



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 014-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CITOREDUCCIÓN MÁS QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (HIPEC) PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON METÁSTASIS PERITONEAL POR CÁNCER DE COLON

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Julio, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – subgerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillan – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
5. Lucy Jesus Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
6. Niels Víctor Pacheco Barrios – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
7. Diego Eduardo Azañedo Vilchez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Antenor Guillermo Milla Meza, médico especialista en cirugía general del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultor en aspectos clínicos declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad de la citoreducción más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) para el tratamiento de pacientes adultos con metástasis peritoneal por cáncer de colon. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 014-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la citoreducción más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) para el tratamiento de pacientes adultos con metástasis peritoneal por cáncer de colon. De este modo, el Dr. Antenor Guillermo Milla Meza, del departamento de Cirugía General y Oncológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), siguiendo la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2018, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la solicitud de inclusión del dispositivo médico “Kit de Líneas y Reservorio Descartable para Bomba de Hipertermia Intraperitoneal”.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI. Con respecto a la población, debido a la búsqueda sistemática realizada para la reunión, y basándonos en la experiencia clínica del especialista, se acordó enfocar la revisión sistemática de la literatura en la etiología más frecuente de cáncer peritoneal (metástasis peritoneal por cáncer de colon). No se consideró al cáncer de ovario (segunda causa más frecuente de cáncer peritoneal) debido a que es tratada por una especialidad diferente a la de los solicitantes (especialidad de ginecología). Con respecto a la intervención, se concluyó que era necesario realizar en una primera etapa¹ una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) con intervención procedimental. Respecto a los comparadores, se incluyeron los tratamientos brindados por EsSalud hasta la fecha de realización de la evaluación, los cuales incluyen: tratamientos médicos (quimioterapia sistémica), tratamientos quirúrgicos (citoreducción solamente), o la combinación de ambos. Finalmente, después de consenso general, se acordó como pregunta PICO, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con metástasis peritoneal por cáncer de colon
I	Citoreducción (CRS) más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

¹ De concluirse en esta primera fase que, el procedimiento (citoreducción más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica), independientemente del dispositivo empleado, presenta un mejor perfil de eficacia y seguridad que la citoreducción sola o la citoreducción más quimioterapia sistémica o la quimioterapia sistémica, se llevará a cabo una segunda fase de la evaluación, con el fin de determinar cuál es el dispositivo más eficaz y seguro en el escenario clínico de interés

C	CRS solo, CRS más quimioterapia sistémica, quimioterapia sistémica*
O	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos

P=población, I=intervención, C=comparador, O= “outcome” o desenlaces.

* De acuerdo a los agentes farmacológicos disponibles en el petitorio de EsSalud.

II. ASPECTOS GENERALES

La metástasis peritoneal es una afectación secundaria del peritoneo por un cáncer de etapa avanzada en algún órgano del abdomen o pelvis. Entre las posibles etiologías que pueden dar origen a una metástasis peritoneal, las más comunes son el cáncer colorrectal y el cáncer de ovario. De acuerdo al Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) del 2018, el cáncer colorrectal es la tercera causa de muerte y el cuarto más comúnmente diagnosticado a nivel mundial (Bray 2018). Además, también es uno de los cánceres en incremento de incidencia en países en desarrollo, debido a la globalización (Rawla 2019). El 25 % de los pacientes con enfermedad en estadio III o IV presentan afectación peritoneal², y en algunos casos dicha afectación puede ser sincrónica con el tumor primario (5 % de los pacientes recién diagnosticados), es decir, aparecer en estadios I o II del cáncer de colon. Además, un tumor primario también puede afectar esta zona, principalmente derivado de cáncer apendicular, gástrico, de colon, de ovario, sarcoma o mesotelioma (Brücher 2012).

La metástasis peritoneal, debido a sus diferentes etiologías, ha sido considerada de mal pronóstico debido a la obstrucción intestinal que puede llegar a provocar, en quienes la padecen, llegando, en los peores escenarios, a tener una sobrevida de un año (Brücher 2012). Debido a esto, la industria biomédica, clínicos e investigadores, han venido desarrollando nuevas opciones terapéuticas que buscan mejorar la sobrevida en pacientes con metástasis peritoneal (Sugarbaker 1995).

