Resultados Eventos adversos % (rango)	Resultados Otros	Comentario
Chua 2012		Registro internacional 1993-2011 16 centros: 12 Europa, 3 América del Norte, 1 Australia 2298 pacientes.	Complicaciones mayores: 24% 12% precisó radiología intervencionista o tratamiento mínimamente invasivo. Reintervención: 10% Mortalidad: 2% Estratificación por años de actividad (>/<10 años): Complicaciones mayores 23%/35% Diferencia no significativa en análisis multivariante.		International Peritoneal Surface Oncology Group
Kuijpers 2013 Holanda	CP por CaCR y PMP.	Registro nacional 1995-2012 966 pacientes	Morbilidad Grado III/IV CTCAE: 34% Mortalidad: 3% Causa más frecuente de muerte: dehiscencia		
Jafari 2014 EEUU	CP con CRS+ HIPEC	Programa de mejora de la calidad (NSQIP) del Colegio Americano de Cirujanos (ACS) 2005-2011 694 pacientes	Morbilidad global: 33% Reintervención: 10% Reingreso 11% Mortalidad en los 30 días de la cirugía: 2.3%.		

b) Riesgos Profesionales

No se ha localizado ningún estudio aleatorizado ni RS específicas.

Sin embargo, en una RS reciente sobre la monitorización urinaria de los profesionales sanitarios expuestos laboralmente a fármacos citotóxicos [Poupeau 2016] se incluyen tres estudios relativos a HIPEC. Los autores realizan una búsqueda en PubMed, con los términos MESH “occupational exposure” y “antineoplastic agents”, y en Google Scholar con los términos “antineoplastic”, “urine”, and “occupational exposure”. El análisis incluye estudios publicados en inglés o francés entre 01-2010 hasta 12-2015.

A continuación se resumen esos estudios cuyas referencias se presentan en el Anexo B.

- Villa y cols. determinan niveles de platino ambiental, aire y superficies, y en orina en los profesionales de dos hospitales en 3 procedimientos consecutivos de HIPEC abierta. El análisis del aire no mostró contaminación. Sin embargo, fue intensa en las manos de los cirujanos, a pesar de los guantes dobles, y en otras superficies como la mesa de quirófano o las calzas de los cirujanos.

Concluyen que el mayor riesgo de contaminación durante la HIPEC es la exposición de la piel por lo que se recomienda el uso correcto de equipamiento protector.

- Konate y cols. analizan la contaminación por platino (Pt) en el quirófano y la exposición de los profesionales durante HIPEC con oxaliplatino. Determinan Pt en muestras urinarias y ambientales, aire y superficies. Obtienen muestras de orina en 11 profesionales, antes y después del procedimiento, y en 6 controles. Obtienen muestras ambientales de 15 superficies y 3 filtros de extracción de aire.

Antes de la HIPEC los niveles urinarios de Pt eran inferiores al umbral de detección (1.5 ng/L) y similares en casos y controles. No hubo aumento de los niveles en el grupo expuesto. En el análisis ambiental los filtros de aire fueron negativos pero los guantes del cirujano estaban altamente contaminados.

Los autores concluyen que durante la HIPEC no se detecta contaminación del aire ambiental. Sin embargo, el hallazgo de elevados niveles de citotóxico en los guantes del cirujano demuestra que debe ser obligatorio el uso de dobles guantes.

- Näslund y cols. analizan la presencia de platino, en sangre y orina, tras HIPEC abierta con oxaliplatino en pacientes con CP por CaCR. Toman muestras en dos profesionales (cirujano y perfusionista) en 6 procedimientos consecutivos de HIPEC. En todas las muestras de sangre y orina los niveles estaban por debajo del nivel de detección.

Concluyen que el riesgo de contaminación por platino es escaso o inexistente cuando se siguen las normas de seguridad y se utiliza la indumentaria recomendada.

Además, The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) incluye la administración de HIPEC en su documento NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016 [NIOSH 2016]. Los requerimientos de seguridad en dicho documento son:

	Guantes dobles quimioterapia	Bata protectora	Protección ocular y facial	Protección respiratoria	Sistemas de evacuación de humo
HIPEC	Si	Si	Si	Si	Información no disponible

10. Factores relacionados con la eficacia y seguridad

a) Estructura organizativa. Curva de aprendizaje.

Un muy amplio número de las publicaciones disponibles sobre CRS+HIPEC en el tratamiento de la CP, incluidos documentos de Sociedades Científicas [van Custem 2014, Dervenis 2016], Grupos profesionales (Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal (GECOP); Peritoneal Surface Oncology Group International [PSOGI] y Guías Clínicas [Dube 2015, Dervenis 2016], mencionan que el procedimiento debe realizarse en centros hospitalarios altamente especializados o con profusa experiencia en esa línea terapéutica.

Sin embargo, son escasas las publicaciones que proporcionen un buen nivel de evidencia que sustente esas recomendaciones, que están realizadas por los propios centros y no por organismos o evaluadores externos sin po-

tenciales conflictos de interés. No se han identificado estudios controlados ni revisiones sistemáticas que evalúen estos aspectos. Tampoco se han localizado publicaciones relativas al impacto de la centralización en los costes del procedimiento ni en la estructura organizativa. De hecho, recientemente, Rajeev y cols., en una revisión narrativa no sistemática, subrayan que la relación volumen-resultado en CRS+HIPEC no ha sido analizada en los centros que realizan la técnica [Rajeev 2016].

CRS+HIPEC se reconoce como un procedimiento complejo en el que la eficacia clínica se acompaña de una notable morbilidad y mortalidad. El conjunto de la literatura señala que la eficacia y seguridad del procedimiento se relacionan, entre otros, con los criterios de selección de los pacientes y el grado de citorreducción alcanzado. La eficacia es mayor cuando la citorreducción es completa (CCS 0,1) lo que, en general, supone una cirugía más agresiva y que requiere una sustancial competencia técnica, aunque también depende de factores relacionados con el paciente. La cirugía más agresiva tiene un mayor riesgo de complicaciones. De hecho, las complicaciones de CRS+HIPEC están fundamentalmente asociadas a la cirugía, y su frecuencia y variabilidad se han relacionado con el grado de experiencia del centro [Chua 2009, Glehen 2010] y con una pronunciada curva de aprendizaje asociada al procedimiento [Moran 2006, Smeenk 2007, Yan 2007c, Mohamed 2009].

Sin embargo, existen pocas publicaciones que delinear con claridad la curva de aprendizaje de CRS+HIPEC. En 2009 Moradi y Esquivel realizan una revisión de la curva de aprendizaje con una exhaustiva búsqueda de la literatura en Pubmed, Medscape, Ovid y Google [Moradi 2009]. Aunque no describen la estrategia de búsqueda empleada, el flujo de selección de estudios ni otros aspectos metodológicos (AMSTAR Score 1/11), identifican 4 estudios que estudian la curva de aprendizaje en CRS+HIPEC y cuyas características y resultados se resumen a continuación.

En un estudio retrospectivo, Smeenk y cols. evalúan la curva de aprendizaje tras 323 procedimientos realizados entre Enero de 1996 y Junio de 2006. [Smeenk 2007]. Los autores fraccionan el tiempo en tres periodos (1996-1998 con 73 pacientes, 1999 a 2002 con 121 pacientes y 2003-2006 con 129 pacientes). No hubo cambios importantes en el equipo quirúrgico en el periodo de estudio. Los diagnósticos fundamentales fueron CP por CaCR (184 pacientes) y PMP (139 pacientes). El efecto de la curva de aprendizaje se evaluó respecto al porcentaje de CC completa, el PCI medio de los pacientes, la morbilidad y la mortalidad asociados al procedimiento y, la estancia hospitalaria.

La citorreducción completa (R1) se alcanzó en el 35.6% de los casos en el primer periodo y en el 48.8% y 65.1% en el segundo y tercero. El aumento más llamativo de la citorreducción completa se produjo tras 130 pro-

cedimientos. El periodo de tratamiento fue un factor significativo en el análisis multivariante de la citorreducción completa.

La morbilidad descendió significativamente desde un 71.2% en el primer periodo hasta un 34.1% en el tercero. El riesgo de morbilidad mayor se redujo por un factor de 2.02 (IC95%:1.09-3.87) en el segundo periodo comparado con el primero y por un factor de 2.19 (IC95%:1.28-3.77) en el tercer periodo comparado con el segundo.

La mortalidad global fue del 5.8%. No hubo asociación entre la mortalidad y el periodo de tratamiento ($p=0.80$).

La estancia mediana hospitalaria descendió de 24 a 17 días.

La probabilidad de supervivencia a los 24 meses aumentó desde el 59.7% en el primer periodo a 61.2% y 71.7% en el segundo y tercero respectivamente. El análisis multivariante, mediante regresión de Cox, de la supervivencia no mostró una correlación significativa con el periodo de tratamiento ($p=0.15$).

Yan y cols. [Yan 2007c] analizaron retrospectivamente la curva de aprendizaje en 140 pacientes tratados entre 1997 y 2006. Los pacientes se dividieron en dos grupos de 70 casos cada uno dependiendo del momento de ingreso (entre 1997 y 2004 y entre 2004 y 2006). El equipo quirúrgico permaneció estable. Todos los pacientes se trataron con CRS+HIPEC y EPIC. El seguimiento mediano fue de 16 meses y la mortalidad peroperatoria global del 4%.

El 12% de los pacientes no tuvo ningún efecto adverso, el 35% tuvo complicaciones leves, el 44% complicaciones moderadas que requirieron un procedimiento intervencionista y el 20% restante presentó complicaciones graves que precisaron ingreso en UCI o reintervención. El 19% de los casos reingresó en el hospital por complicaciones tras el alta.

La morbilidad grave se redujo del 30% en el primer periodo al 10% de los casos en el segundo. Las complicaciones tras el alta hospitalaria pasaron del 29% al 10%. La morbilidad moderada no presentó cambios significativos (30% y 31% en el primer y segundo periodo). La mortalidad peroperatoria descendió del 7% al 1.4%.

No hubo diferencias en el porcentaje de casos con CC completa (61% en el primer periodo y 63% en el segundo). La supervivencia aumentó del 63% al 78% pero la diferencia no alcanzó la significación estadística.

En un estudio retrospectivo con 37 pacientes con CP de distintas etiologías Cavaliere y cols. [Cavaliere 2005], evalúan el efecto de la curva de aprendizaje en la morbilidad y mortalidad. Logran la CC completa en el 81% de los casos y la supervivencia los dos años es del 49%. La morbilidad mayor fue del 37.8% y la mortalidad del 16.2%.

Los autores concluyen que la morbilidad se correlaciona de manera directa y significativa con la duración de la cirugía. Respecto a la mortalidad

identifican una curva de aprendizaje de 19 meses tras la que la mortalidad se reduce al 4.7% (1 muerte tras 21 procedimientos).

Moran y cols. [Moran 2006] describen retrospectivamente su experiencia con 100 pacientes consecutivos tratados con CRS+HIPEC entre 1994 y 2002. Estratifican a los pacientes en tres grupos de 33 (1994-2000), 33 (2000-2002) y 34 (2002-2002) casos. En el periodo de estudio se mejora la selección de los pacientes y se reduce el porcentaje de casos que reciben tratamiento tras la evaluación clínica preoperatoria (61%, 34% y 37% en los respectivos periodos).

La morbilidad mayor, especialmente las dehiscencias y la hemorragia que requiere reintervención, se redujeron significativamente pasando del 27% al 6% en el segundo periodo y al 0% en el tercero. La mortalidad descendió significativamente pasando del 18% al 3% en el segundo y tercer periodos.

Los autores de la revisión concluyen:

- Las publicaciones sobre la curva de aprendizaje de CRS+HIPEC son escasas y los resultados de las identificadas muestran inconsistencias y discrepancias y no permiten conclusiones definitivas.
- Algunos datos respaldan de manera significativa la teoría de la existencia de una curva de aprendizaje mientras otros no y en los estudios identificados es complejo determinar si, por ejemplo, las mejoras en el porcentaje de CC completa o la reducción en la morbilidad y mortalidad son debidas a una mayor competencia quirúrgica, a una mejor selección de los pacientes o son multifactoriales.
- Los estudios que proponen la existencia de una curva de aprendizaje presentan una gran variabilidad en cuanto a si es dependiente del número de procedimientos realizados, de los meses de realización, de la mejora en la toma de decisiones o de la existencia de un equipo dedicado.
- La información recopilada, aunque de muy baja calidad, parece mostrar una tendencia a lograr mejores resultados cuanto mayor es la experiencia. Sin embargo, sin significación estadística o resultados reproducibles es difícil asegurar que existe una curva de aprendizaje.

Además del escaso tamaño muestral de alguno de los estudios, hay que reseñar su carácter retrospectivo lo que sobrestima el posible efecto del volumen sobre los resultados [Chowdhury 2007]. Por otro lado, la elección de los periodos es variable y no se justifica en ninguno de los estudios. Tampoco ninguno de ellos tiene en cuenta los cambios temporales y avances que se han producido en la práctica clínica, en la quimioterapia, en la técnica quirúrgica, cuidados intensivos y anestesia, y cuyo impacto puede ser notable

tanto en la eficacia como en la morbilidad y mortalidad del procedimiento [Jafari 2014].

En 2016 **Rajeev y cols.** actualizan la cuestión [Rajeev 2016] y presentan los resultados de esos mismos estudios de cohortes y de tres nuevos estudios (ver referencias en Anexo B) que examinan la curva de aprendizaje empleando modelos ajustados (Tabla 52).

Andreasson observa que en la cohorte de 128 pacientes la estabilización de la curva de aprendizaje se produjo tras 220 procedimientos. Al comparar los primeros 73 casos con los 55 siguientes se observó una mejor selección de los pacientes (65% histología de bajo grado frente a 34% previamente) con similar PCI y mayor porcentaje de citorreducciones completas (48% vs 80%) con un aumento significativo de la SG pero también con un mayor porcentaje de morbilidad grave y mortalidad.

Los estudios de Polanco y Kusamura describen un punto de inflexión de 140 y 180 pacientes antes de que se alcanzase la competencia técnica. En ambos estudios aumenta el porcentaje de CC completa pero también la morbilidad grave asociada al procedimiento. Polanco estudia también la competencia oncológica que alcanzan a los 90 procedimientos.

Los autores concluyen:

- La competencia quirúrgica es el componente esencial de la curva de aprendizaje y parece que deben realizarse 100-200 casos antes de que se alcance la experiencia de una institución. Sin embargo, no puede descartarse que esos datos sean reflejo de un sesgo de publicación.
- Es necesario monitorizar la competencia quirúrgica en todos los centros en los que se realice el procedimiento.
- Es indispensable que todos los centros, sean de bajo o de alto volumen, describan sus resultados de manera uniforme y con ajuste de riesgo.

Tabla 52. Curva de aprendizaje en CRS+HIPEC. Cohortes con ajuste de riesgo. Rajeev 2016

Autor	N.º casos punto inflexión quirúrgico	N.º casos punto inflexión oncológico	Cohorte inicial pre-inflexión					Cohorte experta post- inflexión				
			n	PCI medio	CC 01 %	Morbilidad grave %	Mortalidad %	N	PCI medio	CC 01 %	Morbilidad grave %	Mortalidad %
Polanco	180	90	200	14.2	83.5	25.5	-----	170	12.2	86	35.2	-----
Andreasson	73 (220 procedimientos)	-----	73	26	48 R1	47	1.4	55	26	80 R1	58	1.8
Kusamura	140	-----	150	18.1	82	26	-----	270	18.8	93.6	29.6	-----

Dada la incidencia de la CP, esas cifras determinan que sólo la especialización y la concentración de la patología en un determinado número de centros permitirá alcanzar ese volumen de casos. Algunos autores [Mohamed 2009] señalan que la concentración y especialización de una institución parecen asociarse a un mejor proceso de decisión quirúrgica y selección de los pacientes y suponen mejoras en todo el equipo asistencial involucrado y, por tanto, en el manejo pre-, intra- y postoperatorio. Sin embargo, la evidencia es limitada y los resultados divergentes.

La experiencia de la institución en la que se realiza el procedimiento se ha incluido como variable tanto en la RS de Chua sobre la seguridad del procedimiento [Chua 2009] como en varios registros retrospectivos [Glehen 2010, Chua 2012] y los resultados no son uniformes. En la RS, Chua señala que si bien el rango de mortalidad postoperatoria oscila entre el 0% y el 17%, en los estudios con un elevado número de casos (>100 procedimientos) el rango oscila entre 0% y el 5.8%. Glehen y cols. [Glehen 2010] en el análisis retrospectivo de 1290 pacientes procedentes de 25 instituciones clasifican el grado de experiencia de las instituciones en varios grupos según el tiempo realizando la técnica (0-3 años, 3-7 años, 7-11 años y >11 años). Los autores señalan que la institución se asoció significativamente con la tasa de complicaciones postoperatorias en el análisis multivariante. Sin embargo, no proporcionan datos de ese análisis multivariante que avalen sus comentarios. Además, en la valoración de esos resultados es importante tener en cuenta la enorme diferencia en el número de casos entre los centros participantes pues 1 institución aporta >403 pacientes mientras 9 aportan menos de 10 pacientes.

En el análisis retrospectivo de un registro internacional con 2298 pacientes, Chua y cols. señalan que el grado de experiencia de los 16 centros participantes, estratificado en más o menos de 10 años de experiencia, no influyó significativamente en los resultados [Chua 2012].

Otros autores tampoco han logrado determinar el impacto de la experiencia sobre la supervivencia [Smeenk 2007, Kuijpers 2016] ni que se reduzca notablemente la morbilidad [Passot 2016].

Diferentes estudios han mostrado que la estandarización de los procedimientos de CRS+HIPEC ejerce un impacto en los resultados superior al ejercido por la experiencia. Así, un estudio nacional realizado en Holanda entre 1995 y 2012 y en el que se incluyen 966 pacientes, muestra que aunque el número de casos y la experiencia de los centros difieren, todos emplean un mismo protocolo y los resultados quirúrgicos son similares [Kuijpers 2013]. Igualmente Passot y cols. [Passot 2016b] han mostrado que la introducción de un protocolo estandarizado de manejo perioperatorio reduce la mortalidad postoperatoria. En opinión de ambos grupos de autores, la es-

tandarización ha ejercido un impacto en sus resultados superior al de la experiencia.

Por otro lado, aunque numerosos autores sugieran que la CRS+HIPEC sólo debe realizarse en centros con alto grado de experiencia, la literatura demuestra de manera reiterada la enorme variabilidad existente entre los centros especializados tanto en los criterios de selección de los pacientes como en el componente quirúrgico y, fundamentalmente, en el método, fármaco, dosis, temperatura, momento y duración de la infusión de la HIPEC [Turaga 2014, Dubé 2015] lo que impide la evaluación correcta y la comparación de los resultados. No existe, además, unanimidad en el número mínimo de casos que debe realizar cada cirujano y cada institución para considerar que tienen experiencia [Dubé 2015].

Algunos autores ponen de manifiesto que la concentración y especialización plantean ciertos problemas. Por un lado, se señala que los centros o unidades que se dedican exclusivamente a la CP y su tratamiento corren el riesgo de perder la relación entre la CP y el tumor primario lo que puede ser relevante en tanto que la evolución de la CP es altamente dependiente de su origen [Coccolini 2013].

Por otro, la aplicación de CRS+HIPEC sólo en determinados centros puede crear problemas logísticos y de accesibilidad y tener repercusiones éticas [Dubé 2015].

Conclusiones:

- La CRS+HIPEC es un procedimiento oncológico complejo en el que parece razonable asumir que una mayor experiencia y especialización puede llevar a mejores resultados.
- Sin embargo, existen resultados divergentes y hasta la fecha no se ha evaluado de manera estructurada y con un adecuado nivel de evidencia el efecto del volumen y la especialización en los resultados clínicos del tratamiento de la CP con CRS+HIPEC.
- No pueden establecerse conclusiones definitivas sobre la existencia de una curva de aprendizaje y sus características.
- Existe una enorme variabilidad técnica y falta de estandarización del procedimiento entre los centros especializados en CP y CRS+HIPEC.
- Es necesario monitorizar la competencia quirúrgica en todos los centros en los que se realice el procedimiento.
- Los pacientes tratados con CRS+HIPEC deben incluirse en una base de datos prospectiva.
- Es necesario tener en cuenta el potencial impacto de la centralización en la accesibilidad de los pacientes.

- Es necesario investigar la relación entre el número de procedimientos y los resultados clínicos (asociación volumen-resultado) tanto respecto a los cirujanos individuales como a los centros o unidades especializadas.
- Es necesario estudiar la relación entre el volumen de CRS+HIPEC y el coste por procedimiento así como su impacto organizativo.

b) Criterios de selección de los pacientes

La selección adecuada de los pacientes constituye un elemento clave para mejorar la eficacia y reducir la morbilidad y mortalidad del procedimiento.

Sin embargo, no se han localizado RS ni otros diseños que analicen esta cuestión de manera específica.

En varias de las RS y Guías Clínicas incluidas en los apartados previos se comenta que el proceso de selección no está perfectamente determinado y existen importantes discrepancias entre los centros que realizan el procedimiento [Heaney 2015, Dubé 2015, Esquivel 2016].

En 2015, el Canadian HIPEC Collaborative Group (CHICG) en la Guía de Práctica Clínica sobre el uso de la CRS e HIPEC en CP secundaria a cáncer colorrectal y apéndice, establece 8 criterios de elegibilidad para la intervención. De ellos 3 dependen del paciente y 5 de la enfermedad [Dubé 2015].

