



PERÚ Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN –
IETSI
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y EQUIPOS BIOMÉDICOS

INFORME N°144 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL KIT
PARA BOMBA DE HIPERTERMIA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

Lima, Noviembre 2017

EQUIPO REDACTOR:

1. Dr. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Lic. Gloria Elizabeth Gutierrez Núñez - Sub Gerente de Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Dr. Rubén Eliseo Valle Rivadeneyra – Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al dispositivo médico evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud



CONTENIDO

1. Resumen.....	4
2. Antecedentes.....	5
3. Metodología.....	6
4. Resultados.....	9
5. Discusión.....	13
7. Conclusiones.....	15
8. Anexo.....	16
9. Bibliografía.....	18



I. RESUMEN

- La carcinomatosis peritoneal es la afectación secundaria del peritoneo por un cáncer en fase terminal que comprometió inicialmente a un órgano del abdomen o de la pelvis (Ejm: cáncer gástrico, de colon, ovario, etc).
- Hasta finales de los noventa, la carcinomatosis peritoneal fue considerada una enfermedad de mal pronóstico que producía la muerte del paciente en menos de un año de haberse hecho el diagnóstico.
- En años recientes, la cirugía de citoreducción (CRS) seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) ha sido propuesta como un procedimiento médico capaz de aumentar la supervivencia de los pacientes con carcinomatosis peritoneal.
- Actualmente, el Departamento de Cirugía General del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irygoyen solicita la creación del código e incorporación al catálogo de bienes de EsSalud el "dispositivo médico kit para bomba de hipertermia" con la finalidad de que puedan realizar la CRS/ HIPEC.
- La presente revisión tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de la CRS/HIPEC como tratamiento de la carcinomatosis peritoneal.
- Los resultados de la búsqueda bibliográfica muestran que el estudio de la seguridad y eficacia de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal se basa fundamentalmente en estudios observacionales. Los ensayos clínicos realizados en este campo son escasos.
- Solo se identificaron ensayos clínicos en la carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico y de colon. Los resultados de estos estudios tienen las limitantes que sus estimados estadísticos son poco robustos y sus intervalos de confianza son amplios lo cual limita poder establecer un beneficio real de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por estas patologías. Los resultados de los ensayos clínicos que se encuentran actualmente en curso aportarán información para poder determinar la eficacia de la CRS/ HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por estas neoplasias.
- En la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario, pseudomixoma peritoneal y mesotelioma peritoneal, no se han conducido ensayos clínicos hasta la fecha que permitan establecer la real la eficacia de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por estas neoplasias. En el caso de la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario se espera la publicación de un ensayo clínico finalizado en el año 2014. Por otro lado, en el caso del pseudomixoma peritoneal y ene le mesotelioma peritoneal no se ha encontrado registros de ensayos clínicos en proyecto o ejecución.
- En la actualidad no hay evidencia científica suficiente que permita establecer el mayor beneficio de la CRS/HIPEC en comparación al tratamiento convencional (cirugía paliativa y/o quimioterapia sistémica) en la carcinomatosis peritoneal producida por diferentes neoplasias primarias.



II. ANTECEDENTES

Se denomina carcinomatosis peritoneal a la afectación secundaria del peritoneo por un cáncer en etapa avanzada que comprometió inicialmente a un órgano del abdomen o la pelvis. El tumor primario puede incluir un cáncer apendicular, gástrico, de colon, de ovario, sarcoma o mesotelioma (1). Hasta finales del siglo pasado, se consideraba que esta enfermedad tenía un mal pronóstico por la alta mortalidad que registraba. Por ejemplo, se consideraba que los pacientes típicamente progresaban a la muerte debido a una obstrucción intestinal en menos de un año desde que se hacía el diagnóstico (1). Por ese motivo, en las últimas tres décadas se han evaluado distintos procedimientos con el objetivo de mejorar la supervivencia en pacientes con carcinomatosis peritoneal (2).

Uno de estos procedimientos, cuyo estudio se inició hace aproximadamente 20 años, fue la aplicación de la cirugía citoreductora (CRS) seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en los casos de carcinomatosis peritoneal (3). El uso de la CRS en esta patología tiene como objetivo reseca todas las lesiones macroscópicas sobre del órgano afectado, pero inevitablemente deja lesiones de tamaño microscópico que son difíciles de remover. Por su parte, el uso de la HIPEC tiene como objetivo erradicar las lesiones microscópicas residuales con el uso de quimioterapia temperada que es colocada en el espacio intraperitoneal por un lapso de 60 a 90 minutos. Se ha propuesto que la combinación de hipertermia y quimioterapia tiene un efecto sinérgico, y por lo tanto aumenta la citotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos (4).