El tratamiento de la metástasis peritoneal puede dividirse en dos: un enfoque sistémico no invasivo (basado en agentes citotóxicos o inmunoterapia) y un enfoque regional quirúrgico o médico (resección, ablación o radioterapia/quimioterapia regional). Respecto al enfoque conservador, el tratamiento con quimioterapia sistémica en base a 5 fluoracilo, Oxaliplatino o Irinotecan, ha mostrado beneficios en la sobrevida global, pero, en menor grado, al compararse con la combinación de los enfoques sistémicos y regionales (Franko 2018). A pesar de esto, la quimioterapia sistémica tiene menos

² El estadio III de cáncer colorrectal se define como el cáncer con diseminación a órganos cercanos del colon y el recto (como el peritoneo). El estadio IV se define cuando la diseminación también puede alcanzar a órganos más lejanos como el hígado.

requisitos al momento de considerar su elegibilidad, por lo cual puede mantenerse como una opción en pacientes en quienes no se puede determinar la reseccabilidad de las metástasis peritoneales (Franko 2018). Entre los procedimientos de enfoque regional más usados, está la cirugía de citoreducción (CRS), la cual puede acompañarse de la quimioterapia (regional) intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) (Bakrin N 2014). El uso de CRS en esta patología busca reseccar todas las lesiones macroscópicas sobre el órgano afectado, sin embargo, es inevitable la no resección de lesiones microscópicas, las cuales son difíciles de remover debido a su tamaño. Debido a esto, el uso de HIPEC tiene como objetivo erradicar las lesiones microscópicas residuales con el uso de quimioterapia temperada que es colocada en el espacio intraperitoneal por 60 a 90 minutos; sin embargo, no está claro el efecto real del HIPEC en las lesiones microscópicas ni la importancia de estas en la recurrencia y sobrevida de la enfermedad (Lim 2022). Otros beneficios posibles del HIPEC se basan en el hecho de que la combinación de la hipertermia y la quimioterapia tienen un efecto sinérgico que aumenta la citotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos (Gill 2011).

La eficacia del CRS/HIPEC frente al CRS solamente o quimioterapia sistémica ha sido estudiada en diferentes investigaciones, con el objetivo de demostrar el aumento de la sobrevida global en los pacientes tratados con esta técnica (Klaver 2019, Quenet 2021, Arjona-Sánchez 2023, Verwal 2008, Ba 2020). Las poblaciones objetivo han sido compuestas usualmente por pacientes con cáncer gástrico, de colon, ovario o tumores primarios de pseudomixoma apendicular y mesotelioma, con metástasis peritoneal. Si bien estos estudios han servido para estandarizar la técnica del tratamiento, esta evidencia estuvo constituida principalmente de estudios observacionales, o, de bajo poder para demostrar la eficacia y seguridad del mismo (IETSI 2017). En los últimos tres años, ensayos clínicos de fase 3, con mayores tamaños de muestra para evaluar la eficacia del CRS más HIPEC frente a CRS, han sido publicados.

El Departamento de Cirugía General y Oncológica del HNGAI brinda atención médica quirúrgica a pacientes con metástasis o carcinomatosis peritoneal. Según la documentación brindada por el departamento, existe una lista de espera de pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colónico. Actualmente, el servicio ofrece cirugía paliativa (e.g. CRS) y/o quimioterapia sistémica en estos casos. Sin embargo, consideran necesario implementar nuevos procedimientos para mejorar la sobrevida de los pacientes; y los especialistas argumentan que, el CRS más HIPEC, al infundir quimioterapia a altas temperaturas en la región peritoneal, podría mejorar las tasas de control local y prevenir recurrencias futuras, lo cual se traduciría en una mejor sobrevida en general. Por este motivo, el departamento solicita la creación del código e incorporación al catálogo de bienes de EsSalud del dispositivo médico “Kit de líneas y reservorio descartable para bomba de hipertermia intraperitoneal” con la finalidad de que puedan aplicar la CRS/HIPEC.