Tabla 53. Criterios de selección de pacientes. Dubé 2015

Criterio	Colorrectal	Apéndice
Escala Eastern Cooperative Oncology Group		
0	Sí (a)	Sí (a)
1	No (c) ^a	No (b)
2	No (a)	No (c) ^a
Edad		
≤65 a	Sí (a)	Sí (a)
66-74 a	No (c) ^a	No (c) ^a
≥75 a	No (b) ^a	No (b) ^a

Criterio	Colorrectal	Apéndice
IMC		
≤35	Sí (a)	Sí (a)
≥40	No (b) ^a	No (b) ^a
Grado histológico		
Clásico i o ii	Sí (a)	Sí (a)
Clásico iii	No (b) ^a	
dpam/lamn/pmca-i		Sí (a)
Clásico iii o pmca		No (b) ^a
Enfermedad extraperitoneal lc		
Sí	No (a)	No (a)
PCI cualquier grado		Sí
≤20	Sí (a)	
>20	No (b)	
CCS		
0	Sí (a)	Sí (a)
1	No (b)	Sí (a)
2	No (a)	No (c) ^c
3		No (a)

^a hasta 3 metastasis hepaticas resecables, ^b clásico significa adenocarcinoma grados i-iii ^c generalmente contraindicacion relativa, pero puede considerarse dependiendo de otros factores.
dpam = adenomucinosi peritoneal diseminada; lamn = neoplasia apendicular mucinosa bajo grado; pmca[-i] =carcinomatosis mucinosa peritoneal [-intermedia].

Como muestra la Tabla, los potenciales candidatos son pacientes con buen estado funcional, de edad ≤a 65 años, sin enfermedad extraperitoneal, con una extensión limitada de la enfermedad peritoneal y en los que sea posible alcanzar la CC completa.

Entre todos ellos, la edad es un elemento controvertido en la selección e indicación de CRS+HIPEC.

Recientemente, **López-López y cols.** han publicado una RS cuyo objetivo es analizar la morbimortalidad y la supervivencia de CRS+HIPEC en pacientes mayores de 65 años [López-López 2016]. Realizan la búsqueda en Medline/PubMed, EMBASE, Scopus, ClinicalTrials.gov, the Cochrane Database of Systematic Reviews y the Cochrane Central Register of Controlled Trials, en Junio 2016. Limitan la búsqueda a estudios publicados en inglés. Identifican 501 estudios de los que finalmente seleccionan 10. Realizan la selección, extracción de datos y análisis de la calidad de los estudios siguiendo recomendaciones validadas.

Los autores realizan una síntesis narrativa de resultados.

Los resultados de los estudios individuales se muestran en la Tabla 54. En ella se observa una notable heterogeneidad en la edad de inclusión entre los estudios. No se aportan otras características de los pacientes ni de la enfermedad peritoneal ni datos relativos a la técnica o al régimen de HIPEC empleado. Tampoco existen datos sobre la calidad de vida. AMSTAR Score: 6/11.

Los autores concluyen:

- El procedimiento se acompaña de unas tasas aceptables de morbilidad y mortalidad, por lo que la edad no debe constituir un motivo de exclusión *per se* sino que debe incluirse como una variable más en la valoración clínica preoperatoria.
- Existe controversia sobre el potencial impacto beneficioso del tratamiento en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes mayores de 65 años.
- La evaluación de la calidad de vida debe ser un elemento esencial en el análisis de resultados del procedimiento en la población anciana.
- Se requieren estudios multicéntricos y aleatorizados para poder definir la forma de tratamiento adecuada de los pacientes mayores de 65 años con CP.

Tabla 54. CRS+HIPEC en Ancianos. Estudios incluidos en López-López 2016

Autor	n	Límite edad	Edad	Control	Etiología	PCI	CC	Morbilidad Total/mayor	Mortalidad	SG mediana, %	Estancia días
Muller 2008	47	>65	71 (65-82)	No	CaCR, MPM, ovario, PMP, CG, otros	16 (4-33)	0:58% 1:26% 2-3:16%	38%/17%	0% 1 ^{er} mes	75% 1 año	19 (11-58)
Macri 2011	11	>65	69 (66-77)	Si	Ovario, CG, colon	9.6	0:91% 1:9%	--/27.3%	18.2%	M:35 meses 1.3 y 4 años: 100%, 75%, 25%	
Klaver 2012	24	>70	73.5±3.4	No	CaCR	8 (1-22)	0:92% 1:8%	62%/34%	0% 1 ^{er} mes	M:35 meses 6, 12 y 18 meses 94%, 83%, 68 %	15 (8-74)
Votanopoulos 2013	81	>70	73 (70-87)	No	Apéndice, CaCR, MPM, ovario, CG, otros	---	R0-R1:44% R2a:30% R2b 15% R2c 11%	66%/38%	13.6% 1 ^{er} mes 27.4% 3 ^{er} mes	M:11.2 meses (1992-2003) 46.9 m (2004+) M a 2 añ:64.9 meses	23.4±22.9
Tabrizian 2013	35	>65	70.2±4.8	Si	CaCR, MMP CG, ovario	15.3±8.4	0-1:80% 2-3:20%	68%/19.4	11.4% 3 ^{er} m	M:21.2 meses	12.6±15.8
Spiliotis 2014	30	>70	74.5	Si	CaCR, MPM, ovario PMP, CG, sarcoma	25 (4-39)	0:54% 1:23% 2-3:23%	50%/---	3.3%	M:30 meses 1.3, 4 a (%) 75,28,28	-----
Cascales 2014	9	>75	----	Si	Ovario	10.3±4.7	0: 100%	78%/56%	0% 1 ^{er} mes	M:13 meses 1.3 años (%) 55, 0%	10 ±5.52
Delotte 2015	15	>70	72 (70-77)	No	Ovario	11 (3-22)	0:79% 1:18%	--/20%	0% 1 ^{er} mes	M:35 meses	13 (9-73)
Beckert 2015	29	>70	73 (70-77)	Si	CaCR, MPM, ovario, PMP, CG, otros	20 (4-39)	0/1:69%	76%/21%	0% 1 ^{er} mes 3% 3 ^{er} mes	M: 21 meses	18 (9-65)
Cascales 2016	85	>75	77 (75-81)	No	CaCR, MPM, ovario, PMP, otros	12 (1-39)	0:79% 1: 18% 2-3:3%	43.5%/14%	3.5% 1 ^{er} mes 5.9% 3 ^{er} mes		11 (6-96)
M: mediana.											

11. Análisis Económicos. Costes y Coste-efectividad

En 2004, **Bryant y cols.** [Bryant 2004] realizaron una revisión sistemática examinando los costes del procedimiento en Gran Bretaña. La búsqueda de los estudios se realizó en septiembre de 2002 en varias bases de datos electrónicas incluyéndose estudios en inglés, publicados y no publicados, y se revisaron manualmente las referencias de los estudios localizados. La metodología empleada por los autores es adecuada y la calidad de la RS es elevada con un AMSTAR Score de 8/11.

Los autores no identificaron estudios relevantes de coste-efectividad ni de coste-utilidad. Sin embargo, identifican un estudio realizado en EEUU en el que se aportan datos sobre costes. En ese estudio, que incluye 25 pacientes con PMP tratados entre 1994-1995, se estima que los costes medios hospitalarios son de 125 918\$ (rango:59 389-127 838) y que el coste total del tratamiento es de 166 000\$ (rango:72 795-185 464) por paciente.

Los autores de la RS señalan que esos datos provienen de un estudio de muy baja calidad de evidencia en el que no constan los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes ni se proporcionan datos de costes reales, por lo que no pueden extraerse conclusiones sobre los costes del tratamiento del PMP con CRS+HIPEC.

Al no identificar más estudios realizan un modelo económico simple aplicable al Sistema Nacional de Salud (NHS) de Gran Bretaña mediante una simulación de Monte-Carlo. Para construir el modelo realizan asunciones, a partir de datos publicados y comunicaciones personales de expertos, sobre la duración de la intervención, costes del equipamiento necesario para la QTIP, costes de los fármacos, tiempo de estancia en UCI, número de profesionales implicados, estancia en planta, seguimiento, reintervención, etc. y estiman en unos 50 casos anuales el número de PMP tratados con CRS+QTIP en Gran Bretaña.

Los costes esperados por paciente se muestran en la Figura 12. No se incluyen los gastos asociados a las complicaciones del tratamiento.

En la misma Figura se muestra el resultado del modelo con un coste por paciente, en 2001, de 9700±1300£.

Figura 12. Costes esperados por paciente. Tomado de Bryant 2004

Activity	Cost per patient	SD
Surgeon cost at operation	£642	£120
Anaesthetologist cost at operation	£349	£64
Two trained nurses	£228	£43
One auxiliary nurse	£62	£12
Operating theatre cost	£628	£117
Special equipment cost	£200	0
Total operation cost	£2108	£355
Patients to ICU, short-term cost	£1071	£146
Patients to ICU, long term cost	£394	0
Hospital ward (days) cost	£3251	£762
Recovery (welfare) cost in home (days)	Unknown	
Reoperation cost	£1706	£215
Total hospitalisation cost	£8531	£1075
Follow-up outpatient cost	£930	£556
CT scan	£256	£153
Total follow-up cost	£1186	£710
Total treatment cost per statistical patient	£9717	£1284

Los autores reconocen que esas cifras son radicalmente distintas, diez veces menores, a las descritas en el estudio de Sugarbaker y señalan que las diferencias pueden deberse, entre otros, a las características del modelo y su extrema sensibilidad a las asunciones hechas y a las diferencias organizativas y estructurales entre ambos países.

Los autores concluyen:

- No existen estudios coste-efectividad ni de coste-utilidad.
- Los resultados económicos disponibles son contradictorios y de bajo nivel de evidencia y no pueden emplearse para establecer recomendaciones.

En Francia, **Bonastre y cols.** [Bonastre 2005] analizan el coste de CRS+HIPEC en 73 pacientes con CP de origen diverso, aunque fundamentalmente secundaria a Ca CR y PMP, tratados en su institución en 2002 y 2003. Con una duración media de la intervención de 10.4 horas (rango: 4.1-19.9), una estancia media en Reanimación de 12 horas y una estancia media hospitalaria de 28 días, el coste medio por caso, sin contar los fármacos empleados en la HIPEC, fue de 39 358 €±31 853 €.

En 2008, **Bonastre y cols.** publican un estudio en el que evalúan la relación coste-efectividad de la QTIP comparada con la quimioterapia paliativa en pacientes con CP secundaria a CaCR [Bonastre 2008]. Para ello analizan una muestra retrospectiva de 96 pacientes diagnosticados de CP entre 1998 y 2003. Cuarenta y ocho de ellos sometidos a tratamiento con CR-

S+HIPEC y otros 48, con características clínicas similares pero tratados con QTS, que constituyen el grupo control.

Los criterios de selección de los pacientes incluyen edad ≤ 65 años, sin comorbilidades relevantes, buen estado general ECOG ≤ 2 , ausencia de metástasis a distancia, no obstrucción intestinal, tumor no mayor de 2 cm en TAC y no rápida progresión de la CP en tratamiento con QTS.

Analizan los costes desde la perspectiva del pagador y valoran sólo los incurridos durante la hospitalización.

A los 3 años del diagnóstico, el número medio de ingresos hospitalarios por paciente fue de 21.2 (rango:1-50) en el grupo de tratamiento multimodal y de 18.3 (rango 3-47) en el grupo control.

El coste de la estancia hospitalaria se estimó en 33 659 € (IC95%:30 571-36 747). El procedimiento duró una media de 9 horas y el coste del quirófano se estimó en 9098 € (IC95%:8680-9516). El coste de los fármacos de la HIPEC se estimó en 3081 € (IC95%:2879-3284). La estancia media hospitalaria fue de 25 días incluyendo 12 días en la UCI.

Empleando el estimador de Bang y Tsiatis el coste hospitalario total por paciente durante los 3 años fue de 81 481 € (IC95%:73 618-91 410) en el grupo de tratamiento con CRS+HIPEC y de 40 821 € (IC95%:35 437-48 516) en el grupo control.

Tres años tras el diagnóstico no se había alcanzado la mediana de supervivencia en el grupo de CRS+HIPEC mientras era de 24.8 meses en el grupo control. La probabilidad de SG a 3 años fue del 72% en el grupo de tratamiento y del 32% en el grupo control (HR 0.29, IC95%:0.15-0.55). La media de supervivencia restringida a los 3 años fue de 31.7 meses en el grupo de tratamiento y de 23.4 meses en el grupo control, con un beneficio medio de 8.3 meses para el tratamiento.

Tabla 55. Resultados análisis coste-efectividad. Bonastre 2008

	CRS+HIPEC	Control	Diferencia	ICER
Costes medios (€)	81 481	40 821	40 660	
Costes medios excluida HIPEC(€)	47 822	40 821	7001	
SG media restringida (años)	2.6	1.9	0.7	
Coste medio por año de vida ganado (€)				58 086

ICER: Relación de coste-efectividad incremental.

El coste por año de vida ganado fue de 58 086 € con un IC95% de 35 893 a 112 839 €.

Los autores concluyen:

- El coste de la HIPEC por año de vida salvado es aceptable dada la gravedad de la CP.
- La HIPEC es un tratamiento coste-efectivo en pacientes seleccionados con CP.

En 2009, **Barrios y cols.** [Barrios 2009b] realizan una valoración del coste del procedimiento teniendo en cuenta estancias medias en la UCI de 3 días y en planta de hospitalización convencional de 18 días.

Item	Coste (€)
Quirófano	8896.87
3 cirujanos	1553.14
2 anestesiólogos	1059.55
4 profesionales quirófano	1225.44
Equipamiento específico	817
Material específico	1224.05
Bloque quirúrgico	3017.69
Hospitalización	7191.49
UCI	3684.05
Planta convencional	3507.44
Fármacos	2982
Total costes directos	19070.36
Costes indirectos y otros	2860.55
Total	21 930.92

No se incluyen los costes de las consultas externas pre y postoperatorias, analíticas ni pruebas complementarias. No realizan análisis de coste-efectividad ni de coste-utilidad.

En 2010, **Baratti y cols.** publican un estudio retrospectivo valorando el coste del tratamiento con CRS+HIPEC en 382 pacientes tratados entre 1995 y 2008 [Baratti 2010]. La valoración se hace de acuerdo a los costes unitarios en su institución en 2007. Los autores comparan los costes acontecidos con la financiación, según los GRDs del procedimiento, que su hospital recibió en los dos últimos años del estudio.

Los criterios de selección de los pacientes incluyen edad ≤ 75 años, sin comorbilidades relevantes, ECOG ≤ 2 , ausencia de metástasis a distancia, enfermedad peritoneal susceptible de CC completa o casi completa. La HIPEC se realiza mediante una técnica de abdomen cerrado con diferentes regímenes de citotóxicos en función de la etiología de la CP. La mayoría son PMP (138 casos) y MPM (110 casos).

Los costes medios desagregados se muestran en la Tabla 57. Los autores no incluyen los gastos indirectos, los de la asistencia ambulatoria ni los derivados de procedimientos posteriores relacionados con la HIPEC como el cierre de la colostomía, manejo de las complicaciones o la recurrencia de la enfermedad. No realizan análisis de coste-efectividad ni de coste-utilidad.

Tabla 57. Costes medios del tratamiento con CRS+HIPEC. Baratti 2010

Item	Coste (€)
Estancia preoperatoria	200
Estancia UCI	7500
Estancia postoperatoria	3600
Total estancia Hospitalaria	11 300
Estudios preoperatorios	138.85
Medicación	1622.92
Ocupación quirófano	7273.55
Personal	2360.06
Material desechable	1980.56
Amortización material	450
Desechables HIPEC	2909.49
Fármacos HIPEC	649.73
Sangre y derivados	2006.34
Total intervención	17 629.73
Asistencia postoperatoria	1180.96
Gastos generales fijos (13%)	4143.42
Total	36 015.89

El coste medio por cada hospitalización fue de 36 015.89 € (rango: 28 435.24- 82 189.08) con una estancia media de 24.3 días (rango: 9-108) y una estancia media en UCI de 3 días (rango:2-15).

Los autores refieren que el 6% del coste total depende de la etapa preoperatoria, el 55% de la fase quirúrgica y el 39% de la postoperatoria.

En 2010, **Chua y cols.** publican un estudio basado en 136 pacientes consecutivos que se sometieron a 159 procedimientos de CRS+HIPEC entre 2002 y 2008 en Australia en un hospital terciario que cuenta con un programa de neoplasias peritoneales. [Chua 2010].

La valoración de la posibilidad de recibir CRS+HIPEC se realizaba en reuniones semanales en las que se presentaban los pacientes para discusión y estudios de las pruebas de imagen (TAC, angio-TAC hepático y PET). A esas reuniones asistía un equipo multidisciplinar formado por un cirujano oncológico, oncólogo, radiólogo, intensivista, enfermera, personal de administración e investigación. Como criterios de selección incluyen tener entre 18 y 80 años, buen estado funcional (WHOPS ≤ 2), y un diagnóstico histológico de neoplasia peritoneal. Se excluye a los pacientes con metástasis extra-abdominales.

El procedimiento incluyó CRS+HIPEC y en algunos casos también EPIC. La CRS se realizó por el mismo equipo quirúrgico. La HIPEC se administró con técnica abierta, a 42 °C y durante 90 minutos. En las neoplasias digestivas se empleó mitomicina C (10–12.5 mg/m²), para el mesotelioma y ovario cisplatino (50 mg/m²) y doxorubicina (12 mg/m²). Los pacientes con PMP y CP de origen colorrectal recibieron EPIC con 5-fluorouracil (650–800 mg/m² día), desde el día 1 al día 5 del postoperatorio siempre que no hubiera contraindicación clínica.

Las complicaciones se evaluaron con los criterios del National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria. Las muertes en los 30 días siguientes al procedimiento se clasificaron como asociadas al tratamiento. En cada paciente se hizo un seguimiento mensual los tres primeros meses y posteriormente cada 6 meses hasta la muerte

Se estimaron los costes directos y totales por paciente. La efectividad se definió como los meses de supervivencia tras el tratamiento. La relación coste-efectividad se definió como el coste por mes de supervivencia y se describe como los costes por año de vida (LY). Se compara el coste incremental, la supervivencia incremental y la relación coste-efectividad incremental (ICER) entre CRS+HIPEC y el tratamiento estándar y se describe como coste por año de vida ganado (LYS). Basándose en datos de 2001, y asumiendo un estado constante, valoran el coste del tratamiento estándar del cáncer colorrectal en 18 246 dólares australianos (12 915 €) para una supervivencia estimada de 6 meses.

Entre los componentes de los costes por caso estiman que un 22% son costes de quirófano, un 26% de UCI, el 23% de asistencia en planta, el 7% de farmacia, 3% de anatomía patológica, 2% de técnicas de imagen y 8% otros gastos clínicos.

El coste medio por procedimiento fue de 66 456 dólares australianos (AUD) y el coste incremental, tras la comparación con el del tratamiento estándar, de \$47 902 con una ganancia de supervivencia de 27 meses (rango:33-6). El coste por año de vida ganado se estimó en 21 290/LYS (12 915 €/AV).

La Tabla muestra el coste medio de CRS+HIPEC por paciente y año de vida para los distintos orígenes de la CP.

Tabla 58. Costes de CRS+HIPEC por paciente y año de vida. Chua 2010		
CRS+HIPEC Origen CP	Coste medio por paciente (rango) AUD	Coste medio por año de vida (LY) AUD
Apéndice	88 423 (23 933–299 145)	37 737
Colorrectal	66 148 (26 079–409 666)	29 757
PMP	92 308 (11 562–501 144)	29 559/LY
MPM	55 062 (23 261–94 104)	20 521
Otros	44 668 (31 592–70 026)	22 091

Los autores concluyen:

- El procedimiento se asocia a un significativo aumento en los costes y un aumento paralelo en la supervivencia en una enfermedad con muy mal pronóstico y puede considerarse coste-efectivo dados los años de vida ganados.

Comentario:

Los datos de efectividad clínica empleados para calcular el coste beneficio se basan en datos no comparativos de la eficacia de CRS+HIPEC con un escaso número de casos en cada origen de la CP lo que puede ser una fuente de sesgo en el análisis. Además el estudio parece infra-estimar de manera constante la efectividad del tratamiento estándar y potencialmente sobrestimar la de CRS+HIPEC ya que un número notable de casos también reciben EPIC. No hay constancia de que el modelo considere la elevada tasa de recurrencia asociada con CRS+HIPEC ni del grado de descuento en los costes y beneficios. El horizonte temporal del modelo es limitado. El análisis calcula sólo el coste por año de vida pero no incluye ninguna medida de su calidad.

En 2012, **Hutman y cols.** [Hultman 2012], publican un estudio de coste-efectividad en el que además de analizar los principales grupos de gasto, determinan que el tratamiento con CRS+HIPEC+EPIC confiere una dis-

creta mejora en la supervivencia (SG mediana de 14.3 meses vs 11.1 meses en los tratados sólo con QT sistémica) mientras, como muestra la Tabla adjunta, los costes por año de vida ganado ascienden a 166 716 \$ y los costes por QALY ganado a 175 164 \$.