En el Perú, el Kit de Líneas y Reservorio Descartable para Bomba de Hipertermia Intraperitoneal cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) con la denominación de sistema “Performer HT” Descrito en la Tabla 2.

Tabla 2. Información del registro sanitario³

Marca y modelo	Código	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
PERFORMER HT®	DB0962E	ATILIO PALMIERI S.R.L.	RAND S.P.A	ITALIA	24-10-2013 al 24-10-2023

Fuente: DIGEMID

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de la citoreducción más HIPEC para el tratamiento de pacientes adultos con metástasis peritoneal por cáncer de colon.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la eficacia y seguridad de la citoreducción más HIPEC para el tratamiento de pacientes adultos con metástasis peritoneal por cáncer de colon. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos de Medline, Embase, y Web of Science⁴. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en la lista de referencias bibliográficas de los estudios incluidos. Además, se realizó una búsqueda manual en los repositorios institucionales del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *The Guidelines International Network*, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema único de Saúde (CONITEC)*, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y el buscador de Google (10 primeras páginas), a fin de poder identificar guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías

³ R.D. N° 540-2023/DIGEMID/DDMP/EDM/MINSA

sanitarias (ETS) de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda o que no hayan sido publicadas en las bases de datos consideradas.

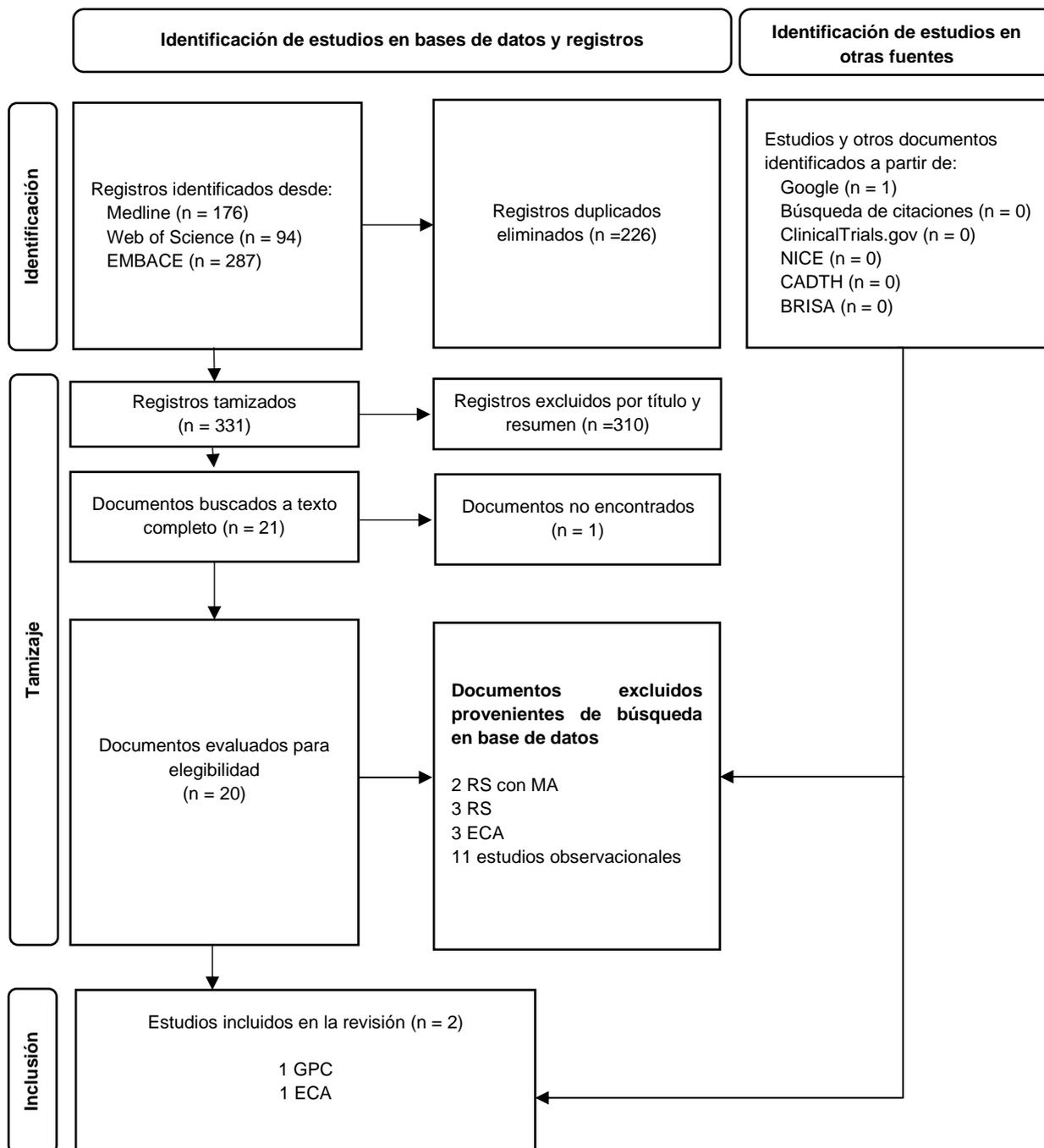
Además, se consultaron páginas web de sociedades especializadas en cirugía oncológica, como: *American Society of Clinical Oncology*. Por último, se realizó una búsqueda de estudios clínicos en ejecución o aún no terminados en las plataformas *ClinicalTrials.gov* e *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP).