Tabla 59. Grupos fundamentales de gasto. Hultman 2012

	CRS-HIPEC+EPIC % coste total	Quimioterapia % coste total
Quimioterapia neoadyuvante (fármacos) (\$)	6300 (4%)	
Cirugía(\$)	29 300 (20%)	
UCI(\$)	24 100 (17%)	
Quimioterapia (\$)		8700 (15%)
Visitas asociadas(\$)		5500 (9%)

Tabla 60. Resultados del estudio de coste-efectividad. Hutman 2012

	CRS-HIPE- C+EPIC	Quimioterapia	Diferencia
Coste (\$)	145 728	59 314	86 414
Años de vida	1.45	0.93	0.52
QALY	1.27	0.77	0.49
Coste por año vida ganado (\$)			166 716
Coste por QALY ganado (\$)			175 164

Los autores concluyen:

- El tratamiento con CRS+HIPEC supone un coste incremental por año de vida ganado muy por encima de lo que habitualmente se considera coste-efectivo en la mayoría de los sistemas sanitarios públicos.

Este estudio tiene varias limitaciones entre las que destaca su escaso tamaño muestral con sólo diez pacientes, la ausencia de aleatorización y la ausencia de medidas de calidad de vida. Sin embargo, procede de una institución con conocida experiencia en el tratamiento multimodal y logran una amplia tasa de citorreducción (CC0 en 6 de 7 pacientes, CC1 en 1 paciente).

12. Aspectos Éticos

La combinación de CRS+HIPEC constituye una modalidad de tratamiento no exenta de controversias y discrepancias sobre la que no se ha alcanzado unanimidad en el tratamiento de la CP. En determinados casos es el tratamiento óptimo de la CP, sin embargo, son muy escasos los datos de alto nivel de evidencia que respalden o confirmen su eficacia y seguridad.

En este escenario, el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado a CRS+HIPEC debe sopesarse con sus potenciales beneficios en la supervivencia. Y es necesario que exista una relación proporcionada entre los posibles beneficios y los riesgos y cargas del procedimiento.

Por tanto, en consonancia con los principios éticos que rigen la práctica clínica, es indispensable que la indicación de CRS+HIPEC se base en la mejor evidencia objetiva disponible y que se garantice un excelente proceso de información al paciente que, respaldado por la evidencia, incluya los potenciales riesgos y beneficios esperados así como las alternativas terapéuticas existentes, de manera que el proceso de toma de decisiones por el paciente sea informado y autónomo de acuerdo a sus valores.

Por otro lado, la aplicación de CRS+HIPEC sólo en determinados centros puede crear dificultades de acceso y quebrantar el principio ético de equidad privando de derechos a potenciales pacientes.

- Es necesaria más y mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del procedimiento de manera que se facilite el proceso de toma de decisiones en la práctica clínica.
- Es necesario investigar el potencial impacto de la centralización sobre la equidad en el acceso a dicho procedimiento.

VI. Discusión

Los pacientes con CP tienen un pésimo pronóstico clínico y limitadas opciones terapéuticas sin que se disponga de un tratamiento estándar. Se trata, además, de pacientes altamente complejos y con una notable variabilidad de orígenes, diferencias histopatológicas y de extensión de la enfermedad.

La cirugía citorreductora radical (CRS) asociada a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) constituye un tratamiento multimodal agresivo y técnicamente complejo desarrollado hace algo más de tres décadas con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con CP. Gravita en dos componentes que actúan de manera sinérgica. Por un lado, la CRS cuyo propósito es eliminar el tumor macroscópico mediante una serie de peritonectomías y resecciones viscerales y por otro, la HIPEC, cuya finalidad es erradicar el componente microscópico tumoral.

Este documento resume los datos disponibles en la literatura sobre el uso de CRS+HIPEC en el tratamiento de la CP. Se basa en la información procedente de 86 estudios de los que 5 son ECA, 36 son Revisiones Sistemáticas, con o sin meta-análisis, 20 Guías de práctica clínica y 5 estudios que aportan datos económicos. Además, para la evaluación de distintos dominios del procedimiento se han empleado registros y otros estudios observacionales no controlados.

El número de publicaciones sobre CRS+HIPEC en CP es ciertamente cuantioso, sin embargo, el nivel de evidencia científica es muy limitado. Las revisiones sistemáticas contienen fundamentalmente estudios no analíticos en forma de series de casos, en general retrospectivas y estudios comparativos no controlados y su nivel de evidencia en el sistema SIGN es 2-/3. Además, la propia metodología de la mayoría de las RS es de limitada calidad como demuestran las puntuaciones obtenidas en el sistema AMSTAR. Igualmente muchas de las recomendaciones formuladas en las guías clínicas se basan en evidencia de baja calidad derivada de estudios no aleatorizados y opinión de expertos. También los escasos ensayos aleatorizados presentan problemas de calidad, especialmente por una metodología deficiente y descripción selectiva de resultados, y su nivel de evidencia es moderado.

Existe, además, una marcada heterogeneidad de las prácticas institucionales, de los protocolos de HIPEC, de los criterios de selección de los pacientes y del momento evolutivo en que se realiza la intervención. La falta de estandarización junto a las deficiencias metodológicas y escasa calidad de la literatura, dificultan enormemente el análisis de los resultados clínicos y la valoración precisa de la eficacia y seguridad de la técnica. Y aumentan el riesgo de sobrestimación de los efectos beneficiosos del procedimiento.

Efectos que varían según la etiología de la CP pues, como se puede observar a lo largo del presente documento, los resultados del procedimiento no son uniformes. El origen de la CP determina la evolución de los pacientes y la respuesta al tratamiento con CRS+HIPEC.

Sin embargo, los estudios identificados señalan de manera uniforme que la extensión de la enfermedad peritoneal, habitualmente evaluada mediante el índice PCI, y grado de CC alcanzado son los mayores predictores de la supervivencia. Los datos disponibles, aunque de escasa calidad, sugieren que la CRS+HIPEC se asocia con resultados prometedores en pacientes con una menor carga de enfermedad peritoneal y en los que sea posible lograr la citorreducción completa lo que exige una estricta selección de los pacientes.

Por otro lado, al tratarse de una intervención mayor y de larga duración, el riesgo de complicaciones postoperatorias es elevado. Sin embargo, son pocos los datos disponibles acerca de la seguridad del procedimiento y la única revisión sistemática identificada fue publicada en 2009. Sus resultados muestran una tasa de complicaciones mayores cercano al 29%, una tasa de reintervención del 11% y una mortalidad del 2.9%. Cifras que, según sus autores, son similares a la morbilidad y mortalidad de otros tipos de cirugía gastrointestinal mayor. Estos resultados han sido confirmados por varios registros nacionales e internacionales con un importante número de pacientes y existe unanimidad en la necesidad de reducir las tasas de mortalidad y morbilidad del procedimiento.

Aunque la dosis y el tipo de citotóxicos es causa de un notable número de eventos adversos, la morbilidad del procedimiento se asocia principalmente con complicaciones quirúrgicas que están relacionadas de manera directa con la magnitud de la cirugía incluyendo la extensión de las peritonectomías y resecciones, el número de anastomosis y la duración de la cirugía.

En este escenario, la indicación del tratamiento basada en una adecuada selección de los pacientes es un elemento clave para mejorar la eficacia y reducir la morbilidad y mortalidad del procedimiento. En los centros que realizan el procedimiento se han establecido unos criterios esenciales y la técnica está habitualmente contraindicada en pacientes con una extensa carga tumoral peritoneal, metástasis extraperitoneales concomitantes, comorbilidades importantes y pobre estado funcional. En cuanto a la edad, algunos centros consideran que los mayores de 65 años no son candidatos mientras otros sostienen que, en general, la edad no debe ser una contraindicación *per se* sino una variable más a tener en cuenta en la valoración de los potenciales candidatos. Sin embargo, el proceso de selección aún no está determinado ni estandarizado existiendo importantes discrepancias entre los centros que realizan el procedimiento [Dubé 2015, Esquivel 2016]. Se

están realizando esfuerzos para desarrollar una herramienta no quirúrgica que permita seleccionar de manera racional a aquellos pacientes con mayores posibilidades y una adecuada relación beneficio/riesgo [Esquivel 2014], pero es indudable que es una cuestión que necesariamente debe ser estudiada y estandarizada.

Por otro lado, la CRS+HIPEC es un procedimiento oncológico complejo que requiere una adecuada técnica quirúrgica, un sólido conocimiento del manejo de la quimioterapia regional y la coordinación de diferentes profesionales en las etapas pre, intra y postoperatorias, y en el que parece razonable asumir que una mayor experiencia logre mejores resultados aumentando la supervivencia de los pacientes y reduciendo la morbilidad y mortalidad asociadas. Sin embargo, aunque existen datos que sugieren la existencia de una pronunciada curva de aprendizaje antes de alcanzar la competencia técnica, la evidencia que respalda la existencia, perfil y efectos de la curva de aprendizaje en los resultados del procedimiento, es escasa y contradictoria.

De igual manera prácticamente toda la literatura de CRS+HIPEC señala que debe realizarse por un equipo multidisciplinario y en centros especializados y con amplia experiencia. Esta cuestión ha sido objeto de un amplio y mantenido debate en el área quirúrgica y diversos estudios han relacionado el volumen y la especialización con mejores resultados para los pacientes [Chowdhury 2007]. Esa relación parece ser más evidente cuanto mayor es la complejidad de las intervenciones, pero es necesario demostrarla ya que es incorrecto y sesgado trasladar a un procedimiento la relación acreditada en otro [Chowdhury 2007]. Por ello, en el caso de CRS+HIPEC no se pueden establecer conclusiones, pues la relación volumen-resultado no ha sido evaluada de manera estructurada y con un adecuado nivel de evidencia.

Algunos autores señalan que la mayor experiencia se asocia con un mejor proceso de decisión quirúrgica y selección de los pacientes, mientras otros estudios han demostrado que la estandarización de los protocolos de CRS+HIPEC tiene un mayor impacto que la experiencia en la reducción de las complicaciones y mejora de resultados. Sin embargo, un elevadísimo número de publicaciones manifiestan la falta de estandarización y la enorme variabilidad en la práctica del procedimiento.

La estandarización del proceso permitiría analizar los resultados de los distintos centros de manera combinada sin el sesgo potencial de la variabilidad técnica. Permitiría asimismo realizar estudios multicéntricos sobre aspectos terapéuticos específicos para maximizar los beneficios mientras se reduce la morbilidad de pacientes con carcinomatosis peritoneal. Por otro lado, es indudable que la estandarización permitiría la monitorización de resultados en tiempo real y su combinación lo que podría obviar la necesi-

dad de realizar costosos y complejos ensayos aleatorizados. Sin embargo, debe reconocerse que la estandarización no es un sustituto de los estudios clínicos.

La necesidad de estudios es destacada en la literatura disponible que, de forma unánime, deja constancia de la escasa calidad de la evidencia y la necesidad de que los centros que realizan CRS+HIPEC proporcionen más y más potente evidencia mediante la realización de ensayos clínicos aleatorizados y estudios controlados de buena calidad metodológica que permitan cuantificar la eficacia y seguridad del procedimiento y definir su papel real en el tratamiento de la CP. En el caso de neoplasias poco frecuentes la opción para lograr, al menos, un mínimo nivel de evidencia deberá pasar por la cooperación y la realización de estudios multicéntricos.

Son, asimismo, escasos los estudios que analizan el impacto del procedimiento en la calidad de vida y tampoco existen resultados concluyentes sobre la relación coste-efectividad del procedimiento.

Debe reseñarse que en la actualidad existe un notable volumen de estudios de investigación clínica en fase de desarrollo cuyos resultados facilitarían un proceso de toma de decisiones en la práctica clínica basado en un mejor nivel de evidencia científica.

En síntesis, el tratamiento con CRS+HIPEC persiste como una opción terapéutica no exenta de controversias y discrepancias y no se ha alcanzado un consenso acerca de su eficacia y seguridad para constituirse tratamiento estándar de la CP. En determinados casos es el tratamiento óptimo de la CP, pero son muy escasos los datos de alto nivel de evidencia que respalden o confirmen la eficacia y seguridad de esta forma de tratamiento.

En este contexto, es necesario que exista una relación proporcionada entre los posibles beneficios y los riesgos y cargas del procedimiento. Esto exige que, en la práctica clínica, la indicación se base de manera objetiva en la mejor evidencia disponible y se garantice un excelente proceso de información al paciente que, respaldado por la evidencia, permita que el proceso de toma de decisiones sea informado y autónomo de acuerdo a sus valores.

VII. Conclusiones

Generales:

- La CP se asocia a un pésimo pronóstico clínico y limitadas opciones terapéuticas. Se trata además de pacientes altamente complejos con una notable variabilidad de orígenes, diferencias histopatológicas y de extensión de la enfermedad.
- La Cirugía Citorreductora Radical (CRS) asociada a Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal (HIPEC) constituye un tratamiento multimodal y técnicamente complejo, desarrollado hace algo más de tres décadas con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes con CP.
- La evidencia científica disponible sobre el tratamiento de la CP con CRS+HIPEC es de limitada calidad y vulnerable al sesgo. Las revisiones sistemáticas y gran parte de las recomendaciones formuladas en las guías clínicas se basan en datos procedentes de estudios no aleatorizados y opinión de expertos. Es escasa la literatura que aporte datos lo suficientemente sólidos y de la suficiente calidad metodológica que permitan definir de manera precisa el papel del tratamiento combinado de CRS e HIPEC en la CP.
- Sin embargo, aunque la eficacia del procedimiento no ha sido universalmente aceptada, los datos disponibles sugieren que la CRS+HIPEC se asocia con resultados prometedores en pacientes seleccionados con CP de extensión limitada y en los que sea posible lograr la citorreducción completa.
- La edad puede ser una contraindicación relativa para el tratamiento con CRS+HIPEC. Sin embargo, existen datos que indican que el procedimiento se acompaña de unas tasas aceptables de morbilidad y mortalidad en el anciano, por lo que la edad no debe constituir un motivo de exclusión *per se* sino que debe incluirse como una variable más en la valoración clínica preoperatoria.
- La carga de enfermedad peritoneal habitualmente se evalúa mediante el índice PCI. Sin embargo, el punto de corte óptimo del PCI es aún controvertido.
- Existen datos que sugieren que la citorreducción incompleta, con o sin HIPEC, no ofrece ventaja alguna sobre la supervivencia de los pacientes.
- La tasa de recurrencias es elevada y se acompaña de mal pronóstico oncológico.

- El procedimiento se asocia a una notable morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la descripción de eventos adversos asociados al procedimiento es escasa y heterogénea, observándose una marcada variabilidad entre los estudios.
- Aunque la evidencia es limitada, en pacientes seleccionados preserva e incluso mejora la calidad de vida.
- Existe una importante variabilidad en las características de los pacientes, la extensión de la enfermedad, el tratamiento sistémico asociado y el régimen de tratamiento de HIPEC con notables diferencias en las técnicas de exposición, fármacos, dosis, duración, temperatura óptima y velocidad de flujo que dificultan la comparación entre los estudios.
- Se carece de evidencia y consenso sobre numerosos aspectos, incluyendo la valoración preoperatoria, las técnicas de imagen, la selección óptima de los pacientes, el procedimiento de HIPEC, la elección del quimioterápico y el tratamiento sistémico perioperatorio.
- No hay resultados concluyentes sobre la relación coste-efectividad del procedimiento.
- La CRS+HIPEC es un procedimiento oncológico complejo que requiere una adecuada técnica quirúrgica y un sólido conocimiento del manejo de la quimioterapia regional, y en el que parece razonable asumir que una mayor experiencia puede llevar a mejores resultados.
- Sin embargo, la relación volumen-resultado no ha sido evaluada de manera estructurada y con un adecuado nivel de evidencia y existe escasa evidencia sobre la asociación entre el volumen de procedimientos y los resultados clínicos.
- Para reducir la morbilidad y mortalidad y mejorar la eficacia de CRS+HIPEC es importante contar con la adecuada competencia y experiencia pero resulta esencial la estandarización de los procesos tanto para la selección de los pacientes como para la ejecución de la técnica y el cuidado perioperatorio.
- La CRS+HIPEC debe restringirse a pacientes bien seleccionados y en centros que cuenten con una adecuada formación, organización, seguridad y soporte tecnológico.
- Además, la ausencia de evidencia de alto nivel impone la inclusión de todos los pacientes que reciben esta modalidad de tratamiento en un registro prospectivo y determina que la literatura científica y diferentes instituciones recomienden que el procedimiento debe realizarse con un régimen clínico especial de monitorización, auditoría e investigación.

Específicas:

- En pacientes con CP de origen Colorrectal, la indicación de CRS+HIPEC no puede considerarse definitivamente establecida y el procedimiento sólo deberá realizarse con un régimen clínico especial de monitorización, auditoría e investigación.
- En CP secundaria a Cáncer Gástrico, si bien existen datos prometedores de mejora de la supervivencia en pacientes altamente seleccionados con baja carga de enfermedad y CC0, en la actualidad no se recomienda el tratamiento con CRS+HIPEC fuera del contexto de la investigación clínica.
- En CP secundaria a Cáncer de Ovario es necesaria más evidencia para indicar el procedimiento.
- Aunque con bajo nivel de evidencia, la terapia combinada parece mejorar la supervivencia en el Mesotelioma Peritoneal Maligno si se compara con series históricas de pacientes mientras la morbilidad y mortalidad parecen aceptables y similares a otros procedimientos.
- En Pseudomixoma, CRS+HIPEC es beneficioso en pacientes seleccionados con histología de bajo grado y susceptibles de citorreducción completa.
- No existe suficiente evidencia para sustentar el empleo de CRS+HIPEC en el tratamiento de la Sarcomatosis peritoneal.

Recomendaciones:

Para maximizar los beneficios y minimizar la morbilidad y el sobretamamiento y poder definir el papel del procedimiento en la CP es preciso:

- Optimizar y estandarizar los criterios de selección de los pacientes.
- Desarrollar métodos de imagen más exactos que mejoren la evaluación preoperatoria de la localización, extensión y carga de la enfermedad.
- Establecer indicaciones del procedimiento homogéneas y basadas en la evidencia.
- Evaluar los resultados de manera crítica y objetiva incluyendo variables consensuadas y validadas de supervivencia, supervivencia libre de enfermedad, seguridad y calidad de vida.
- Definir la sinergia óptima entre el tratamiento loco-regional y el sistémico.
- Reducir la morbi-mortalidad asociada al procedimiento para lo que es indispensable homogeneizar y optimizar la evaluación de la se-

guridad en estudios tanto aleatorizados como no aleatorizados y de alta calidad. Asimismo es indispensable identificar los factores predictores de morbilidad y mortalidad del procedimiento.

- Definir el impacto del procedimiento en la calidad de vida. Para ello es necesario que todos los estudios clínicos incorporen la medición de la calidad de vida. Esta medición debe hacerse preferentemente en estudios multicéntricos, al menos controlados, y mediante herramientas validadas.
- Desarrollar estrategias para prevenir la recurrencia.
- La estandarización de los procesos en las fases pre-, intra y postoperatorias, incluyendo la estandarización de la HIPEC.
- Definir de manera precisa el papel de la HIPEC.
- Determinar la relación coste-efectividad del procedimiento.
- Determinar la relación volumen-resultados con un adecuado nivel de evidencia.
- Determinar la relación volumen-coste por procedimiento, impacto organizativo y la equidad y accesibilidad de los pacientes.
- Potenciar la realización de estudios de alta calidad metodológica, multicéntricos y, preferentemente aleatorizados, que permitan delinear de manera precisa el papel de esta estrategia terapéutica en pacientes con CP.

VIII. Referencias bibliográficas

Estudios incluidos:

1. Aranda E, Aparicio J, Alonso V et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol* 2015;17:972-81.
2. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:209-22.
3. Baratti D, Scivales A, Balestra MR et al. Cost analysis of the combined procedure of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 2010;36:463-9.
4. Barrios P, Roqué M, Lozano JM et al. Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo. Citorreducción quirúrgica radical + quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia (técnica de Sugarbaker). Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya. 2009.- 176 p. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Ciencia e Innovación / Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AATRM 2007/19.
5. Barrios P, Ramos I, Escayola C, Martín M. Implementación y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña. Indicaciones y resultados clínicos con la técnica de Sugarbaker. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009. (b)
6. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1943-50.
7. Bonastre J, Jan P, de Pouvourville G et al. [Cost of an intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH) related to cytoreductive surgery]. *Ann Chir* 2005;130:553-61.
8. Bonastre J, Chevalier J, Elias D et al. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value Health* 2008;11:347-53.
9. Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Pêchoux C et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:917-23.
10. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK et al. Clinical effectiveness and costs of the Sugarbaker procedure for the treatment of pseudomyxoma peritonei. *Health Technol Assess* 2004;8 (7): iii,1-54.
11. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK et al. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2005;92:153-8.

12. CADTH. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: Clinical Effectiveness and Guidelines. 2016 Nov Disponible en: <https://www.cadth.ca/hyperthermic-intraperitoneal-chemotherapy-peritoneal-carcinomatosis-clinical-effectiveness-and-0>
13. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2152-65.
14. Cavaliere F, Valle M, De Rosa B et al. Peritonectomy and chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis: learning curve]. *Suppl Tumori*. 2005;4: S119-21.
15. Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res* 2012;4:413-22.
16. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S et al. on behalf of the Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:831-43. (https://www.fascrs.org/sites/default/files/downloads/publication/practice_parameters_for_the_management_of_colon.21.pdf).
17. Chiva LM, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:130-5.
18. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg* 2007;94:145-61.
19. Chua TC, Robertson G, Liauw W et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1637-45.
20. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2009;249:900-7.
21. Chua TC, Martin S, Saxena A et al. Evaluation of the cost-effectiveness of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (peritonectomy) at the St George Hospital peritoneal surface malignancy program. *Ann Surg* 2010;251:323-9.
22. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH 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;30:2449-56.
23. Coccolini F, Gheza F, Lotti M et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6979-94.
24. Coccolini F, Cotte E, Glehen O et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:12-26.
25. Coccolini F, Catena F, Glehen O et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:911-9.