La selección de la evidencia se realizó de acuerdo con el nivel metodológico, de tal manera que los estudios de mayor nivel sean incluidos (ETS, GPC, RS de ECA con o sin metaanálisis y ECA). No se fijaron restricciones de tiempo, idioma, ni localización geográfica en la búsqueda realizada en las bases de datos consultadas. Se han excluido revisiones narrativas de la literatura, ensayos clínicos no aleatorizados (EC-NR), estudios observacionales, reportes o series de casos, cartas al editor, opiniones de expertos, editoriales, resúmenes presentados en congresos, protocolos de estudio e informes técnicos de casas comerciales.

La selección de los estudios se realizó en 3 fases. Primero se exportaron todas las referencias obtenidas como producto de las búsquedas a Endnote X20, para excluir los duplicados. En la segunda fase, se usó el aplicativo web Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016), donde dos evaluadores del equipo técnico revisaron los títulos y resúmenes de manera ciega e independiente. Cuando hubo conflictos de selección, estos se resolvieron por consenso. En la tercera fase, un solo evaluador aplicó los criterios de elegibilidad delineados en la pregunta PICO empleando el texto completo de los estudios preseleccionados. Los términos de búsqueda utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en el material suplementario y en la figura 1.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de la evidencia⁵



ETS: Evaluación de tecnologías sanitarias; GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta 13 de octubre del 2023, se identificaron una GPC (ASCO Guideline 2022) y un ECA (Quenet 2021).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Las GPC de ASCO (ASCO Guideline 2022) presenta recomendaciones para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Esta guía de práctica clínica siguió un procedimiento de búsqueda sistemática de la evidencia publicada hasta el 20 de junio del 2022, en conjunto con una discusión realizada por un panel multidisciplinario de expertos. En la pregunta clínica 5, responden a: “En pacientes con metástasis peritoneales colorrectales, ¿los desenlaces mejoran con el uso de CRS con o sin HIPEC más quimioterapia comparado con solo quimioterapia?”. Respecto a la comparación entre la CRS con HIPEC versus la CRS sin HIPEC, dan la siguiente recomendación: 1) “La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica basada en oxaliplatino no se recomienda como complemento de la CRS para el tratamiento de pacientes con metástasis peritoneales colorrectales (Tipo: Basado en evidencia, los daños superan los beneficios; Calidad de la evidencia: Moderada; Fuerza de la recomendación: Fuerte)”. Estas conclusiones fueron basadas en los resultados del ECA PRODIGE-7, el cual reclutó un total de 265 participantes de 17 centros en Francia y comparó el uso de CRS solo vs CRS más HIPEC. No se observó diferencia en la sobrevida global (HR: 1.00; IC 95 %: 0.63 – 1.58), ni en la sobrevida libre de recaídas (HR: 0.91; IC 95 %: 0.71 – 1.15). Este ensayo clínico ha sido incluido para evaluación individual en la presente ETS, y es discutido posteriormente. En consecuencia, la evidencia no mostró beneficio a favor de la adición de HIPEC a la terapia CRS, por lo cual la guía no recomienda su uso. Con referencia a la metodología, esta GPC realizó una búsqueda sistemática de la evidencia, detalló claramente los criterios de selección, la fuerza y limitaciones del cuerpo de evidencia, la relación entre la recomendación y la evidencia de base, se consideraron los beneficios, efectos colaterales y los riesgos en la formulación de las recomendaciones y describe que se realizará una actualización cuando se disponga de los resultados de los ECA que están actualmente en ejecución.