26. de Cuba EM, Kwakman R, Knol DL et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases: Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev* 2013;39:321-7.
27. Dervenis C, Xynos E, Sotiropoulos G et al. Clinical practice guidelines for the management of metastatic colorectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol* 2016;29:390.
28. Di Vita M, Vita M, Cappellani A et al. The role of HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: between lights and shadows. *Anticancer Drugs* 2015;26:123-38.
29. Dovern E, de Hingh IH, Verwaal VJ et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy added to the treatment of ovarian cancer. A review of achieved results and complications. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31:256-61.
30. Dubé P, Sideris L, Law C et al. Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. *Curr Oncol.* 2015;22: e100-12.
31. Elias D, Glehen O, Pocard M. A Comparative Study of Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemotherapy to Treat Peritoneal Dissemination From Colon, Rectum, Small Bowel, and Nonpseudomyxoma Appendix. *Ann Surg* 2010;251:896-901.
32. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:4195–201.
33. Feingold PL, Kwong ML, Sabesan A et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer and other less common disease histologies: is it time? *J Gastrointest Oncol* 2016;7:87-98.
34. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011;104:692-8.
35. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F et al; French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010;116:5608-18.
36. Heaney RM, Shields C, Mulso J. Outcome following incomplete surgical cytoreduction combined with intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7:445-54.
37. Helm JH, Miura JT, Glenn AJ et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1686–93.
38. Hotouras A, Desai D, Bhan C et al. Heated IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Literature Review. *Int J Gynecol Cancer.*2016;26:661-70.

39. Hultman B, Lundkvist J, Glimelius B et al. Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Acta Oncologica* 2012;51:112-21.
40. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1578-89.
41. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement program. *JAMA Surg* 2014;149:170-5.
42. Klaver CE, Groenen H, Morton DG et al. research committee of the European Society of Coloproctology. Recommendations and consensus on the treatment of peritoneal metastases of colorectal origin; a systematic review of national and international guidelines. *Colorectal Dis* 2016 doi: 10.1111/codi.13593.
43. Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4224-30.
44. Kuijpers AM, Hauptmann M, Aalbers AG et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: The learning curve reassessed. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:244-50.
45. López-López V, Cascales-Campos PA, Schneider MA et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in elderly patients. A systematic literature review. *Surg Oncol* 2016;25:378-84.
46. 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 *J Surg Res* 2013;183:246-52.
47. Mirnezami R, Mehta AM, Chandrakumaran K et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer* 2014;111:1500-8.
48. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J* 2009;15:196-9.
49. Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf)*. 2006;28:375-8
50. Moran B, Baratti D, Yan TD et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008;98:277-82.
51. Munene G, Mack LA, Temple WJ. Systematic review on the efficacy of multimodal treatment of sarcomatosis with cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:207-13.
52. NICE. Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis | Guidance and guidelines | NICE 2010 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg331/evidence>

53. NICE. Colorectal cancer: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/evidence>
54. NICE. Surveillance report 2016–Colorectal cancer(2011)NICE guideline CG131 and Improving outcomes in colorectal cancer (2004) NICE cancer service guidanceCSG5NICE; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/surveillance-report-2016-colorectal-cancer-2011-nice-guideline-cg131-and-improving-outcomes-in-colorectal-cancer-2004-nice-cancer-service-guidance-csg5-2304668989/chapter/surveillance-decision>
55. NICE. Surveillance report 2016 Ovarian Cancer (2011) NICE guideline CG122 NICE;2016 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/>
56. [surveillance-report-2016-ovarian-cancer-2011-nice-guideline-cg122-3073930701253](https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/surveillance-report-2016-ovarian-cancer-2011-nice-guideline-cg122-3073930701253).
57. NICE. Ovarian cancer: recognition and initial management NICE; 2011 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/ovarian-cancer-recognition-and-initial-management-3510944654357>
58. NICE. Ovarian Cancer: Evidence Update January 2013 NICE; 2013 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/evidence/evidence-update-181684909>
59. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines Colon Cancer version 2-2016. <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/colon.pdf>
60. NIOSH National Institute for Occupational Safety and Health. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in health Care Settings 2016 Publication Number 2016-161. [https://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/pdf/hazardous-drugs-list_2016-161.pdf].
61. Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L et al. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *J Surg Oncol* 2016; 113:796-803.
62. Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L et al. A Perioperative Clinical Pathway Can Dramatically Reduce Failure-to-rescue Rates After Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Study of 666 Consecutive Cytoreductions. *Ann Surg* 2016. doi: 10.1097 /SLA.0000000000001723 (b)
63. Poupeau C, Roland C, Bussières JF. Surveillance urinaire des professionnels de la santé expos es aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail: revue de la littérature de 2010 à 2015. *Can J Hosp Pharm* 2016;69:376-87.
64. Rajeev R, Klooster B, Turaga KK. Impact of surgical volume of centers on post-operative outcomes from cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemoperfusion. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:122-8.
65. Razenberg LG, van Gestel YR, Creemers GJ et al. Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:466-71.
66. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with

- peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014;110:275-84.
67. Santaballa A, Barretina P, Casado A et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18:1206-12.
 68. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). SIGN 135: Management of epithelial ovarian cancer. Edinburgh: SIGN; 2013. 66 p. (A national clinical guideline). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/135/index.html>
 69. SEGO. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. SEGO; 2014 40 p. Disponible en: http://www.sego.es/Content/pdf/oncoguias/Ovario_2014.pdf
 70. Seretis C, Youssef H. Quality of life after cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1605-13.
 71. Shan LL, Saxena A, Shan BL, Morris DL. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23:199-210.
 72. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007;94: 1408–14.
 73. Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. ESMO. Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5): v38-v49.
 74. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-5.
 75. Turaga K, Levine E, Barone R et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1501-5.
 76. Ubago Perez R, Matas Hoces A, Beltran Calvo C et al. Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Eficacia y seguridad en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal del cáncer de ovario Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013. ISBN: 978-84-15600-38-1. NIPO: 680-13-111-X.
 77. Van Cutsem EV, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 (suppl 3): iii1-iii9.
 78. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-422.
 79. Van Oudheusden TR, Nienhuijs SW, Luyer MD et al. Incidence and treatment of recurrent disease after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneally metastasized colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1269-77.
 80. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative sur-

- gery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
81. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-32.
 82. Webb P, Welsh Health Specialised Services Committee. Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) and Cytoreductive Surgery (CRS) for Peritoneal Malignancy (PM) from Colorectal and Appendiceal Primary Cancers Welsh Health Specialised Services Committee; 2014 Disponible en: <http://www.whssc.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1119/1516FOI18%20%2D%20%20Annex%20%28ii%29%20CRS%20plus%20HIPEC%20version%20final%20draft%2028.10.14.pdf>
 83. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4011-9.
 84. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncology* 2007;18:827-34.(a)
 85. Yan TD, Black D, Savady R et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007;14:484-92. (b)
 86. Yan TD, Links M, Fransi S, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy— a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2270-80. (c)
 87. Yang XJ, Huang CQ, Suo T et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-81.

Otras referencias:

88. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1435-43.
89. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, et al. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol* 2008;15:542-6.
90. Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, et al. Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer* 2002;94:2441-6.
91. Burda BU, Holmer HK, Norris SL. Limitations of A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR) and suggestions for improvement. *Systematic Reviews* 2016;5:58. DOI 10.1186/s13643-016-0237-1

92. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
93. Ghaferi AA, Dimick JB: Understanding failure to rescue and improving safety culture. *Ann Surg* 2015;261:839–40.
94. Glehen O, Gilly FN. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:649-71.
95. Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I et al.. Carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Estado actual del tratamiento: Revisión y puesta al día. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2005;97:716-37.
96. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ et al: Pseudomyxoma peritonei: Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994;219:112-9.
97. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.
98. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en www.handbook.cochrane.org.
99. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD005340. DOI: 10.1002/14651858. CD005340.pub4.
100. Jayne D. Molecular biology of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 2007;134:21-33.
101. Karakousis CP, Blumenson LE, Canavese G, et al. Surgery for disseminated abdominal sarcoma. *Am J Surg* 1992;163:560–4.
102. Khan AR, Khan S, Zimmerman V et al. Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines. *Clin Infect Dis* 2010;51:1147-56.
103. Klaver YL, Lemmens VE, Nienhuijs SW et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence, prognosis and treatment options. *World J Gastroenterol* 2012;18: 5489-94.
104. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:327-33.
105. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1: S27-37.
106. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal V. J et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int. J. Cancer* 2011;128:2717–25.
107. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol* 2016; 22:7692-707.

108. Leunig M, Goetz AE, Dellian M et al. Interstitial fluid pressure in solid tumors following hyperthermia: possible correlation with therapeutic response. *Cancer Res* 1992;52:487-90.
109. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM et al. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* 2000;88:66-74.
110. National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCICT-CAE) v3.0 (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).
111. Oxman AD, Schünemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 7. Deciding what evidence to include. *Health Res Policy Syst* 2006 1;4:19.
112. Pasqual EM, Bertozzi S, Bacchetti S et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery. *Anticancer Res* 2014;34:2363-8.
113. Phillips B, Ball C, Sackett D et al. *The Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence* 2009.
114. Piso P, Arnold D. Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:802-8.
115. Portilla AG, Shigeki K, Dario B, Marcello D. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal Surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98:228-31.
116. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela-Lema L et al en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2016
117. Rivard JD, Temple WJ, McConnell YJ et al. Preoperative computed tomography does not predict resectability in peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg* 2014;207:760-4.
118. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-63.
119. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SGN 50. A Guideline developer's handbook. Nov 2015;1-22. Disponible en www.sign.ac.uk
120. Segelman, J., Granath, F., Holm et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br. J. Surg* 2012;99:699-705.
121. Seshadri RA, Glehen O. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Gastric Cancer. *Indian J Surg Oncol* 2016;7:198-207.
122. Sethna KS, Sugarbaker PH. New prospects for the control of peritoneal surface dissemination of gastric cancer using perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Therapy* 2004;2:79-84.
123. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

124. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR) PLoS ONE 2007;2(12), e1350.
125. Shea BJ, Hamel C, Wells GA et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013–20.
126. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
127. Spratt J, Spratt J, Adcock R, Muskovin M et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256–60.
128. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:689-701.
129. Sugarbaker PH, Kern K, Lack E. Malignant pseudomyxoma peritonei of colonic origin. Natural history and presentation of a curative approach to treatment. *Dis Colon Rectum* 1987;30:772-9.
130. Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacologic studies. *Cancer Res* 1990;50:5790-4.
131. Sugarbaker PH. Complete parietal and visceral peritonectomy of the pelvis for advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 1996;81:75-87.
132. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Res* 1996;81:105-19.
133. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29–42.
134. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:29-44.
135. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 2014;134:622-8.
136. van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacology of perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21:577-97.
137. van der Wal JB, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Dis* 2007;9 Suppl 2:9-13.
138. Wei J, Wu ND, Liu BR. Regional but fatal: Intraperitoneal metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:7478-85.
139. Whitlock EP, Lin JS, Chou R et al. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. *Ann Intern Med* 2008;148:776-82.
140. Wright A, Bohlke K, Armstrong D et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3460-73.
141. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702-13. (d)
142. Yang D, Hendifar A, Lenz C et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol* 2011;2:77-84.

IX. ANEXOS

ANEXO A. Estrategia de Búsqueda

PUBMED: Search (((((((ovarian cancer) OR ovary cancer) OR ovarian neoplasm) OR ovarian cancer)) OR (((((((colorectal neoplasm) OR colorectal cancer) OR colorectal tumor) OR colorectal carcinoma) OR stomach neoplasm) OR gastric cancer) OR gastric neoplasm) OR stomach cancer)) OR (((((((peritoneal neoplasms[MeSH Terms]) OR peritoneal carcinomatosis)) OR ovarian neoplasms[MeSH Terms]) OR colorectal neoplasm[MeSH Terms]) OR mesothelioma[MeSH Terms]) OR stomach neoplasm[MeSH Terms]) OR pseudomyxoma peritonei[MeSH Terms])) AND (((hyperthermia, induced[MeSH Terms]) OR chemotherapy, cancer, regional perfusion[MeSH Terms]) OR hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) OR HIPEC)) Filters: Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews

SCOPUS: (((TITLE-ABS-KEY (ovarian cancer) OR TITLE-ABS-KEY (ovary cancer) OR TITLE-ABS-KEY (ovarian neoplasm) OR TITLE-ABS-KEY (colorectal neoplasm) OR TITLE-ABS-KEY (colorectal cancer) OR TITLE-ABS-KEY (colorectal tumor) OR TITLE-ABS-KEY (colorectal carcinoma) OR TITLE-ABS-KEY (stomach neoplasm) OR TITLE-ABS-KEY (gastric cancer) OR TITLE-ABS-KEY (gastric neoplasm) OR TITLE-ABS-KEY (stomach cancer) OR TITLE-ABS-KEY (peritoneal neoplasms) OR TITLE-ABS-KEY (peritoneal carcinomatosis) OR TITLE-ABS-KEY (mesothelioma) OR TITLE-ABS-KEY (pseudomyxoma peritonei))) AND ((TITLE-ABS-KEY (“hyperthermia, induced”) OR TITLE-ABS-KEY (“chemotherapy, cancer, regional perfusion”) OR TITLE-ABS-KEY (“hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”) OR TITLE-ABS-KEY (hipec)))) AND ((ALL (“systematic review*”) OR ALL (“Randomized Controlled Trial”))))

WOS: #3 AND #2 AND #1

3 218.225. Tema: (“Randomized Controlled Trial”) OR Tema: (“Systematic Review*”). Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

2. 2.668. Tema: (“hyperthermia, induced”) OR Tema: (“hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”) OR Tema: (“chemotherapy, cancer, regional perfusion”) OR Tema: (HIPEC). Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

1. 330.389. Tema: (ovarian cancer) OR Tema: (ovary cancer) OR Tema: (ovarian neoplasm) OR Tema: (colorectal neoplasm) OR Tema: (colorectal cancer) OR Tema: (colorectal tumor) OR Tema: (colorectal carcinoma) OR Tema: (stomach neoplasm) OR Tema: (gastric cancer) OR Tema: (gastric neoplas) OR Tema: (stomach cancer) OR Tema: (peritoneal neoplasms) OR Tema: (peritoneal carcinomatosis) OR Tema: (mesothelioma) OR Tema: (pseudomyxoma peritonei). Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

COCHRANE: (búsqueda en inglés)

#1 AND #2

#1 OVARIAN CANCER OR OVARY CANCER OR OVARIAN NEOPLASM OR COLORECTAL NEOPLASM OR COLORECTAL CANCER OR COLORECTAL TUMOR OR COLORECTAL CARCINOMA OR STOMACH NEOPLASM OR GASTRIC CANCER OR GASTRIC NEOPLASM OR STOMACH CANCER OR PERITONEAL NEOPLASMS OR PERITONEAL CARCINOMATOSIS OR MESOTHELIOOMA OR PSEUDOMYXOMA PERITONEI

#2 (HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY) OR (HIPEC)

COCHRANE 2: (búsqueda por MESH)

#7 MESH DESCRIPTOR chemotherapy, cancer, regional perfusion

#8 MESH DESCRIPTOR hyperthermia, induced

#10 MESH DESCRIPTOR Colorectal Neoplasms

#12 MESH DESCRIPTOR peritoneal neoplasms

#14 MESH DESCRIPTOR mesothelioma

#15 MESH DESCRIPTOR pseudomyxoma peritonei

#16 #7 OR #8

#17 MESH DESCRIPTOR ovarian neoplasms

#19 MESH DESCRIPTOR Stomach Neoplasms

#20 #10 OR #12 OR #14 OR #17 OR #19

#21 #20 AND #16

COCHRANE _3: (búsqueda en español)

#23 (CANCER OVARIO) OR (CANCER OVARICO) OR (NEOPLASIAS OVARICAS)

#24 (NEOPLASIAS COLON) OR (CANCER COLON) OR (TUMOR COLON)

- #25 (CANCER ESTOMAGO) OR (CANCER GASTRICO) OR (NEOPLASIA ESTOMAGO) OR (NEOPLASIA GASTRICA)
- #26 NEOPLASIA PERITONEAL
- #27 (MESOTELIOMA) OR (SEUDOMIXOMA)
- #28 (QUIMIOTERAPIA HIPERTERMICA INTRAPERITONEAL) OR (HIPEC)
- #29 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
- #30 #28 AND #29: 2 (ninguna en español)

DARE, HTA, NHSEED DATABASES (University of York. Centre for Reviews and Dissemination, CRD): HIPEC OR Sugarbaker OR Intraperitoneal Chemotherapy.

IBECs: ((((((“NEOPLASIAS PERITONEALES”) or “NEOPLASIAS OVARICAS”) or “NEOPLASIAS DEL COLON”) or “NEOPLASIAS DEL RECTO”) or “NEOPLASIAS GASTRICAS”) or “MESOTELIOMA”) or “SEUDOMIXOMA PERITONEAL” [Descriptor de asunto] and (“HIPERTERMIA INDUCIDA”) or “QUIMIOTERAPIA DEL CANCER POR PERFUSION REGIONAL” [Descriptor de asunto]

IBECs: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica [Palabras] or hipec [Palabras]

Tripdatabase: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy peritoneal carcinomatosis.

Páginas Web:

1. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. M Sanidad, Servicios sociales e Igualdad.

Acceso 26-10-2016. Se localizan 2 informes.

a. Barrios P, Roqué M, Lozano JM, Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo. Citorreducción quirúrgica radical + quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia (técnica de Sugarbaker). 2009

b. Ubago Perez R, Matas Hoces A, Beltran Calvo C, Romero Tabares A. Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Eficacia y seguridad en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal del cáncer de ovario. 2013.

2. INATHA Acceso 26-10-2016. Se localizan 3 documentos

a) Clinical effectiveness and costs of the Sugarbaker procedure for the treatment

b) of pseudomixoma peritonei. 2004 NETSCC UK

c) INAHTA Briefs Compilation Volume 5 2005

d) Multidisciplinary Combined Treatment in Peritoneal Neoplasms 2009 AQuAS Spain

3. Guidelines International Network (GIN) Acceso 26-10-2016

Se localizan 2 documentos

a. Barrios P, Roqué M, Lozano JM. Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo. Citorreducción quirúrgica radical + quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia (técnica de Sugarbaker). AQuAS SPAIN. 2009

b. Barrios P, Ramos I, Escayola C, Martin M. Implementación y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña. Indicaciones y resultados clínicos con la técnica de Sugarbaker. AQuAS. Spain. 2009

4. CADTH. Canadian Agency for drugs and Technologies in Health. Se localizan 2 documentos

- Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: Clinical Effectiveness and Guidelines. 2016 Nov.
- Intraperitoneal versus Intravenous Chemotherapy for the Treatment of Ovarian Cancer: A Review of the Comparative Clinical Evidence, Safety, Cost-Effectiveness, and Guidelines.

5. AHRQ. Acceso 26-10-2016. No se localiza ningún documento

6. RedETSA. Acceso 26-10-2016. No se localiza ningún documento

7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Se localizan 6 documentos.

8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Se localizan 2 documentos

9. ESMO. Se localizan 2 documentos

10. SEOM. Se localizan 2 documentos

11. SEOQ. No se ha localizado ningún documento

Niveles de evidencia para estudios de intervenciones.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Key to evidence statements and forms of recommendations	
Levels of evidence	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

Forms of recommendation	
Judgment	Recommendation
Undesirable consequences clearly outweigh desirable consequences	Strong recommendation against
Undesirable consequences probably outweigh desirable consequences	Conditional recommendation against
Balance between desirable and undesirable consequences is closely balanced or uncertain	Recommendation for research and possibly conditional recommendation for use restricted to trials
Desirable consequences probably outweigh undesirable consequences	Conditional recommendation for
Desirable consequences clearly outweigh undesirable consequences	Strong recommendation for

Good practice points
Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

SIGN 50. A Guideline developer's handbook. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2015 Disponible en www.sign.ac.uk

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2009 levels of Evidence	
Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm
1a	SR (with homogeneity) of RCTs
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)
1c	All or none
2 ^a	SR (with homogeneity) of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., '80% follow-up)
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies
3 ^a	SR (with homogeneity) of case-control studies
3b	Individual Case-Control Study
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Grades of Recommendation	
A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Tomado de Phillips B, Ball C, Sackett D et al. The Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence, 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=4590> (acceso 10 enero 2017).

SISTEMA GRADE

Table 2. Grading Recommendation

Grade of Recommendation/Description	Benefit vs Risk and Burdens	Methodological Quality of Supporting Evidence	Implications
1 A/strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendations, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B/strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C/strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
2A/weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B/weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C/weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations: other alternatives may be equally reasonable

Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest*. 2006;129:174-81.

Sistema de Clasificación del Nivel de Evidencia y Fuerza de las Recomendaciones de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) -Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos

Nivel de Evidencia

- I Evidencia de al menos un gran ensayo controlado aleatorizado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta-análisis de ensayos aleatorizados bien elaborados y sin heterogeneidad.
- II Pequeños ensayos aleatorizados o grandes ensayos aleatorizados con riesgo de sesgo (baja calidad metodológica) o meta-análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
- III Estudios prospectivos de cohorte.
- IV Estudios retrospectivos de cohortes y estudios de casos y controles.
- V Estudios sin grupo de control, casos, opiniones de expertos.

Grados de recomendación

- A. Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, **fuertemente recomendado.**
- B. Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, **generalmente recomendado.**
- C. La falta de pruebas de eficacia o beneficio no supera el riesgo de las desventajas (eventos adversos, costes, etc.) **opcional.**
- D. Evidencia moderada en contra de la eficacia o para el resultado adverso, **generalmente no se recomienda.**
- E. Evidencia fuerte contra la eficacia o para el resultado adverso, **nunca recomendado.**

Tomado de Khan AR, Khan S, Zimmerman V et al. Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines. Clin Infect Dis 2010;51:1147-56.

Sistema de Nivel de Evidencia y Consenso de Dubé 2015				
Nivel de consenso	Nivel de evidencia	Aplicabilidad	Voto de consenso	Estado de la recomendación
A	I o II	El debate está terminado; la recomendación es aplicable en todos los centros.	>70%	Debe ser aplicado como parte de las guías.
B	II o III	El debate está avanzado; la recomendación es aplicable en la mayoría de los centros.	50%-70%	Puede ser aplicado como parte de las guías.
C	II, IV, o V	El debate es inicial.	<50%	Podría ser aplicado como parte de las guías, dependiendo del centro
D	No aplicable	El debate no ha iniciado o la recomendación no es aplicable en la mayoría de los centros	No aplicable	No debe ser aplicado fuera de un ensayo clínico y no forma parte de las guías.

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	
Grado	Criterios
I	Eventos adversos asintomáticos o con ligeros síntomas, no está indicada la intervención, sólo la observación clínica o diagnóstica.
II	Intervención indicada moderada, mínima, local o no invasiva.
III	Eventos adversos graves o médicamente significativos pero no inmediatamente amenazantes para la vida. Requieren hospitalización o prolongación de la hospitalización.
IV	Consecuencias amenazantes para la vida. Se requiere intervención urgente
V	Muerte relacionada con eventos adversos.

Tomado de: The National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCICTCAE) v3.0
 (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf)

Clasificación de Complicaciones Quirúrgicas (Tomado de Dindo y cols.)

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal, sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o radiológico. Se permite el empleo de regímenes terapéuticos antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Se incluyen la infecciones de heridas abiertas.
II	Se requiere tratamiento farmacológico distinto del indicado en Grado I. Se incluyen transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral total.
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
III a	Intervención que no requiere anestesia general.
III b	Intervención que requiere anestesia general.
IV	Complicaciones que amenazan la vida (incluido el SNC) y que requieren ingreso en UCI.
IV a	Disfunción de un único órgano.
IV b	Disfunción multiorgánica.
V	Muerte del paciente.

Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213.

ANEXO B. Referencias de los estudios incluidos en las RS seleccionadas

1. CP secundaria a Ca Colorrectal

Estudios incluidos por Barrios et al. 2009.

1. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4011-9.
2. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006;203:878-86.
3. Yan TD, Chu F, Links M et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1119-24.
4. Gilly FN; International Registry of Colorectal Carcinomatosis. Phase II studies: International registry of colorectal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:648-54.
5. Bijelic L, Yan TD, Sugarbaker PH. Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2281-8.
6. Mura G, Framarini M, Vagliasindi A et al. Preliminary experience with hyperthermic intraperitoneal chemo-perfusion with oxaliplatin for the treatment of peritoneal carcinomatosis due to colorectal carcinoma. *Chir Ital* 2007;59:217-23.
7. Zanon C, Bortolini M, Chiappino I et al. Cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of advanced colon cancer. *World J Surg* 2006;30:2025-32.
8. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004;15:1558-65.
9. Cavaliere F, Valle M, De Simone M et al. 120 peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer treated with peritonectomy and intraabdominal chemohyperthermia: a STILO multicentric study. *In Vivo* 2006;20:747-50.
10. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D et al. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:509-14.
11. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastasis. *Ann Surg* 2007;245:597-603.

12. Piso P, Dahlke MH, Ghali N et al. Multimodality treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: first results of a new German centre for peritoneal surface malignancies. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1295-300.
13. Bonastre J, Chevalier J, Elias D et al. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value Health* 2008;11:347-53.
14. Glehen O, Cotte E, Lifante JC et al. Peritoneal carcinomatosis in digestive cancers: cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia. The experience in Centre Hospitalier et Universitaire Lyon Sud (CHLS). *Acta Chir Belg* 2006;106:285-90.
15. Roviello F, Marrelli D, Neri A et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006;30:2033-40.
16. Levine E, Stewart I, Russell G et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Experience with 501 Procedures. *J Am Coll Surg* 2007;5:943-53.
17. Yan TD, Links M, Fransi S et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy-a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2270-80.
18. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P et al. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:535-41.
19. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754-63.
20. Van Leeuwen B, Graf W, Pahlman Letal. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;3:745-53.
21. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.

Estudios incluidos por Cao et al. 2009.

1. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
2. Elias D, Delperro JR, Sideris L, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004;11:518-21.
3. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin *J Clin Oncol*. 2009;27:681-5.

4. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004;90:403-7.
5. Elias D. French multi-institutional registry for colorectal peritoneal carcinomatosis. 5th peritonectomy workshop. Lyon, France. Oct 2008. Abstract.
6. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
7. Gomez Portilla A, Barrios P, Rufian S, et al. Management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:628-31.
8. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995;221:124-32.
9. Sugarbaker PH, Schellinx MET, Chang D et al. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. *World J Surg* 1996;20:585-92.
10. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1341-8.
11. Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:391-8.
12. Gomes da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of 10 prognostic factors in 70 patients having complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2006; 203:878-86.
13. Beaujard AC, Glehen O, Caillet JL, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000;88:2512-19.
14. Glehen O, Cotte E, Schreiber V et al. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 2004;91:747-54.
15. Elias D, Blot F, El Otmány A, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71-6.
16. Elias D, Pocard M, Sideris L et al. Preliminary results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 2004;91:455-6.
17. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: long-term results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin following complete cytoreductive surgery. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1200-4.
18. Elias D, Benizri E, DiPietrantonio D et al. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:509-14.

19. Elias D, Goere D, Blot F et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1818-24.
20. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001;37:979-84.
21. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S et al. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2004;91:739-46.
22. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12:65-71.
23. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000;66:561-8.
24. Shen P, Levine EA, Hall J, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg* 2003;138:26-33.
25. Shen P, Hawksworth J, Lovato J et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:178-86.
26. Levine EA, Stewart JH 4th, Russell GB et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;204:943-53.
27. Shen P, Thai K, Stewart JH et al. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3422-32.
28. Cavaliere F, Valle M, De Simone M, et al. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S. I. T. I. L. O. multicentric study. *In Vivo* 2006;20:747-50.
29. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 2000;74:41-4.
30. Cavaliere F, Di Filippo F, Botti C, et al. Peritonectomy and hyperthermic antitubercular perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:486-91.
31. Hadi R, Saunders V, Utkina O et al. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J Surg* 2006;76:156-61.
32. Yan TD, Chu F, Links M et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1119-24.
33. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care?. *Ann Surg* 2008;248:829-35.

34. Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996;3:44-50.
35. Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:508-13.
36. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:147-52.
37. Zanon C, Bortolini M, Chiappino I, et al. Cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of advanced colon cancer. *World J Surg* 2006;30:2025-32.
38. Roviello F, Marrelli D, Neri A, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006;30:2033-40.
39. Fuzun M, Sokmen S, Terzi C et al. Cytoreductive approach to peritoneal carcinomatosis originated from colorectal cancer: Turkish experience. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2006;53:17-21.
40. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate J, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007;245:597-603.
41. van Leeuwen BL, Graf W, Pahlman L. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:745-53.
42. Hansson J, Graf W, Pahlman L et al. Postoperative adverse events and long-term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:202-8.
43. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754-63.
44. Franko J, Gusani NJ, Holtzman MP et al. Multivisceral resection does not affect morbidity and survival after cytoreductive surgery and chemoperfusion for carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3065-72.
45. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, et al. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:535-41.
46. Hagendoorn J, van Lammeren G, Boerma D et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal and gastrointestinal origin shows acceptable morbidity and high survival. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:833-7.
47. Akaishi E, Teixeira F, Katayama M et al. Peritonectomy for peritoneal carcinomatosis: long-term outcomes from a single Brazilian institution. *World J Surg* 2009;33:835-9.

Estudios incluidos por de Cuba et al. 2013.

1. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate J-M, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007;245:597-603.
2. Elias D, Glehen O, Pocard M, et al. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg* 2010;251:896-901.
3. Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:391-8.
4. Chua TC, Yan TD, Zhao J, Morris DL. Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1299-305.
5. Varban O, Levine EA, Stewart JH et al. Outcomes associated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in colorectal cancer patients with peritoneal surface disease and hepatic metastases. *Cancer* 2009;115:3427-36.
6. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S. I. T. I. L. O. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:148-54.

Estudios incluidos por Mirnezami et al. 2014.

1. Mahteme H, Hansson J, Berglund A et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004;90:403-7.
2. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H et al. Follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-32.
3. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27:681-5.
4. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2010; 116:3756-62.

Estudios incluidos por Heaney et al. 2015.

1. Simone M, Barone R, Yonemura Y et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.

2. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
3. Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-68.
4. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S. I. T. I. L. O. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:148-54.
5. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1341-6.
6. Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:391-98.
7. Füzün M, Sökmen S, Terzi C, Canda AE. Cytoreductive approach to peritoneal carcinomatosis originated from colorectal cancer: Turkish experience. *Acta Chir Iugosl* 2006;53:17-21.
8. Shen P, Thai K, Stewart JH et al. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3422-32.
9. Mulsow J, Merkel S, Agaimy A, Hohenberger W. Outcomes following surgery for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases. *Br J Surg* 2011;98: 1785-91.
10. Park SY, Choi GS, Park JS et al. Laparoscopic cytoreductive surgery and early postoperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: initial results from a single center. *Surg Endosc* 2014; 28:1555-62.
11. Winer J, Zenati M, Ramalingam L et al. Impact of aggressive histology and location of primary tumor on the efficacy of surgical therapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1456-62.
12. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Putte DV et al. Neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab may improve outcome after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3023-8.
13. Chua TC, Baker B, Yan TD et al. Palliative effects of an incomplete cytoreduction combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2010;33:568-71.
14. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K et al. Clinical impact of a macroscopically complete resection of colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Surgery* 2012;151:238-44.
15. Kobayashi H, Kotake K, Funahashi K et al. Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis. *J Gastroenterol* 2014; 49:646-54.

16. Varban O, Levine EA, Stewart JH et al. Outcomes associated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in colorectal cancer patients with peritoneal surface disease and hepatic metastases. *Cancer* 2009;115:3427-36.
17. Huang CQ, Feng JP, Yang XJ, Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a case-control study from a Chinese center. *J Surg Oncol* 2014;109:730-9.
18. Chua TC, Morris DL, Saxena A et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1560-7.
19. Mahteme H, Hansson J, Berglund A et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004;90:403-7.

Estudios incluidos por Baratti et al. 2016.

Observacionales:

1. Baratti D, Kusamura S, Iusco D et al. Postoperative complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy affect long-term outcome of patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a two-center study of 101 patients. *Dis. Colon Rectum* 2014;57:858-68.
2. Benizri, Bernard JL, Rahili A et al. Small bowel involvement is a prognostic factor in colorectal carcinomatosis treated with complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J. Surg. Oncol* 2012;10:56.
3. Blackham AU, Russell GB, Stewart 4th JH et al. Metastatic colorectal cancer: survival comparison of hepatic resection versus cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2667-74.
4. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S. I. T. I. L. O. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:148-54.
5. Cashin PH, Dranichnikov F, Mahteme H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy treatment of colorectal peritoneal metastases: cohort analysis of high volume disease and cure rate. *J Surg Oncol* 2015;110:203-6.
6. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Putte DV et al. Neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab may improve outcome after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3023-8.
7. Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the peritoneal surface disease severity score on survival in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1330-6.

8. Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-8.
9. Elias D, Mariani A, Cloutier AS et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur. J. Surg. Oncol* 2014; 40:1467-73.
10. Hompes D, D'Hoore A, Wolthuis A et al. The use of Oxaliplatin or Mitomycin C in HIPEC treatment for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a comparative study. *J. Surg. Oncol* 2014;109:527-32.
- 1.1 Huang CQ, Yang XJ, Yu Y et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a phase II study from a Chinese center. *PLoS One* 2014; 9, e108509.
12. Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann. Surg. Oncol* 2013;20:4224-30.
13. Nikolic S, Dzodic R, Zegarac M et al. Survival prognostic factors in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single institution experience. *J. BUON* 2014;19:66-74.
14. Passot G, Vaudoyer D, Cotte E et al. Progression following neoadjuvant systemic chemotherapy may not be a contraindication to a curative approach for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* 2012;256:125-9.
15. Passot G, You B, Boschetti G et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy: a new prognosis tool for the curative management of peritoneal colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2608-14.
16. Rivard JD, McConnell YJ, Temple WJ et al. Cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: are we excluding patients who may benefit. *J Surg Oncol* 2014;109:104-9.
17. Robella M, Vaira M, Marsanic P et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and HIPEC: preliminary results in highly selected patients. *Minerva Chir* 2013;68:551-8.
18. Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer M. D et al. Serious postoperative complications affect early recurrence after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2015;22,2656-62.
19. Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *Sci-World J* 2013, 978394.

Comparativos:

1. Braam HJ, Boerma D, Wiezer MJ et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy during primary tumour resection limits extent of bowel resection compared to two-stage treatment. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:988-93
2. Cashin PH, Graf W, Nygren P et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2012;38:509-15.
3. Cashin PH, Graf W, Nygren P et al. Intraoperative hyperthermic versus postoperative normothermic intraperitoneal chemotherapy for colonic peritoneal carcinomatosis: a case-control study. *Ann. Oncol.* 2012;23:647-52.
4. Chua TC, Liauw W, Zhao J et al. Comparative analysis of perioperative intraperitoneal chemotherapy regimen in appendiceal and colorectal peritoneal carcinomatosis. *Int J Clin Oncol* 2013;18:439-46.
5. Esquivel J, Lowy AM, Markman M et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multiinstitution evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:4195-201.
6. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2010;116:3756-62.
7. Goéré D, Souadka A, Faron M et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2958-64.
8. Hompes D, D'Hoore A, Wolthuis A et al. The use of Oxaliplatin or Mitomycin C in HIPEC treatment for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a comparative study. *J Surg Oncol* 2014;109:527-32.
9. Kuijpers AM, Mehta AM, Boot H et al. Perioperative systemic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis of lymph node positive colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:864-9.
10. Maggiori L, Goéré D, Viana B et al. Should patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with synchronous liver metastases be treated with a curative intent? A case-control study. *Ann. Surg* 2013;258:116-21.
11. Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J. Surg. Oncol* 2014;110:779-85.
12. Quenet F, Goéré D, Mehta SS et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann. Surg.* 2011;254:294-301.

- 13 van Oudheusden TR, Braam HJ, Nienhuijs SW et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a feasible and effective option for colorectal cancer patients after emergency surgery in the presence of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2621-6.

2. CP secundaria a Cáncer Gástrico

Estudios incluidos por Gill et al. 2011.

1. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: A multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2370-7.
2. Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center. *J Surg Oncol* 2010; 101:457-64.
3. Shen P, Stewart JH IV, Levine EA. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Non-colorectal indications. *Curr Probl Cancer* 2009;33:168-93.
4. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A single western center experience. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1246-52.
5. Roviello F, Marrelli D, Neri A et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): Postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006;30:2033-40.
6. Farma JM, Pingpank JF, Libutti SK et al. Limited survival in patients with carcinomatosis from foregut malignancies after cytoreduction and continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1346-53.
7. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005;92:370-5.
8. Mussa A, Sandrucci S, Zanon C. Intraoperative chemohyperthermia for advanced gastric cancer: A new procedure with closed abdomen and previously constructed anastomosis. *Tumori* 2001;87: S18-S20.
9. Fujimura T, Yonemura Y, Nakagawara H et al. Subtotal peritonectomy with chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritonitis carcinomatosa in gastrointestinal cancer. *Oncol Rep* 2000;7:809-14.
10. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000;88:2512-9.

Estudios incluidos por Coccolini et al. 2014.

1. Koga S, Hamazoe R, Maeta M et al. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 1988;61:232-7.
2. Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O et al. Prophylaxis with carbonadsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992;339:629-31.
3. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 1994;73:2048-52.
4. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg* 1994;18:150-5.
5. Sautner T, Hofbauer F, Depisch D et al. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:970-4.
6. Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsuma M et al. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *World J Surg* 1995;19:565-9.
7. Ikeguchi M, Kondou A, Oka A et al. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg* 1995;161:581-6.
8. Rosen HR, Jatzko G, Repse S et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J Clin Oncol* 1998;16:2733-8.
9. Yu W, Whang I, Chung HY et al. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2001;25:985-90.
10. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T et al. Successful intraperitoneal hyperthermic chemo-perfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:529-34.
11. Shimoyama S, Shimizu N, Kaminishi M. Type-oriented intraoperative and adjuvant chemotherapy and survival after curative resection of advanced gastric cancer. *World J Surg* 1999;23:284-91.
12. Tan CQ, Wang XJ, Xu YK. Clinical studies on prevention of postoperational intraperitoneal neoplasm seeding of advanced gastric cancer by surgery combined with intraperitoneal perfusion of hyperthermic mitomycin C. *J Pract Oncol* 2000;15:165-7.
13. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T et al. Intraoperative chemo hyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1776-82.

14. Zuo Y, Xu M, Shen D et al. Postoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with intravenous chemotherapy for 82 advanced gastric cancer patients. *Chin J Oncol* 2004;26:247-9.
15. Wei G, Fang GE, Bi JW et al. Efficacy of intraoperative hypothermic peritoneal chemo-hyperthermia combined with early postoperative intraperitoneal chemotherapy on gastric cancer. *Chinese J Cancer* 2005;24:478-82.
16. Ding WT, Duan DM, Sun GS et al. Clinical observation on early intraperitoneal hypothermic perfusion chemotherapy in the treatment of stomach carcinoma after operation. *Tumor* 2007;27:585-7.
17. Deng HJ, Wei ZG, Zhen L et al. Clinical application of perioperative continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy for gastric cancer. *J South Med Univ* 2009;29: 295-7.
18. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009;250:242-6.
19. Yang XJ, Huang CQ, Suo T et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-81.
20. Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, et al. Gastric Cancer Surgical Study Group in the Japan Clinical Oncology Group. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2. *Gastric Cancer* 2011;14:212-8.

Estudios incluidos por Cocolini et al. 2015.

1. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G et al. Effects of intraoperative chemo hyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996;119:437-44.
2. Glehen O, Schreiber V, Cotte E et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004;139:20-6.
3. Hall JJ, Loggie BW, Shen P et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:454-63.
4. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005;92:370-5.
5. Cheong JH, Shen JY, Song CS et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in patients with very advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:61-8.

6. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1246-52.
7. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F et al. French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010 15;116:5608-18.
8. Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: results from a Chinese center. *J Surg Oncol* 2010;101:457-64.
9. Yang XJ, Huang CQ, Suo T et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-81.

Estudios incluidos por Di Vita et al. 2015.

1. Hultman B, Lind P, Glimelius B et al. Phase II study of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with preoperative systemic chemotherapy followed by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy. *Acta Oncol* 2013;52:824-30.
2. Wu XJ, Yuan P, Li ZY et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves the survival of gastric cancer patients with ovarian metastasis and peritoneal dissemination. *Tumour Biol* 2013;34:463-9.
3. Choi MK, Ahn BJ, Yim DS et al. Phase I study of intraperitoneal irinotecan in patients with gastric adenocarcinoma with peritoneal seeding. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:5-11.
4. Yang XJ, Huang CQ, Suo T et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-81.
5. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C et al. Association Française de Chirurgie. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2370-7.
6. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005;92:370-5.
7. Hall JJ, Loggie BW, Shen P et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:454-63.
8. Glehen O, Schreiber V, Cotte E et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004;139:20-6.

9. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1246-52.
10. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996;119:437-44.
11. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S et al. Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 1991; 15:530-5.

Estudios incluidos por Feingold et al. 2016.

Series clínicas:

1. Hultman B, Lind P, Glimelius B et al. Phase II study of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with preoperative systemic chemotherapy followed by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy. *Acta Oncol* 2013;52:824-30.
2. Wu XJ, Yuan P, Li ZY et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves the survival of gastric cancer patients with ovarian metastasis and peritoneal dissemination. *Tumour Biol* 2013;34:463-9.
3. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2370-7.
4. Hall JJ, Loggie BW, Shen P et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:454-63.
5. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005;92:370-5.
6. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, et al. Advanced gastric cancer with/without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1246-52.
7. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996;119:437-44.
8. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S et al. Hyperthermochemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 1991;15: 530-5.