Con respecto al ECA PRODIGE-7 (NCT00769405), elaborado por Quenet et al., 2021, fue un ECA, multicéntrico, sin cegamiento en pacientes con metástasis peritoneales de cáncer colorrectal, realizado en 17 centros de Francia. Este estudio tuvo como finalidad comparar la eficacia y seguridad de CRS más HIPEC vs CRS solo. Se incluyeron un total de 265 participantes entre 18 a 70 años, con cáncer colorrectal confirmado, metástasis peritoneales y con adecuada función hematológica, hepática y renal (133 en CRS más HIPEC y 132 en CRS solo). Los resultados reportados no mostraron diferencias en la sobrevida global entre el uso de CRS solo vs utilizar CRS más HIPEC. Así, tras una mediana de seguimiento de 63.8 meses, la mediana de sobrevida global fue de 41.7 meses para el grupo CRS más HIPEC y de 41.2 meses para el grupo de CRS solo; (HR: 1.00; IC 95 %: 0.63-1.58). No se evaluó el desenlace sobrevida libre de

enfermedad. En relación a la seguridad, los pacientes que recibieron CRS más HIPEC reportaron más eventos adversos de grado 3 o mayor entre los 31 y 60 días luego del tratamiento comparado con aquellos que recibieron CRS solo (26 % [34/131] vs 15 % [20/130]; $p = 0.035$). No se reportó la proporción de eventos adversos serios en la publicación, ni en ClinicalTrial.gov.

El principal aspecto metodológico que disminuye la confiabilidad de los hallazgos encontrados por este ensayo clínico es la falta de cegamiento, el cual puede aumentar el riesgo de sesgo de selección, de realización y riesgo de sesgo en la medición de los desenlaces. Asimismo, su diseño de etiqueta abierta puede introducir riesgo de sesgo en la decisión de los participantes hacia recibir o no el tratamiento asignado lo cual puede estar relacionado con que 12 % (16/132) de los participantes del grupo control (CRS solo) pasaron a recibir CRS más HIPEC. Finalmente, los criterios de inclusión fueron bastante específicos (rangos de valores específicos en el conteo de neutrófilos, conteo de plaquetas, función hepática y función renal; valores demasiado restrictivos con respecto al perfil usual de pacientes con metástasis peritoneal de cáncer colorrectal, tanto para el contexto peruano, como el contexto EsSalud), lo cual disminuye la validez externa del estudio.

En conclusión, se tomaron en cuenta los siguientes argumentos para decidir sobre la inclusión de la tecnología sanitaria solicitada en el petitorio de EsSalud: i) Actualmente, en EsSalud, los pacientes con metástasis peritoneal por cáncer de colon (población objetivo) tienen acceso a opciones terapéuticas como: la CRS, la quimioterapia sistémica y la combinación de ambas; ii) La GPC identificada recomienda no usar la HIPEC como complemento de la CRS para el tratamiento de pacientes con metástasis peritoneales colorrectales. Según la GPC, la evidencia encontrada no muestra un beneficio adicional en la sobrevida global al añadir HIPEC; iv) El ECA incluido (Quenet et al., 2021) no reporta diferencias en la sobrevida global, ni en la sobrevida libre de enfermedad entre el uso de CRS y CRS más HIPEC; pero sí muestra mayor incidencia de eventos adversos de grado 3 o mayor con el uso de CRS más HIPEC; v) actualmente, la población objetivo cuenta con tres alternativas terapéuticas: CRS solo, CRS más quimioterapia sistémica o quimioterapia sistémica; y la evidencia mostró que la tecnología evaluada (CRS más HIPEC) no es mejor que una de las alternativas disponibles; por lo cual no se tiene el sustento técnico necesario para justificar su uso. Esto es de especial relevancia para la sostenibilidad del sistema sanitario, el cual cuenta con recursos finitos, porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes con metástasis peritoneal por cáncer de colon se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente; lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.