Ensayos Clínicos:

1. Hagiwara A, Takahashi T, Kojima O et al. Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet* 1992;339:629-31.

2. Sautner T, Hofbauer F, Depisch D et al. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:970-4.
3. Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsuna M et al. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *World J Surg* 1995;19:565-9.
4. Yang XJ, Huang CQ, Suo T et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-81.
5. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014;110:275-84.

3. CP secundaria a Cáncer de Ovario

Estudios incluidos por Bijelic et al. 2007.

1. Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceno J et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94: 316-24.
2. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:671-5.
3. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;90:51-8.
4. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14: 35-41.
5. Piso P, Dahlke MH, Loss M et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2:21.
6. Zanon C, Clara R, Chiappino I et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28:1040-5.
7. Ryu KS, Kim JH, Ko HS et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-32.
8. Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol* 2003;125:424-9.

9. DeBree E, Romanos J, Michalakis J et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res* 2003;23:3019-28.
10. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA et al. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29: 315-20.
11. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FAN et al. Extensive cytoreductive surgery combined with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000;26: 663-8.
12. Hadi R, Saunders V, Utkina O et al. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J Surg* 2006;76:156-61.
13. Fujimura T, Yunemura Y, Fujita H et al. Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999;84: 60-6.
14. Kober F, Heiss A, Roka R. Diffuse and gross peritoneal carcinomatosis treated by intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. In Sugarbaker PH (ed): *Peritoneal Carcinomatosis: Principles Of Management*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers 1996; 211-9.

Estudios incluidos por Barrios et al. 2009.

1. Cotte E, Glehen O, Mohamed F et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813-20.
2. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-25.
3. Levine E, Stewart I, Russell et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;5:943-53.

Estudios incluidos por Chua et al. 2009.

1. Bereder J, Glehen O, Habre J et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: a multiinstitutional study of 246 patients. *J Clin Oncol* 2009;27: abstr 5542.
2. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS et al. Cytoreductive surgery and modi-Wed heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer—12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009.
3. Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113:335-40.

4. Guardiola E, Delroeux D, Heyd B et al. Intra-operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009;9:1.
5. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-25.
6. Bae JH, Lee JM, Ryu KS et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007;106:193-200.
7. Cotte E, Glehen O, Mohamed F et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813-20.
8. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS III et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:90-6.
9. Rufian S, Muñoz-Casares FC, Briceno J et al. Radical surgery–peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:316-24.
10. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:671-5.
11. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;90:51-6.
12. Gori J, Castano R, Toziano M et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:233-9.
13. Look M, Chang D, Sugarbaker PH Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:35-41.
14. Ryu KS, Kim JH, Ko HS et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-32.
15. Piso P, Dahlke MH, Loss M et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2(21).
16. Zanon C, Clara R, Chiappino I et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28:1040-5.
17. Chatzigeorgiou K, Economou S, ChrysaWs G et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Z Gynäkol* 2003;125:424-9.

18. de Bree E, Romanos J, Michalakis J et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res* 2003;23:3019-27.
19. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 2000;74:41-4.

Estudios incluidos por Dovert et al. 2010.

1. Hager ED, Dziambor H, Höhmann D et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2001;11:57.
2. Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori* 2001;87:120.
3. Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl. Gynakol* 2003; 125:424.
4. De Bree E, Romanos J, Michalakis J et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as a second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res* 2003;23:3019.
5. Ryu KS, Kim JH, Ko HS et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325.
6. Zanon C, Clara R, Chiappino I et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28:1040.
7. Piso P, Dahlke MH, Loss M et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2:21.
8. Yoshida Y, Sasaki H, Kurokawa T et al. Efficacy of intraperitoneal continuous hyperthermic chemotherapy as consolidation therapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a long term follow-up. *Oncol Rep* 2005;13:121.
9. Gori J, Castaño R, Toziano M et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:233.
10. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;90:51.
11. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:671.
12. Rufian S, Muñoz-Casares FC, Briceño J et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:316.

13. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS III et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:90.
14. Bae JH, Lee JM, Ryu KS et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel-or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007;106:193.
15. Cotte E, Glehen O, Mohamed F et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813.
16. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*,2008;113:312.

Estudios incluidos por Chan et al. 2012.

1. Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2012;358-61.
2. Königsrainer I, Beckert S, Becker S et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in peritoneal recurrent ovarian cancer: experience and lessons learned. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:1077-81.
3. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol*. 2011;122:221-5.
4. Cascales Campos PA, Gil Martinez J, Galindo Fernandez PJ et al. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011;37: 543-8.
5. Parson E, Lentz S, Russell G et al. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *Am J Surg* 2011;202:481-6.
6. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study [abstract]. *J BUON* 2011;16:74-9.
7. Deraco M, Kusamura S, Virzi S et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-20.
8. Roviello F, Pinto E, Corso G et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:663-70.
9. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma.

- Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:589-93.
10. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;19:2352-9.
 11. Lim MC, Kang S, Choi J et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:993-1000.
 12. Bereder J, Glehen O, Habre J et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: a multiinstitutional study of 246 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15): Abstract 5542.
 13. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS et al. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1186-91.
 14. Guardiola E, Delroeux D, Heyd B et al. Intra-operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009;7:14.
 15. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-25.
 16. Bae JH, Lee JM, Ryu KS et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007;106:193-200.
 17. Cotte E, Glehen O, Moham Cotte E et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg*. 2007;31:1813-20.
 18. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:671-5.
 19. Gori J, Canstano R, Toziano M et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:233-9.
 20. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:35-41.
 21. Ryu KS, Kim JH, Ko HS et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-32.
 22. Zanon C, Clara R, Chiappino I et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28:1040-5.

23. Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol* 2003;125:424-9.
24. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 2000;74:41-4.

Estudios incluidos por Ubago et al. 2013.

1. Chua TC, Robertson G, Liauw W et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1637-45.
2. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:778-85.
3. Bakrin N, Cotte E, Golfier F et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4052-8.
4. Carrabin N, Mithieux F, Meeus P et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and without adjuvant chemotherapy in stage IIIC ovarian cancer. *Bull Cancer* 2010;97: E23-32.
5. Cascales Campos PA, Gil Martínez J, Galindo Fernández PJ et al. Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:543-8.
6. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2352-9.
7. Deraco M, Kusamura S, Virzi S et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-20.
8. Deraco M, Virzi S, Iusco D et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: A multi-institutional study. *BJOG* 2012; 119:800-9.
9. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: A case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecologic Oncology* 2012;127:502-5.
10. Frenel J, Leux C, Pouplin L et al. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: A pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol* 2011;103:10-6.
11. Helm CW, Richard SD, Pan J et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:61-9.
12. Kim J, Lee J, Ryu K et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:149-55.

13. Königsrainer I, Beckert S, Becker S *et al.* Cytoreductive surgery and HIPEC in peritoneal recurrent ovarian cancer: experience and lessons learned. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:1077-81.
14. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ *et al.* The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2009;11:753-9.
15. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Arjona-Sánchez A *et al.* Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:267-74.
16. Parson E, Lentz S, Russell G *et al.* Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *Am J Surg* 2011;202:481-6.
17. Pomel C, Ferron G, Lorimier G *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:589-93.
18. Roviello F, Pinto E, Corso G *et al.* Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102: 663-70.
19. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F *et al.* The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J BUON* 2011;16:74-9.
20. Tentes A, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri, C. Cytoreductive Surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of cytoreductive advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol.* 2012 doi:10.1155/2012/358341.

Estudios incluidos por Chiva y Gonzalez-Martin 2015.

Ca ovario primario.

1. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D *et al.* Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-25.
2. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS *et al.* Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer 12-year single center experience *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1186-91.
3. Helm CW, Richard SD, Pan J *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:61-9.
4. Roviello F, Pinto E, Corso G *et al.* Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer *J Surg Oncol* 2010;102:663-70.

5. Parson EN, Lentz S, Russell G et al. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *AmJ Surg* 2011;202:481-6.
6. Deraco M, Kusamura S, Virzi S et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-20.
7. Frenel JS, Leux C, Pouplin L et al. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: a pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol* 2011;103:10-6.
8. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: up front therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1109-15.
9. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E et al. FROGHI (French Oncologic and Gynecologic HIPEC) Group. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1435-43.
10. Cascales-Campos PA, Gil J, Gil E et al. Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179C:88-93.
11. Massari R, Barone M, Basilico R et al. Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer: a single center cohort study. *Minerva Chir* 2014;69:17-26.

Ca ovario recurrente:

1. Helm CW, Richard SD, Pan J et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:61-9.
2. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1109-15.
3. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E et al. FROGHI (French Oncologic and Gynecologic HIPEC) Group. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1435-43.
4. Massari R, Barone M, Basilico R et al. Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: a single center cohort study. *Minerva Chir* 2014;69:17-26.

5. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2011;122:221-5.
6. Carrabin N, Mithieux F, Meeus Pet al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and without adjuvant chemotherapy in stage IIIC ovarian cancer. *Bull Cancer* 2010;97: E23-32.
7. Furet E, Chéreau E, Lambaudie E et al. Feasibility, morbidity and survival of surgery combined with HIPEC in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2013;41:493-8.
8. Robella M1, Vaira M, Marsanic P et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer by surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Minerva Chir* 2014;69:27-35.

Estudios incluidos por Huo et al. 2015.

1. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2014;22:1570-5.
2. Le Brun JF, Campion L, Berton-Rigaud D et al. Survival benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multi-institutional case control study. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3621-7.
3. Ryu KS, Kim JH, Ko HS et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-32.
4. Gori J, Castano R, Toziano M et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:233-9.
5. Kim JH, Lee JM, Ryu KS et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:149-55.
6. Warschkow R, Tarantino I, Lange J et al. Does hyperthermic intraoperative chemotherapy lead to improved outcomes in patients with ovarian cancer? A single center cohort study in 111 consecutive patients. *Patient Saf Surg* 2012;6.
7. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol* 2012;127:502-5.
8. Muñoz-Casares FC, Rufian S, Rubio MJ et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2009;11:753-9.
9. Safra T, Grisaru D, Inbar M et al. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients-A case-control study. *J Surg Oncol* 2014;110:661-5.
10. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced

- ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1435-43.
11. Argenta PA, Sueblinvong T, Geller MA et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin for optimally-cytoreduced, recurrent, platinum-sensitive ovarian carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2013;129:81-5.
 12. Cavaliere F, Perri P, Filippo F et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 2000;74:41-4.
 13. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2352-9.
 14. Delotte J, Arias T, Guerin O et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer in elderly women *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:435-9.
 15. Deraco M, Virzi S, Lusco D et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG* 2012;119.
 16. Furet E, Chereau E, Lambaudie E et al. Feasibility, morbidity and survival of surgery combined with HIPEC in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2013;41:493-8.
 17. Carrabin N, Mithieux F, Meeus P et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and without adjuvant chemotherapy in stage IIIC ovarian cancer. *Bull Cancer* 2010;97.
 18. Coccolini F, Campanati L, Catena F et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol* 2014;26:56-61.
 19. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1109-15.
 20. Guardiola E, Delroeux D, Heyd D et al. Intra-operative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009;7.
 21. Lim MC, Kang S, Choi J et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:993-1000.
 22. Massari R, Barone M, Basilio R et al. Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer: a single center cohort study. *Minerva Chir* 2014;69:17-26.
 23. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS et al. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1186-91.

24. Reichman T, Cracchiolo B, Sama J et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;90:51-8.
25. Muller H. An effective, multimodal therapy concept for the treatment of peritoneal metastasis of recurrent ovarian carcinoma. [Ein effektives, multimodales Therapiekonzept zur Behandlung des peritoneal metastasierten Ovarialkarzinom-Rezidivs]. [German]. *Dtsch Z Onkol* 2011;43:11-8.
26. Cascales-Campos P, Gil J, Feliciangeli E et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in platinum sensitive recurrent epithelial ovarian cancer patients with microscopic residual disease after cytoreduction. *Ann Surg Oncol* 2015;22:987-93.
27. Zanon C, Clara R, Chiappino I et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28:1040-5.
28. Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M et al. HIPEC ROC I: a phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2014;136:699-708.
29. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:778-85.
30. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-25.
31. Helm CW, Richard SD, Pan J et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:61-9.
32. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004;28.2.
33. Konigsrainer I, Horvath P, Struller F et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer with peritoneal metastases: a single centre experience. *Langenbeck's Arch Surg* 2014;399:589-94.
34. Robella M, Vaira M, Marsanic P et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer by surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Minerva Chir* 2014;69:27-35.
35. Roviello F, Pinto E, Corso G et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:663-70.
36. Tentes AAK, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri C. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2012;1:1-6.

37. Rufian S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, et al. Radical surgery peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:316-24.

Estudios incluidos por Hotouras et al. 2016.

1. Königsrainer I, Horvath P, Struller F et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer with peritoneal metastases: a single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:589-94.
2. Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M et al. HIPEC ROC I: a phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2015;136:699-708.
3. Argenta PA, Sueblinvong T, Geller MA et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin for optimally-cytoreduced, recurrent, platinum sensitive ovarian carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2013;129:81-5.
4. Gouy S, Uzan C, Pautier P et al. Results of oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cell tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:464-7.
5. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol* 2012;127:502-5.
6. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2352-9.
7. Cotte E, Glehen O, Mohamed F et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813-20.
8. Piso P, Dahlke MH, Loss M et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2:21.
9. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1435-43.
10. Delotte J, Arias T, Guerin O et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:435-9.
11. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-5.

12. Safra T, Grisaru D, Inbar M et al. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients a case-control study. *J Surg Oncol* 2014;110:661-5.
13. Deraco M, Virzi S, Iusco DR et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG* 2012;119:800-9.
14. Roviello F, Pinto E, Corso G et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:663-70.
15. Cascales-Campos PA, Gil J, Feliciangeli E et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer patients with microscopic residual disease after cytoreduction. *Ann Surg Oncol* 2015;22:987-93.
16. Muñoz-Casares FC, Rufian S, Rubio MJ et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2009;11:753-9.

4. Mesotelioma

Estudios incluidos por Yan et al. 2007.

1. Yan TD, Alderman R, Edwards G et al. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma—a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* (In press).
2. Yan TD, Yoo D, Sugarbaker PH. Significance of lymph node metastasis in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* DOI: 10.1016/j.ejso.2006.05.009.
3. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4560-7.
4. Deraco M, Nonaka D, Baratti D et al. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2006;13:229-37.
5. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003;21:799-806.
6. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP et al. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg* 2001; 67:999-1003.
7. T. D. Yan, M. Links, D. L. Morris, unpublished data.

Estudios incluidos por Barrios et al. 2009.

1. Yan TD, Welch L, Black D & Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncology* 2007;18:827-34.
2. Deraco M, De Simone M, Rossi CR et al. An Italian Multicentric Phase II study on peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP) to treat patients with peritoneal mesothelioma. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:41-5.
3. Elias D, Bedard V, Bouzid T et al. Malignant peritoneal mesothelioma: treatment with maximal cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:784-8.

Estudios incluidos por Helm et al. 2015.

1. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D et al. M. Multicystic and well-differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2007;14:2790-7.
2. Baratti D, Vaira M, Kusamura S et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and patho-biological features in a multiinstitutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1047-53.
3. Blackham AU, Shen P, Stewart JH et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: mitomycin versus cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2720-7.
4. Brigand C, Monneuse O, Mohamed F et al. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:405-12.
5. Chua TC, Yan TD, Morris DL. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: the Australian experience. *J Surg Oncol* 2009; 99:109-13.
6. Chua TC, Yan TD, Deraco M et al. Multi-institutional experience of diffuse intra-abdominal multicystic peritoneal mesothelioma. *Br J Surg* 2011;98:60-4
7. Deraco M, De Simone M, Rossi CR et al. An Italian multicentric phase II study on peritonectomy and intra peritoneal hyperthermic perfusion (IPHP) to treat patients with peritoneal mesothelioma. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:41-5.
8. Deraco M, Baratti D, Hutanu I et al. The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1093-100.
9. Elias D, Bedard V, Bouzid T et al. Malignant peritoneal mesothelioma: treatment with maximal cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:784-8.

10. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4560-7.
11. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP et al. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg* 2001;67:999-1003.
12. Ma GY, Bartlett DL, Reed E et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion with cisplatin for the treatment of peritoneal mesothelioma. *Cancer J Sci Am* 1997;3:174-9.
13. Macuks R, Ozdemir H, Dursun P et al. Malignant intraperitoneal mesothelioma-Baskent University experience. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011;12:104-9.
14. Markman M, Kelsen D. Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118:547-50.
15. Schaub NP, Alimchandani M, Quezado M et al. A novel nomogram for peritoneal mesothelioma predicts survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20:555-61.
16. Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg* 2000;87:1587-93.
17. Tudor EC, Chua TC, Liauw W, Morris DL. Risk factors and clinicopathological study of prognostic factors in the peritoneal mesothelioma. *Am Surg* 2010;76:400-5.
18. Yan TD, Deraco M, Baratti D et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237-42.
19. Yano H, Moran BJ, Cecil TD, Murphy EM. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:980-5.
20. Yonemura Y, Ishibashi H, Canbay E et al. Treatment results of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012;39:2416-9.

5. CP Pseudomixoma peritoneal

Estudios incluidos por Bryant et al. 2004.

1. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001;92:85-91.
2. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:239-43.
3. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM et al. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2001;88:458-63.
4. Smith JW, Kemeny N, Caldwell C et al. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1992;70:396-401.

5. Sugarbaker PH, Zhu BW, Sese GB et al. Peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer: results in 69 patients treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 1993;36:323-9.

Análisis económico.

1. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* 1996;30: 233-80.

Estudios incluidos por Yan et al. 2007.

1. Gonzalez-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinouscarcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004;91:304-11.
2. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1-11.
3. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N et al. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic chemotherapy. *Ann Surg*, (in press).
4. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder F. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei—a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:186-90.
5. Stewart JH, Shen P, Russell GB et al. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:624-34.
6. Guner Z, Schmidt U, Dahlke MH et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:155-60.
7. Deraco M, Baratti D, Inglese MG et al. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion: a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2004;11:393-8.
8. Loungnarath R, Causeret S, Bossard N et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1372-9.
9. Butterworth SA, Panton NM, Klaassen DJ et al. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg* 2002;183:529-32
10. Yan TD, Links M, Glenn D, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei: a prospective analysis of 50 patients. *Br J Surg* 2006;93:1270-6.

Estudios incluidos por Barrios et al. 2009

1. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007;14:484-92.
2. Deraco M, Gronchi A, Mazzaferro V et al. Feasibility of peritonectomy associated with intraperitoneal hyperthermic perfusion in patients with pseudomyxoma peritonei. *Tumori* 2002;88:370-5.
3. Deraco M, Kusamura S, Gronchi A. Cytoreductive surgery (peritonectomy) and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: an innovative and effective approach to the treatment of pseudomyxoma peritonei. *Tumori* 2003;89:54-5.
4. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:186-90.
5. Yan T, Links M, Xu Z et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg* 2006;10:1270-6.
6. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N. Progression of pseudomyxoma peritonei after combined modality treatment: Management and outcome. *Ann Surg Oncol* 2007;14:493-9.
7. Hsu KH, Chou CY, Chang YC. Intraperitoneal hyperthermia in the management of pseudomyxoma peritonei. *Hepatogastroenterology* 2007;54:47-52.
8. De Simone M, Vaira M, Caponi A et al. Ten years experience in the treatment of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction, peritonectomy and semi-closed hyperthermic anti-blastic peritoneal perfusion. *In Vivo* 2006;20:725-7.
9. Deraco M, Kusamura S, Laterza B et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of pseudomyxoma peritonei: ten years experience in a single center. *In Vivo* 2006;20:773-6.
10. Murphy EM, Sexton R, Moran BJ. Early results of surgery in 123 patients with pseudomyxoma peritonei from a perforated appendiceal neoplasm. *Dis Colon Rectum* 2007;50:37-42.
11. Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2289-99.
12. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D et al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008;15:526-34.
13. Jess P, Iversen LH, Nielsen MB et al. Quality of life after cytoreductive surgery plus early intraperitoneal postoperative chemotherapy for pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2008;51:868-74.

14. Hadi R, Saunders V, Utkina O et al. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J Surg* 2006;76:156-61.
15. Gómez Portilla, A. Carcinomatosis peritoneal. Diez años de aplicación de un nuevo tratamiento triple combinado. *Cir Esp* 2007;82:346-51.
16. Yan TD, Links M, Fransi S et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2270-80.
17. Levine E, Stewart I, Russell G et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;5:943-53.
18. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754-63.
19. Van Leeuwen B, Graf W, Pahlman L, Mahteme H. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;3:745-53.

Estudios incluidos por McBride et al. 2013.

1. Chua TC, Liauw W, Morris DL. Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome. *Int J Colorectal Dis* 2011;27:381.
2. Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis Colon Rectum* 2011;54:293.
3. Kitai T, Kawashima M, Yamanka K et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy to treat pseudomyxoma peritonei at nonspecialized hospitals. *Surg Today* 2011;41:1219.
4. Elias D, Gilly F, Quenet F et al. Pseudomyxoma peritonei: A French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:456.
5. Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G et al. Prospective longitudinal study of quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1156.
6. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D et al. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2009;249:243.
7. Cioppa T, Vaira M, Bing C et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei. *World J Gastroenterol* 2008;14:6817.