VI. CONCLUSIONES

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de citoreducción (CRS) más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en pacientes adultos con metástasis peritoneal por cáncer de colon.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arjona-Sánchez, Alvaro, Esther Espinosa-Redondo, Alberto Gutiérrez-Calvo, Juan J. Segura-Sampedro, Estibalitz Pérez-Viejo, Vanessa Concepción-Martín, Susana Sánchez-García, et al. 2023. "Efficacy and Safety of Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Locally Advanced Colon Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial." *JAMA Surgery* 158 (7): 683–91.
- Ba, Mingchen, Cheng Chen, Hui Long, Yuanfeng Gong, Yinbin Wu, Kunpeng Lin, Yinuo Tu, Bohuo Zhang, and Wanbo Wu. 2020. "Cytoreductive Surgery and HIPEC for Malignant Ascites from Colorectal Cancer - a Randomized Study." *Medicine* 99 (33): e21546.
- Bakrin N, Classe JM, Pomel C, Gouy S, Chene G, Glehen O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *J Visc Surg.* 2014; 152(5):347-53
- Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. 2018. "Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68 (6): 394–424.
- Brücher BLD, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, et. al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC – overview and basics. *Cancer invest.* 2012;30(3):209-24
- Franko, Jan. 2018. "Therapeutic Efficacy of Systemic Therapy for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Surgeon's Perspective." *Pleura and Peritoneum* 3 (1): 20180102.
- Gill RS, Al-adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et. al Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity
- Klaver, Charlotte E. L., Daniel D. Wisselink, Cornelis J. A. Punt, Petur Snaebjornsson, Johannes Crezee, Arend G. J. Aalbers, Alexandra Brandt, et al. 2019. "Adjuvant Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Colon Cancer (COLOPEC): A Multicentre, Open-Label, Randomised Trial." *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 4 (10): 761–70.
- Lim, Pei-Qi, I-Hung Han, Kok-Min Seow, and Kuo-Hu Chen. 2022. "Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): An Overview of the Molecular and Cellular Mechanisms of Actions and Effects on Epithelial Ovarian Cancers." *International Journal of Molecular Sciences* 23 (17). <https://doi.org/10.3390/ijms231710078>.
- Mittal, Rohin, Anuradha Chandramohan, and Brendan Moran. 2017. "Pseudomyxoma Peritonei: Natural History and Treatment." *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 33 (5): 511–19.