8. Elias D, Honore´ C, Ciuchende´a R et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2008;95:1164.
9. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N et al. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2007;245:104.
10. Bradley RF, Stewart JH, Russell GB et al. Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin: a Clinopathologic Analysis of 101 Patients Uniformly Treated at a Single Institution, with Literature Review. *Am J Surg Pathol* 2006;30:551.
11. Güner Z, Schmidt U, Dahlke MH et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:155.
12. Miner TJ, Shia J, Jaques DP et al. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg* 2005;241:300.
13. Alexander-Sefre F, Chandrakurmaran K, Banerjee S et al. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Colorectal Dis* 2005;7:382.
14. Deraco M, De Simone M, Rossi CR, et al. An Italian Multicentric Phase II Study on Peritonectomy and Intra Peritoneal Hyperthermic Perfusion (IPHP) to treat patients with pseudomyxoma peritonei. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:35.
15. Butterworth SA, Neely O, Panton M et al. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg* 2002;183:529.

6. Sarcomatosis peritoneal

Estudios incluidos por Barrios et al. 2009.

1. Berthet B, Sugarbaker TA, Chang D, Sugarbaker PH. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *Eur J Cancer* 1999;35:413-9.
2. Rossi CR, Deraco M, De Simone M et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer* 2004;100:1943-50.
3. Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Pécoux C et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:917-23.
4. Lim SJ, Cormier JN, Feig BW et al. Toxicity and outcomes associated with surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2309-18.
5. Levine E, Stewart I, Russell G et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;5:943-53.

Estudios incluidos por Munene et al. 2011.

1. Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL. Intraperitoneal chemotherapy in disseminated abdominal sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:496-8.
2. Berthet B, Sugarbaker TA, Chang D et al. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *Eur J Cancer* 1999;35:413-9
3. Eilber FC, Rosen G, Forscher C et al. Surgical resection and intraperitoneal chemotherapy for recurrent abdominal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999;6:645-50.
4. Rossi CR, Deraco M, De Simone M et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer* 2004;100:1943-50.
5. Kusamura S, Raspagliesi F, Baratti D et al. Uterine sarcoma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion: a feasibility study. *J Chemother* 2004;16 Suppl 5:19-22.
6. Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Pechoux C et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:917-23.
7. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754-63.
8. Levine EA, Stewart JH, Russell GB et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;204: 943-53.
9. Lim SJ, Cormier JN, Feig BW et al. Toxicity and outcomes associated with surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2309-18.

Otros históricos:

1. Karakousis CP, Blumenson LE, Canavese G et al. Surgery for disseminated abdominal sarcoma. *Am J Surg* 1992;163:560-4.
2. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM et al. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* 2000;88:66-74.
3. Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, et al. Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer* 2002;94:2441-6.

7. Recurrencia

Estudios incluidos por van Oudheusden et al 2015.

1. Braam HJ, van Oudheusden TR, de Hingh IH et al. Patterns of recurrence following complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2014;109841-7.
2. Nikolic S, Dzodic R, Zegarac M et al. Survival prognostic factors in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single institution experience. *J BUON* 2014;19:66-74.
3. Rivard JD, McConnell YJ, Temple WJ, Mack LA. Cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: are we excluding patients who may benefit? *J Surg Oncol* 2014;109:104-9.
4. Kuijpers AM, Mehta AM, Boot H et al. Perioperative systemic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis of lymph node positive colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:864-9.
5. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Putte DV, Pattyn P. Neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab may improve outcome after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014 23;1:3023-8.
6. Gervais MK, Dube P, McConnell Y et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013;108:438-43.
7. Goere D, Malka D, Tzanis D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013;257:1065-71.
8. Kuijpers AM, Mirck B, Albers A et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 2013 20:4224-30.
9. Konigsrainer I, Horvath P, Struller F et al. Risk factors for recurrence following complete cytoreductive surgery and HIPEC in colorectal cancer-derived peritoneal surface malignancies. *Langenbeck's Arch Surg* 2013;398:745-9.
10. Chua TC, Liauw W, Zhao J, Morris DL. Comparative analysis of perioperative intraperitoneal chemotherapy regimen in appendiceal and colorectal peritoneal carcinomatosis. *Int J Clin Oncol* 2013;18:439-46.
11. Teo MC, Tan GH, Tham CK et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in Asian patients: 100 consecutive patients in a single institution. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2968-74.
12. Duraj FF, Cashin PH. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal and hepatic metastases: a case-control study. *J Gastrointest Oncol* 2013;4:388-96.

13. Tan GH, Teo MC, Chen W, et al. Surgical management of colorectal peritoneal metastases: treatment and outcomes compared with hepatic metastases. *J Gastrointest Cancer* 2013;44:170-6.
14. Hompes D, D'Hoore A, Van Cutsem E, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin: a Belgian multicentre prospective phase II clinical study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2186-94.
15. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:509-15.
16. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Intraoperative hyperthermic versus postoperative normothermic intraperitoneal chemotherapy for colonic peritoneal carcinomatosis: a case-control study. *Ann Oncol* 2012;23:647-52.
17. Quenet F, Goere D, Mehta SS et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011;254:294-301.
18. Mulrow J, Merkel S, Agaimy A, Hohenberger W. Outcomes following surgery for colorectal cancer with synchronous peritoneal metastases. *Br J Surg* 2011;98:1785-91.
19. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S. I. T. I. L. O. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:148-54.
20. Bretcha-Boix P, Farre-Alegre J, Sureda M et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colonic origin: outcomes after 7 years' experience of a new centre for peritoneal surface malignancies. *Clin Transl Oncol* 2010;12:437-42.
21. Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-8.
22. Akaishi E, Teixeira F, Katayama M et al. Peritonectomy for peritoneal carcinomatosis: long-term outcomes from a single Brazilian institution. *World J Surg* 2009;33:835-9.
23. Hagendoorn J, van Lammeren G, Boerma D et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal and gastrointestinal origin shows acceptable morbidity and high survival. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:833-7.
24. Bijelic L, Yan TD, Sugarbaker PH. Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2281-8.
25. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1200-4.

26. Verwaal VJ, Boot H, Aleman BM et al. Recurrences after peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: location, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol* 2004;11:375-9.
27. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.

8. Calidad de Vida

Estudios incluidos en Seretis et al. 2014.

1. Chia CS, Tan WJ, Wong JF et al. Quality of life in patients with peritoneal surface malignancies after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:909-16.
2. Passot G, Bakrin N, Roux AS et al. Quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a prospective study of 216 patients. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:529-35.
3. Argenta PA, Sueblinvong T, Geller MA et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin for optimally-cytoreduced, recurrent, platinum-sensitive ovarian carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2013;129:81-5.
4. Tan WJ, Wong JF, Chia CS et al. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an asian perspective. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4219-23.
5. Tsilimparis N, Bockelmann C, Raue W et al. Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is it worth the risk? *Ann Surg Oncol* 2013;20:226-32.
6. Kirby R, Liauw W, Zhao J, Morris D. Quality of life study following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei including redo procedures. *Int J Surg Oncol* 2013;2013:4610-41.
7. Duckworth KE, McQuellon RP, Russell GB et al. Patient rated outcomes and survivorship following cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CSpHIPEC). *J Surg Oncol* 2012;106:376-80.
8. Hill AR, McQuellon RP, Russell GB et al. Survival and quality of life following cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colonic origin. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3673-9.
9. Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G et al. Prospective longitudinal study of quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1156-61.
10. Zenasni F, Botella M, Elias D et al. The long-term impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on survivors treated for peritoneal carcinomatosis: a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2009;17:1255-61.

11. Macri A, Maugeri I, Trimarchi G et al. Evaluation of quality of life of patients submitted to cytoreductive surgery and hyperthermicovarian origin and identification of factors influencing outcome. *Vivo* 2009;23:147-50.
12. Jess P, Iversen LH, Nielsen MB et al. Quality of life after cytoreductive surgery plus early intraperitoneal postoperative chemotherapy for pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2008;51:868-74.
13. McQuellon RP, Russell GB, Shen P et al. Survival and health outcomes after cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of appendiceal origin. *Ann Surg Oncol* 2008;15:125-33.
14. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB et al. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1105-13.
15. Lim SJ, Cormier JN, Feig BW et al. Toxicity and outcomes associated with surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2309-18.
16. Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E, Knutsen A. Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1627-32.
17. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J et al. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:53-8.
18. Alexander R, Mavroukakis S, Libutti S et al. Impact of tumor resection (Rxn) and intraperitoneal (IP) chemotherapy (CHRx) on health related quality of life (HRQL) in patients (Pts) with peritoneal surface malignancies (PSM). *Ann Surg Oncol* 2004;11: S109.
19. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2003;10:155-62.
20. McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA et al. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:65-73.

Estudios incluidos en Shan et al. 2014

1. McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA et al. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2001;27:65-73.
2. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2003;10:155-62.
3. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J et al. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2005;31:53-8.

4. Knutsen A, Sielaff TD, Greeno E et al. Staged laparoscopic infusion of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery. *J Gastrointest Surg Official J Soc Surg Alimentary Tract* 2006;10:1038-43.
5. Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E et al. Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1627-32.
6. Lim SJ, Cormier JN, Feig BW et al. Toxicity and outcomes associated with surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2309-18.
7. McQuellon RP, Danhauser SC, Russell GB et al. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1105-13.
8. Jess P, Iversen LH, Nielsen MB et al. Quality of life after cytoreductive surgery plus early intraperitoneal postoperative chemotherapy for pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2008;51:868-74.
9. Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E et al. Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1627-32.
10. Macri A, Maugeri I, Trimarchi G et al. Evaluation of quality of life of patients submitted to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinosis of gastrointestinal and ovarian origin and identification of factors influencing outcome. *In Vivo* 2009;23:147-50.
11. Zenasni F, Botella M, Elias D et al. The long-term impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on survivors treated for peritoneal carcinomatosis: a cross-sectional study. *Support Care Cancer Official J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2009;17:1255-61.
12. Alves S, Mohamed F, Yadegarfer G et al. Prospective longitudinal study of quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2010;36:1156-61.
13. Hill AR, McQuellon RP, Russell GB et al. Survival and quality of life following cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colonic origin. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3673-9.
14. Duckworth KE, McQuellon RP, Russell GB et al. Patient rated outcomes and survivorship following cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2012;106:376-80.
15. Tsilimparis N, Bockelmann C, Raue W et al. Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is it worth the risk? *Ann Surg Oncol* 2013;20:226-32.

9. Seguridad

Estudios incluidos por Chua et al. 2009.

1. Glehen O, Osinsky D, Cotte E et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003;10:863-9.
2. Ahmad SA, Kim J, Sussman JJ et al. Reduced morbidity following cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. *Ann Surg Oncol* 2004;11:387-92.
3. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J et al. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:53-8.
4. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:147-52.
5. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005;92:370-5.
6. Rufian S, Muñoz-Casares FC, Briceño J et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:316-24.
7. Kusamura S, Younan R, Baratti D et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006;106:1144-53.
8. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:635-44.
9. Roviello F, Marrelli D, Neri A et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006;30:2033-40.
10. Zanon C, Bortolini M, Chiappino I et al. Cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of advanced colon cancer. *World J Surg* 2006;30:2025-32.
11. Cavaliere F, Valle M, De Simone M et al. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S. I. T. I. L. O. multicentric study. *In Vivo* 2006;20:747-50.
12. Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E et al. Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1627-32.

13. Capone A, Valle M, Proietti F et al. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007;96:507-13.
14. Elias D, Goere D, Blot F et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1818-24.
15. Levine EA, Stewart JH, Russell GB et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;204:943-53.
16. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007;94:1408-14.
17. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate J-M et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007;245:597-603.
18. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS III et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:90-6.
19. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754-63.
20. van Leeuwen BL, Graf W, Pahlman L et al. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:745-53.
21. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-25.
22. Harrison LE, Bryan M, Pliner L et al. Phase I trial of pegylated liposomal doxorubicin with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients undergoing cytoreduction for advanced intra-abdominal malignancy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1407-13.
23. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P et al. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:535-41.

Riesgos profesionales. Estudios incluidos por Poupeau et al. 2016.

1. Villa AF, El Balkhi S, Aboura R et al. Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). *Ind Health* 2015;53:28-37.
2. Konate A, Poupon J, Villa A et al. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol* 2011;103:6-9.

3. Näslund Andréasson S, Anundi H, Thorén SB et al. Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy? *J Oncol* 2010;2010:649719.

10. Otros

Estudios citados por Rajeev et al. 2016.

1. Andréasson H, Lorant T, Pählman L et al. Cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: aspects of the learning curve. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:930-6.
2. Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann Surg* 2012;255:348-56.
3. Polanco PM, Ding Y, Knox JM et al. Institutional learning curve of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal malignancies. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1673-9.

Estudios incluidos por López-López et al. 2016.

1. Mueller H, Hahn M, Simsa J. Cytoreductive surgery in elderly patients Is it feasible? *Hepatogastroenterology* 2008;55:2005-11.
2. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al., Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly *Surg. Oncol* 2013;22:184-9.
3. Macri A, Saladino E, Trimarchi G et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in elderly patients. *In Vivo* 2011;25:687-90.
4. Spiliotis JD, Halkia E, Boumis VA et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in the elderly. *Int. J. Surg. Oncol* 2014;98:74-5.
5. Votanopoulos KI, Newman NA, Russell G et al. Outcomes of Cytoreductive Surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients older than 70 years; survival benefit at considerable morbidity and mortality. *Ann. Surg. Oncol* 2013;20:3497-503.
6. Delotte J, T. Arias, Guerin O et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:435-9.
7. Beckert S, Struller F, Horvath P et al. Overall morbidity but not mortality is increased in elderly patients following cytoreductive surgery and HIPEC. *Langenbecks Arch. Surg* 2015;400: 693-8.
8. Klaver YL, Chua TC, de Hingh IH et al. Outcomes of elderly patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer peritoneal carcinomatosis, *J. Surg. Oncol* 2012;105:113-18.

9. Cascales-Campos P, Gil J, Gil E et al. Cytoreduction and HIPEC after neoadjuvant chemotherapy in stage III-IV ovarian cancer. Critical analysis in elderly patients Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol 2014;179:88-93.
10. Cascales-Campos PA, López-López V, Muñoz-Casares FC et al. Morbidity and mortality outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients aged 75 years and over: Spanish group of peritoneal cancer surgery (GE-COP) multicenter study. Surg Oncol 2016;25:111-6.

ANEXO C. Investigación en curso

En la página web de ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>) se han identificado los siguientes estudios en fase de desarrollo.

CP secundaria a CaCR:					
Nombre	Patrocinador	País	N registro	Estado	
Adjuvant Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Versus no HIPEC in Locally Advanced Colorectal Cancer (APEC Study)	Fudan University	China	NCT02965248	Reclutando	
Escalating Doses of Oxaliplatin and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Children and Adolescents With Extensive Colon Carcinoma	M. D. Anderson Cancer Center	EEUU	NCT02062749	Activo, ya no recluta	
Clinical Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) With Mitomycin C Used During Surgery for Treatment of Locally Advanced Colorectal Carcinoma	Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba	España	NCT02614534	Reclutando	
Adjuvant HIPEC to Prevent Colorectal Peritoneal Metastases in High-risk Patients	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano	Italia	NCT02575859	Terminado	
Radical Gastrectomy and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Locally Advanced Colorectal Cancer	Wuhan University	China	NCT02830139	Aún no recluta.	
Combined Anticancer Treatment of Advanced Colon Cancer (COMBATAc)	University of Regensburg	Alemania	NCT01540344	Activo, ya no recluta.	
An Audit of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy	Tata Memorial Centre	India	NCT02754115	Reclutando	

Nombre	Patrocinador	País	N registro	Estado
ICARuS Post-operative Intraperitoneal Chemotherapy (EPIC) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) After Optimal Cytoreductive Surgery (CRS) for Neoplasms of the Appendix, Colon or Rectum With Isolated Peritoneal Metastasis (ICARuS)	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	EEUU	NCT01815359	Reclutando
Trial Evaluating Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Treating Patients With a High Risk of Developing Colorectal Peritoneal Carcinomatosis	Zhejiang University	China	NCT02179489	Reclutando
Second Look Laparoscopy in Colorectal Cancer (HIPEC)	National Cancer Institute, Naples	Italia	NCT01628211	Reclutando
Second-look Surgery With or Without Intraperitoneal Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Colorectal Cancer	UNICANCER	Francia	NCT00005944	Activo, ya no recluta.
Adjuvant HIPEC in High Risk Colon Cancer (COLOPEC)	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA)	Holanda	NCT02231086	Reclutando
Trial Comparing Simple Follow-up to Exploratory Laparotomy Plus "in Principle" (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) HIPEC in Colorectal Patients (ProphyloCHIP)	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris	Francia	NCT01226394	Reclutando
HIPEC Using High Intra-abdominal Pressure (HIPEC-IAP)	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano	Italia	NCT02949791	Reclutando
Single Arm Study Treating Patients of Peritoneal Surface Malignancy (Colorectal, Appendical, Pseudomyxoma, Gastric) With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Mitomycin-C	Montefiore Medical Center	EEUU	NCT02040142	Reclutando solo por invitación
Surgery Plus Intraoperative Peritoneal Hyperthermic Chemotherapy (IPHIC) to Treat Peritoneal Carcinomatosis (IPHIC)	Wuhan University	China	NCT00454519	Desconocido

Nombre	Patrocinador	País	N registro	Estado
Systemic Chemotherapy With or Without Intraperitoneal Chemohyperthermia in Treating Patients Undergoing Surgery for Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer	UNICANCER	Francia	NCT00769405	Terminado
Peritoneal Surface Malignancies - Characterization, Models and Treatment Strategies (PSM)	Oslo University Hospital	Noruega	NCT02073500	Reclutando
Quality of Life and Survivorship Care in Patients Undergoing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) (HOPE)	Wake Forest University Health Sciences	EEUU	NCT01126346	Terminado
Perioperative Systemic Therapy in Patients Undergoing Surgery With HIPEC for Colon Cancer With Peritoneal Metastases: the CAIRO6 Study. (CAIRO6)	Catharina Ziekenhuis Eindhoven	Holanda	NCT02758951	Aún no recluta.
Thalidomide in Treating Patients Who Have Undergone Surgery and Chemotherapy for Cancer That Has Spread Throughout the Abdomen Due to Colorectal Cancer or Appendix Cancer	Wake Forest University Health Sciences	EEUU	NCT00310076	Terminado
Treatment of Peritoneal Cancer With Surgery, Perfused Heated Cisplatin and Chemotherapy	National Cancer Institute (NCI)	EEUU	NCT00004547	Terminado
Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion With Oxaliplatin in Treating Patients With Stage IV Peritoneal Cancer Due to Appendix Cancer or Colorectal Cancer	Wake Forest University Health Sciences	EEUU	NCT00458809	Terminado
Standard Therapy With or Without Surgery and Mitomycin C in Treating Patients With Advanced Limited Peritoneal Dissemination of Colon Cancer	Walter Reed Army Medical Center	EEUU	NCT01167725	Activo, ya no recluta.
Intra Peritoneal Chemo Hyperthermia (IPCH): Cellular and Metabolic Consequences (CHIP)	Centre Hospitalier Universitaire de Nice	Francia	NCT01685632	Terminado

CP secundaria a Cáncer Gástrico.