- Morris, Van K., Erin B. Kennedy, Nancy N. Baxter, Al B. Benson 3rd, Andrea Cercek, May Cho, Kristen K. Ciombor, et al. 2023. "Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 41 (3): 678–700.
- Parikh, Manasi S., Paul Johnson, Jonathan Paul Romanes, Harvey E. Freitag, Mary E. Spring, Norbert Garcia-Henriquez, and John R. T. Monson. 2022. "Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases: A Systematic Review." *Diseases of the Colon and Rectum* 65 (1): 16–26.
- Quénet, François, Dominique Elias, Lise Roca, Diane Goéré, Laurent Ghouti, Marc Pocard, Olivier Facy, et al. 2021. "Cytoreductive Surgery plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy versus Cytoreductive Surgery Alone for Colorectal Peritoneal Metastases (PRODIGE 7): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 22 (2): 256–66.
- Rawla, Prashanth, Tagore Sunkara, and Adam Barsouk. 2019. "Epidemiology of Colorectal Cancer: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors." *Przegląd Gastroenterologiczny* 14 (2): 89–103.
- Surgerybaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221(1):29-42
- Smeenk, R. M., M. L. F. van Velthuysen, V. J. Verwaal, and F. A. N. Zoetmulder. 2008. "Appendiceal Neoplasms and Pseudomyxoma Peritonei: A Population Based Study." *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 34 (2): 196–201.
- Verwaal, Vic J., Sjoerd Bruin, Henk Boot, Gooike van Slooten, and Harm van Tinteren. 2008. "8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer." *Annals of Surgical Oncology* 15 (9): 2426–32.
- Zhao, Peng-Yue, Shi-Dong Hu, Yu-Xuan Li, Ren-Qi Yao, Chao Ren, Chang-Zheng He, Song-Yan Li, et al. 2020. "Clinical Efficacy and Safety of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients at High Risk of Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in Surgery* 7 (November): 590452.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Database		Resultado
Pubmed /Medline	<p>#1 (safety[Mesh] OR "Treatment outcome"[Mesh] OR Efficacy[tw]) AND ("Hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy"[tw] OR HIPEC[tw]) AND ("peritoneal carcinomatosis"[tw] OR "colon neoplasms"[tw] OR "pseudomixoma peritoneal"[tw] OR "neoplasms"[Mesh])</p> <p>#2 Filtro para guías clínicas, revisiones sistemáticas y Ensayos clínicos</p> <p>Systematic Review[sb] OR "Systematic Review"[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR "Meta-Analys*"[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR "Guide Line*"[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR clinical trial [pt] OR Random*[ti] OR "Controlled Trial*"[tiab] OR "Control Trial*"[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR "Technology Assessment"[tiab] OR "Technology Appraisal"[tiab] OR HTA[tiab]</p> <p>#1 AND #2</p>	176
Embase	<p>#1 (safety/exp OR 'Treatment outcome'/exp OR Efficacy) AND ('Hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy' OR HIPEC) AND ('peritoneal carcinomatosis' OR 'colon neoplasms' OR 'pseudomixoma peritoneal' OR neoplasms/exp)</p> <p>#2</p> <p>'Systematic Review' OR 'Systematic Review':ti,ab OR term:it OR Meta-Analys*:ti,ab OR 'Cochrane Database Syst Rev':jt OR Metaanalysis:ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR term:it OR term:it OR Guideline*:ti OR 'Guide Line*':ti,ab OR Consensus:ti,ab OR Recommendation*:ti OR term:it OR term:it OR Random*:ti OR 'Controlled Trial*':ti,ab OR 'Control Trial*':ti,ab OR 'Technology Assessment, Biomedical'/exp OR 'Technology Assessment':ti,ab OR 'Technology Appraisal':ti,ab OR HTA:ti,ab</p> <p>#1 AND #2</p>	287
Web of Science	<p>#1 (ALL=safety OR ALL="Treatment outcome" OR ALL=Efficacy) AND (ALL="Hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy" OR ALL=HIPEC) AND (ALL="peritoneal carcinomatosis" OR ALL="colon neoplasms" OR ALL="pseudomixoma peritoneal" OR ALL=neoplasms)</p> <p>#2</p>	94

	<p>ALL="Systematic Review" OR (TI="Systematic Review" OR AB="Systematic Review") OR ALL=Meta-Analysis OR (TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys*) OR SO="Cochrane Database Syst Rev" OR (TI=Metaanalysis OR AB=Metaanalysis) OR (TI=Metanalysis OR AB=Metanalysis) OR ALL=Guideline OR ALL="Practice Guideline" OR TI=Guideline* OR (TI="Guide Line*" OR AB="Guide Line*") OR (TI=Consensus OR AB=Consensus) OR TI=Recommendation* OR ALL="Randomized Controlled Trial" OR ALL="clinical trial" OR TI=Random* OR (TI="Controlled Trial*" OR AB="Controlled Trial*") OR (TI="Control Trial*" OR AB="Control Trial*") OR ALL="Technology Assessment, Biomedical" OR (TI="Technology Assessment" OR AB="Technology Assessment") OR (TI="Technology Appraisal" OR AB="Technology Appraisal") OR (TI=HTA OR AB=HTA)</p> <p>#1 AND #2</p>	
--	---	--