Título / N.º Identificación	N	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin Estado	País
Randomized Controlled Trial to Prevent Peritoneal Seeding in GastricCancer (HIPEC_ Stomach) NCT01683864	60	Laparoscopia diagnóstica 1 año tras gastrectomía: Tres grupos: a) ca gástrico y citología + b) ca gástrico con citología + c) ca gástrico con citología negativa	Grupo A: No HIPEC Grupo B: HIPEC con mitomicina y cisplatino	SL CP a 5 años SLE a 5 años Seguridad	ECA, grupos paralelos Abierto	2012/2020 reclutando	Alemania
Cytoreductive Surgery (CRS) With/Without HIPEC in Gastric C With Peritoneal Carcinomatosis (GASTRIPEC) NCT02158988	180	CP por Ca gástrico	CRS con /sin HIPEC tras QT preoperatoria	SG Seguridad Calidad de vida	ECA, grupos paralelos Abierto	2014/? reclutando	Alemania
Study of Cytreduction, Gastrectomy, & Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) in Gastric Adenocarcinoma nd Carcinomatosis or Positive Cytology NCT02891447	NC	Adenocarcinoma y carcinomatosis o citología +	CRS+ HIPEC con mitomicina y cisplatino.	SG	Intervención, grupo único	2016/2019 Reclutando	EELU

Título / N.º Identificación	N	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin Estado	País
Neo-adjuvant Chemo + Peritonectomy + Hyperthermic Intraperitoneal Chemo in Peritoneal Carcinomatosis From Gastric Cancer NCT01379482	NC	CP origen gastrico	CRS+ HIPEC y quimioterapia neoadyuvante	NC	Grupo único abierto	2009/NC Reclutando	Suecia
Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) for Metastatic Gastric Cancer NCT02092298	21	Cancer gastrico estadio IV con citologia + o CP	HIPEC+Mitomicina y cisplatino, laparoscopia	SG Seguridad	Grupo único abierto	2014/2019 Activo no reclutando	EEUU
Treatment of Primary Peritoneal Carcinosis of Digestive Origin Using Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraoperative Peritoneal Chemotherapy With Mitomycin C and Irinotecan NCT01226550	NC	CP	CRS+ HIPEC con mitomicina e irinotecan	Morbilidad, mortalidad, farmacocinética.	Grupo único abierto piloto	Reclutamiento completo	Francia
Single Arm Study Treating Patients of Peritoneal Surface Malignancy (Colorectal, Appendical, Pseudomyxoma, Gastric) With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Mitomycin-C NCT02040142	50	CP	HIPEC+Mitomicina	SG a 5 años calidad de vida genómica y epigenética asociada a HIPEC.	Grupo único abierto	2014/2019 Reclutando	EEUU

Título / N.º Identificación	N	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin Estado	País
An Audit of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy NCT02754115	150	Enfermedad peritoneal	CRS+HIPEC	Tensión arterial Temperatura corporal Gasto cardiaco Gasometría arterial Estancia UCI Mortalidad	Observacion cohorte prospective	2016/2021 Reclutando	India
Safety of Intraperitoneal (IP) OXAiplatin (OXA) in Association With Systemic FOLFIRI Bevacizumab Chemotherapy in Patients With Peritoneal Carcinosis NCT02866903	47	CP	NC	Eventos adversos	Grupo único abierto	2016/2019 Activo sin reclutar	Francia

CP secundaria a Cáncer de ovario							
Título / N.º Identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin	País
Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy With Paclitaxel in Advanced Ovarian Cancer [Hipecov]. NCT02681432	94	Ca epitelial Ovario	HIPEC/ No HIPEC	Supervivencia SLP	Fase 3 ECA Abierto	01-2016/12-2018	España
Safety and Pharmacokinetics of Intraoperative Hyperthermic Intra-peritoneal Chemoperfusion (HIPEC) With Cisplatin to Treat Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer [HIPEC ROC II]. NCT01387399	9	Cancer Ovario	Cisplatino IV intraoperatorio como quimioperfusión hipertérmica intraperitoneal	Seguridad	Fase I No aleatorizado, brazo único, abierto	06-2011/03-2013 Sin resultados publicados	Alemania
Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer Recurrence [HORSE] NCT01539785	158	1.ª recurrencia cancer ovario	Citorreducción 2.º + HIPEC	SLP Supervivencia global Seguridad	ECA, doble ciego, grupos paralelos.	09-2012/09-2018	Italia
Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy for Ovarian Cancer NCT02249013	20	Cancer ovario	CRS+HIPEC. Fármacos: carboplatino y paclitaxel.	SLP; supervivencia mortalidad 30 d complicaciones postoperatorias, calidad de vida (QLQ-C30 /EORTC))	Fase II Grupo Único, abierto	02-2015/12-2017	Brasil

Título / N.º identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin	País
IPHC in Patients With Platinum-sensitive Recurrent Ovarian Cancer [IPHC]. NCT01588964	30	Ca epitelial recurrente	HIPEC	SLP, supervivencia, complicaciones (obstrucción intestinal, perforación, toxicidad hematológica, neuropatía)	Fase II, brazo único, abierto	03-2005/10-2011 Sin resultados publicados	Italia
Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Ovarian Cancer NCT01091636	170	Ca ovario epitelial	HIPEC	SLP, supervivencia, calidad de vida	Fase 2/3 ECA; grupos paralelos, simple ciego	03-2012/12-2017	Corea
Feasibility Study of HIPEC for Patients With Stage III or Only Pleural Stage IV Ovarian Carcinoma in First Line Therapy NCT01709487	19	Carcinoma ovárico, trompa falopio, carcinoma peritoneal 1ario	HIPEC	Mortalidad, SLP, Supervivencia	Fase 1-2 Brazo único, abierto	05-2010/10-2016 No resultados publicados	Bruselas
Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer NCT02672098	20	Ca ovario recurrente	HIPEC. Carboplatino	SLP comparado con controles históricos.	Fase 1 Brazo único, abierto	10-2015/07-2017	EEUU
Phase 3 Trial Evaluating Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Upfront Treatment of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer [CHORINE] NCT01628380	94	Neoplásicas ováricas	CRS+HIPEC vs. CRS	SLP, supervivencia, morbilidad y mortalidad postoperatorias, t.º hasta quimioterapia	Fase 3 Aleatorizado, grupos paralelos, abierto	07-2012/07-2018	Italia

Título / N.º identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin	País
Outcomes in CRS/HIPEC as Initial Treatment of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer [CRS/HIPEC] NCT02124421	48	Ca ovario estadios III y IV; ca ovario epitelial; ca trompa Falopio, ca peritoneal 1ario.	CRS Quimioterapia adyuvante HIPEC Carboplatino, Paclitaxel, Cisplatino	SLP, supervivencia, complicaciones postoperatorias, calidad de vida	Fase 2 Aleatorizado, grupos paralelos, abierto	04-2014/04-2020	EEUU
HIPEC After Secondary Cytoreductive Operation in Patients With Platinum-sensitive Recurrence of Ovarian Carcinoma [HIPEC] NCT02487849	10	Ca ovario, ca falopio, ca peritoneal	HIPEC Fármaco: Carboplatino	SLP, complicaciones postoperatorias, calidad de vida	Fase 2 Brazo único, abierto	08-2017/12-2020	Austria
Secondary Debulking Surgery +/- Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Stage III Ovarian Cancer NCT00426257	242	Ca ovario	CRS secundaria+ HIPEC vs CRS secundaria.	Supervivencia, SLP, Complicaciones y toxicidad, calidad de vida, Respuesta tumoral	Fase 3 Aleatorizado, grupos paralelos, abierto.	02-2007/12-2016	Holanda
Cytoreduction With or Without Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy (HIPEC) in Patients With Peritoneal Carcinomatosis From Ovarian Cancer, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma [CARCINOHIPEC] NCT02328716	32	CP 2aria a ca ovario, ca falopio, ca peritoneal 1ario	CRS +HIPEC con cisplatino vs. CRS.	SLP, supervivencia, Morbilidad, calidad de vida relacionada, correlación exvivo	Fase 3 Aleatorizado, grupos paralelos, simple ciego	02-2012/02-2015 No resultados publicados	España

Título / N.º Identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin	País
Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy (HIPEC) in Relapse Ovarian Cancer Treatment. CHIPOR. NCT01376752	444	Ca epitelial ovario recurrente	CRS radical	SLP, supervivencia	Fase 3 Aleatorizado, grupos paralelos, simple ciego	04-2011/12-2020	Francia
Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy of Recurrent Ovarian Cancer - A Feasibility Study NCT00968799	6	Ca epitelial ovario, ca Falopio	CRS+HIPEC con cisplatino	Complicaciones qcas, nefrotoxicidad, farmacocinética supervivencia	No consta Brazo único, abierto	2008/2012 Hay resultados	Suiza
WCC# 59 Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Utilizing Carboplatin in First Recurrence Ovarian Cancer NCT01144442	10	Ca ovario, ca falopio, ca peritoneal	Cirugía, HIPEC con carboplatino. Paclitaxel	Respuesta clínica, Calidad de vida SLP Supervivencia	Fase: no consta Brazo único, abierto	2010/2013 Hay resultados	EEUU
Intraoperative Intraperitoneal Chemoperfusion to Treat Peritoneal Minimal Residual Disease in Stage III Ovarian Cancer [OvIP1]. NCT02567253	48	Ca ovario Ca peritoneal	CRS+ IPEC con cisplatino 75mg/m ² CRS+ IPEC con cisplatino 120mg/m ² CRS+HIPEC con cisplatino 75mg/m ² CRS+HIPEC con cisplatino 120mg/m ²	Farmacodinámica Inmunohistoquímica Histología Respuesta clínica Complicaciones Supervivencia Calidad de vida Marcadores	Fase 2 Aleatorizado Doble ciego	03-2016/11-2018	Bélgica

Título / N.º Identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	VARIABLES 1ARIAS	Diseño-	Inicio/Fin	País
An Audit of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy NCT02754115	150	Ca ovario Ca colorectal Ca peritoneal	CRS+ HIPEC	Cambios peroperatorios en: TA, temperatura, gasto cardiaco, gases arteriales. Estancia UCI Mortalidad	Observacional cohorte	04-2016/05-2021	India
Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Predictive Marker and Mechanism. NCT02803515	44	Carcinomatosis Peritoneal	Extracción sangre venosa periférica	Cambios en los niveles séricos de HSP90 y 70	No aleatorizado grupos paralelos, abierto	08-2016/02-2018	Francia
Surgery and Chemotherapy With or Without Chemotherapy After Surgery in Treating Patients With Ovarian, Fallopian Tube, Uterine, or Peritoneal Cancer NCT01970722	50	Ca recurrente en ovario, útero, trompa de falopio, peritoneo. Ca estadios III (A, B, C) o IV (A, B) ovario, útero, trompas o peritoneo	Cirugía convencional Fármacos: cisplatino, carboplatino, paclitaxel doxorubicina liposomal pegilada, gemcitabina	Toxicidad, Calidad de vida SLP, Supervivencia	Brazo único, abierto	05-2014/05-2020	EEUU

Título / N.º Identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin	País
Clinical Trial of Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy NCT02349958	200	Ca ovario, peritoneal, trompa falopio, uterino, cervical, gastrointestinal, mesoteliomas.	HIPEC: MMC 30mg @ T0, 10mg @ T45min HIPEC: MMC + CDDP 30mg @ T0, 10mg @ T45min 50 mg/m2 @T0 HIPEC: CDDP 75 mg/m2 @T0 HIPEC: CDDP+ Doxorubicin 50 mg/m2 @T0 15 mg/m2 @T0	Respuesta a HIPEC y CRS	Fase 2 No aleatorizado, brazo unico, abierto.	09-2006/09-2016	EEUU
Outcomes After Secondary Cytoreductive Surgery With or Without Carboplatin Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Followed by Systemic Combination Chemotherapy for Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer NCT01767675	98	Ca ovario, trompas, peritoneo	CRS secundaria HIPEC carboplatino QTSistémica postoperatoria	% no progresión de la enfermedad Toxicidad y complicaciones postoperatorias % cumplimiento 4 ciclos farmacocinética	Fase 2 Aleatorizado, grupos paralelos, abierto	01-2013/01-2018	EEUU

Título / N.º identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin	País
A Phase II Combined Modality Protocol of Debulking Surgery With HIPEC Followed by Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal & Fallopian Tube Cancers [HIPEC] NCT01659554	4	Ca ovario o trompa recurrente	Cisplatino/ doxorubicina	Eventos adversos Toxicidad Marcadores Supervivencia	Fase 2 Brazo único, abierto	2012-2014 Tiene resultados	EEUU
Heated Carboplatin in Treating Patients With Stage II-IV Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer. NCT02199171	30	Ca ovario FIGO IIC-IV Ca trompa falopio Ca peritoneal	Carboplatino	Máxima dosis tolerada de HIPEC Tasa control enfermedad Supervivencia 1 año Farmacocinética T.º y daño tisular	Fase 1 Brazo único, abierto	07-2014/10-2015 Sin resultados publicados	EEUU
Peritoneal Surface Malignancies - Characterization, Models and Treatment Strategies [PSM] NCT02073500	200	Ca ovario, Colorectal, Pseudomixoma Mesoteloma	No intervención	SLP Supervivencia global	Observacional	09-2009/01-2023	Noruega
Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy in Epithelial Ovarian Carcinoma NCT00349505	67	Ca ovario Figo IIIC	HIPEC+ cirugía	No constan	Fase 2 No aleatorizado, brazo único, abierto	09-2004/??? No resultados publicados	Francia

Título / N.º identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Inicio/Fin	País
A Phase I Study of Intraperitoneal Hyperthermic Docetaxel [IP] NCT00474669	30	Ca ovario	Docetaxel hipertérmico intraperitoneal en second-look cirugía tras cirugía y cisplatino intraperitoneal normotérmico y cisplatino y paclitaxel iv.	Máxima dosis tolerada Calidad de vida	Fase 1 No aleatorizado, brazo único, abierto	06-2007/12-2009	EEUU
Quality of Life and Survivorship Care in Patients Undergoing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) [HOPE] NCT01126346	10	Mesotelioma Ca apéndice Ca ovario Sarcoma Pseudomixoma Primarios y recurrentes en jóvenes y adultos	HIPEC Orientación, Terapia conductual Cuestionarios...	Calidad de vida Reducción estrés Evaluar la factibilidad de programas de orientación, seguimiento y contacto telefónico	No aleatorizado, brazo único, abierto	05-2010/10-2013 No resultados publicados	EEUU
Safety of Intraperitoneal (IP) OXA/iplatin (OXA) in Association With Systemic FOLFIRI Bevacizumab Chemotherapy in Patients With Peritoneal Carcinosis NCT02866903	47	Carcinosis Peritoneal	(IP) OXA/iplatin (OXA) + iv FOLFIRI bevacizumab	Eventos adversos Toxicidad limitante de dosis máxima Tasa respuesta ICP	Fase 1-2 Brazo único, abierto	10-2016/03-2019	Francia

Estudios Clínicos en desarrollo que incluyen casos de PMP.							
Título / N.º Identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1arias	Diseño-	Fin	País
Effects of High Intra-abdominal Pressure on Tissue Diffusion and Pharmacokinetics of Cisplatin During HIPEC (HIPEC-IAP) NCT02949791	38	CP colorrectal o PMP	CRS+HIPEC cerrada con alta presión intrabdominal (18-22 mmHg) CRS+HIPEC cerrada con baja presión intrabdominal (8-12 mmHg)	Concentración tisular de cisplatino	Fase II aleatorizado	06-2017	Italia
Register With Data From Patients With the Diagnosis of a Peritoneal Surface Malignancy, for Which Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy (HIPEC) is Performed NCT01617382	125	CP colorrectal, PMP, mesotelioma	CRS+HIPEC	Seguimiento 5 años	Observacional prospectivo	06-2019	Bélgica
French National Registry of Rare Peritoneal Surface Malignancies (RENAPE Registry) NCT02834169	2171	Neoplasias peritoneales raras	Cualquiera, ninguna	Incidencia Clínica Histología Tto (qco, qt)	Cohorte prospectiva retrospectiva 8 años	12-2018	Francia
Prospective Observational Study of Peritoneal Surface Malignancies (PSM) - Characterization, Models and Treatment Strategies. NCT02073500	200	PMP, ovario colorrectal, mesotelioma	CRS+HIPEC	SG a 5 años Biomarcadores	Cohort prospective	06-2023	Noruega

Título / N.º Identificación	n	Condición	Intervención/Comp.	Variables 1rias	Diseño-	Fin	País
Single Arm Study Treating Patients of Peritoneal Surface Malignancy (Colorectal, Appendical, Pseudomixoma, Gastric) With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Mitomycin-C NCT02040142	50	PMP, gástrico colorrectal, apéndice mesotelionoma	CRS+HIPEC (Mitomicina C)	Parámetros técnicos (CCC, t. ^a), Morbilidad, mortalidad Otras: SLP a 5 años SG, QoL, datos genómicos/ epigenéticos	Fase II abierto, brazo único	11-2019	EEUU
PMP: Pseudomixoma Peritoneal							

ANEXO D. Índice de Figuras

Figura 1. Índice de Cáncer Peritoneal. Tomado de Sugarbaker 2016.

Figura 2. Proceso de Identificación y Selección de Estudios.

Figura 3. CP por Cáncer Colorrectal. Resultados del Meta-análisis. Cao 2009.

Figura 4. CP por Cáncer Colorrectal. Resultados del MA. Mirzenami 2014.

Figura 5. CP por Cáncer Gástrico. Mortalidad global a 1 y 2 años. Coccolini 2014.

Figura 6. CP por Cáncer Gástrico. Mortalidad global a 3 y 5 años. Coccolini 2014.

Figura 7. CP por Cáncer Gástrico. Recurrencia Peritoneal. Coccolini 2014.

Figura 8. CP por Cáncer Gástrico. Morbilidad. Coccolini 2014.

Figura 9. CP por Cáncer Gástrico. Resultados del MA. Coccolini 2015.

Figura 10. CP por Cáncer Gástrico. MA. Tomado de Coccolini 2015.

Figura 11. Calidad de Vida. Resultados del MA. Tomado de Shan 2014.

Figura 12. Costes esperados por paciente. PMP. Tomado de Bryant 2004.

ANEXO E. Índice de Tablas

Tabla 1. Completeness of Cytoreduction Score (CCS).

Tabla 2. Métodos de aplicación de HIPEC.

Tabla 3. Criterios de inclusión de estudios.

Tabla 4. CP en Cáncer Colorrectal. Resumen del Ensayo Clínico Aleatorizado.

Tabla 5. CP en Cáncer Colorrectal. Resultados estudios incluidos en Cao 2009.

Tabla 6. CP en Cáncer Colorrectal. Resultados estudios de Cuba 2013.

Tabla 7. CP en Cáncer Colorrectal. Resumen estudios incluidos por Mirnezami 2014.

Tabla 8. CP en Cáncer Colorrectal. Resumen cohortes incluidas por Baratti 2016.

Tabla 9. CP en Cáncer Colorrectal. Estudios comparativos incluidos en Baratti 2016.

Tabla 10. CP en Cáncer Colorrectal. Guías clínicas incluidas en Klaver 2016.

Tabla 11. CP en Cáncer Colorrectal. Resumen Revisiones Sistemáticas.

Tabla 12. CP en Cáncer Colorrectal. Resumen Guías Clínicas.

Tabla 13. CP secundaria a Cáncer Gástrico: Ensayos Clínicos Aleatorizados.

Tabla 14. CP secundaria a Cáncer Gástrico Estudios Incluidos en Gill 2011.

Tabla 15. CP secundaria a Cáncer Gástrico. Eventos adversos. Gill 2011.

Tabla 16 CP secundaria a Cáncer Gástrico. Estudios incluidos en Cocolini 2015.

Tabla 17. CP secundaria a Cáncer Gástrico. Estudios incluidos por Di Vita 2015.

Tabla 18 A. CP secundaria a Cáncer Gástrico. Series incluidas en Feingold 2016.

Tabla 18 B. CP secundaria a Cáncer Gástrico. Ensayos incluidos en Feingold 2016.

Tabla 19. CP secundaria a Cáncer Gástrico. Resumen Revisiones Sistemáticas.

Tabla 20. CP en Cáncer de Ovario. Estudios incluidos en Bijelic 2007.

Tabla 21. CP en Cáncer de Ovario. Estudios incluidos en Dovern 2010.

Tabla 22. CP en Cáncer de Ovario. Resultados de Chan 2012.

Tabla 23. CP en cáncer de ovario. Resumen de Resultados. Ubago 2013.

Tabla 24. CEO primario y recurrente. Resultados globales. Chiva 2015.

Tabla 25. CEO primario. Supervivencia. Chiva 2015.

Tabla 26. CEO recurrente platino-sensible. Supervivencia. Chiva 2015.

Tabla 27. CP en Cáncer de Ovario. Eficacia y seguridad Huo 2015.

Tabla 28. CP en Cáncer de Ovario. MA. Supervivencia Global. Huo 2015.

Tabla 29. CP en Cáncer de Ovario. MA. Supervivencia. Huo 2015.

Tabla 30. CP en Cáncer de Ovario. Resultados Meta-análisis Huo 2015.

Tabla 31. CP en Cáncer de Ovario Resultados no comparativos Huo 2015.

Tabla 32. CP en Cáncer de Ovario. Estudios comparativos. Huo 2015.

Tabla 33. CP en Cáncer de Ovario. Morbilidad. Feingold 2016.

Tabla 34. CP en Cáncer de Ovario. Resumen Revisiones Sistemáticas.

Tabla 35. CP en Cáncer de Ovario. Resumen Guías Clínicas.

Tabla 36 CP por Mesotelioma. Resultados. Yan 2007.

Tabla 37. CP por Mesotelioma. Morbilidad. Barrios 2009.

Tabla 38. CP por Mesotelioma. Estudios incluidos. Helm 2015.

Tabla 39. CP por Mesotelioma. Supervivencias estimadas. Helm 2015.

Tabla 40. CP por Mesotelioma. Resumen Revisiones Sistemáticas.

Tabla 41. CP por Pseudomixoma. Estudios incluidos por Yan 2007.

Tabla 42. CP por Pseudomixoma. Estudios individuales. Barrios 2009.

Tabla 43. CP por Pseudomixoma. Estudios incluidos por McBride 2013.

Tabla 44. CP por Pseudomixoma. Resumen Revisiones Sistemáticas.

Tabla 45. Sarcomatosis peritoneal. CRS+ QTIP. Munene 2011.

Tabla 46. Sarcomatosis Peritoneal. Resultados Cirugía sin QTIP. Munene 2011.

- Tabla 47. Seguridad. Estudios incluidos en Chua 2009.
- Tabla 48. Seguridad. Resultados estudios incluidos en Chua 2009.
- Tabla 49. Complicaciones Mayores. Registro Glehen 2010.
- Tabla 50. Morbilidad según origen CP. Elias 2010.
- Tabla 51. Resumen Estudios Seguridad.
- Tabla 52. Curva de aprendizaje en CRS+HIPEC. Estudios incluidos en Rajeev 2016.
- Tabla 53. Criterios de selección de los pacientes. Dubé 2015.
- Tabla 54. CRS+HIPEC en Ancianos. Estudios incluidos en López 2016.
- Tabla 55. Resultados análisis coste-efectividad. Bonastre 2008.
- Tabla 56. Coste medio del tratamiento. Tomado de Barrios 2009b.
- Tabla 57. Costes medios del tratamiento con CRS+HIPEC. Baratti 2010.
- Tabla 58. Costes de CRS+HIPEC por paciente y año de vida. Chua 2010.
- Tabla 59. Grupos fundamentales de gasto. Hutman 2012.
- Tabla 60. Resultados del estudio de coste-efectividad de Hutman 2012.