Diferentes estudios se han conducido con el objetivo de evaluar la eficacia de la CRS/HIPEC en el aumento de la supervivencia de los pacientes con carcinomatosis peritoneal. Estos estudios han evaluados los casos de carcinomatosis peritoneal producidas por neoplasias primarias de cáncer de gástrico, de colon, de ovario, el pseudomixoma apendicular y el mesotelioma (1). En base a estos resultados, la CRS/HIPEC ha tenido una serie de cambios como son la estandarización de la técnica, el desarrollo de un lenguaje común para describir la carga tumoral y establecimientos de criterios para la selección de pacientes (4). Asimismo, también se ha observado que la correcta selección de los pacientes y la ejecución del procedimiento en instituciones especializadas permite obtener los mejores resultados (1,5,6).

El Departamento de Cirugía General del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irygoyen brinda atención médica quirúrgica a pacientes que presentan carcinomatosis peritoneal. Según lo referido por el departamento, actualmente existe un aumento del número de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal, ginecológico y peritoneal a nivel nacional. El servicio actualmente ofrece la cirugía paliativa y/o quimioterapia sistémica en estos casos. Sin embargo, consideran la necesidad de implementar nuevos procedimientos o alternativas terapéuticas para brindar un adecuado tratamiento a los pacientes. Por ese motivo, el departamento solicita la creación del código e incorporación al catálogo de bienes de EsSalud el dispositivo médico kit para bomba de hipertermia con fines de que puedan aplicar la CRS/ HIPEC.

La presente revisión tiene como objetivo recolectar información sobre la eficacia y seguridad del procedimiento CRS/HIPEC (dentro del cual se utiliza el kit para bomba de hipertermia) para tratar los casos de carcinomatosis peritoneal.



III. METODOLOGIA

3.1 Estrategia de búsqueda

La solicitud de evaluación en el presente trabajo es la siguiente: "Evaluar la seguridad y eficacia del kit de bomba de hipertermia utilizado en la carcinomatosis peritoneal en comparación a la cirugía paliativa y/o quimioterapia". Es decir, se quiere conocer si el kit de hipertermia utilizado en las cirugías para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal (CRS/HIPEC) derivado de diferentes tipos de neoplasias resulta útil en los parámetros de seguridad y eficacia. Las neoplasias que pueden producir carcinomatosis peritoneal son: el cáncer gástrico, cáncer de colon, el cáncer de ovario, el pseudomixoma peritoneal y el mesotelioma. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en Pubmed, Tripdatabase y SciELO. Posteriormente y con fines de identificar ensayos clínicos no publicados o en proceso de conducción realizamos una búsqueda en www.clinicaltrials.gov. Finalmente, se hizo una búsqueda de información en grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de prácticas clínicas tales como The Cochrane Library, Scottish Intercollegiate Guidelines Network y The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

3.2 Elaboración de la pregunta PICO

Para la elaboración de la pregunta PICO se tuvo en cuenta a la población afectada de carcinomatosis peritoneal, la nueva alternativa terapéutica que se quiere implementar, la actual terapéutica usada y la forma de medición del resultado final tras la aplicación de uno u otro procedimiento (supervivencia global). Se condujo una búsqueda bibliográfica individual para cada uno del tipo de canceres primarios que pueden ocasionar carcinomatosis peritoneal. Dado que los procedimientos actualmente usados en cada uno de los tipos de neoplasias pueden ser diferente, la pregunta pico pudo variar en cada uno de ellos particularmente en grupo "comparación". A continuación, se presenta el esquema general de la pregunta PICO que se siguió en el presente informe.

Población: Pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de ovario, pseudomixoma peritoneal y mesotelioma.

Intervención: Citorreducción (CRS)+Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC)

Comparación: Cirugía paliativa con o sin terapia sistémica.

Desenlace: Supervivencia global.

3.3 Selección de los términos de búsqueda

3.3.1 Extracción de palabras claves del enunciado de solicitud de evaluación:

Extracción de palabras claves de la solicitud de búsqueda: "Seguridad", "Eficacia", "bomba de hipertermia", y "carcinomatosis peritoneal".

3.3.2 Verificación que los términos extraídos son usados regularmente en el lenguaje científico.

Este paso se llevó a cabo mediante dos procedimientos. Primero, cada uno de los términos extraídos en el paso anterior fue introducido en el MeSH de PubMed y

en el DeCS de la Biblioteca virtual de Salud con el objetivo de conocer si estos términos eran usados comúnmente en el lenguaje científico. Luego, los términos propuestos por estas librerías fueron extraídos para la construcción de estrategias de búsqueda.

- Seguridad: Safety (MeSH) y Seguridad (DeCS)
- Eficacia: Treatment outcome (MeSH) y Eficacia (DeCS)
- Bomba de hipertermia: No produjeron ningún resultado
- Carcinomatosis peritoneal: No produjeron ningún resultado
- Cáncer gástrico: Stomach Neoplasms (MeSH), neoplasia gástrica (DeCS)
- Cáncer de colon: Colonic Neoplasms (MeSH), neoplasia de colon (DeCS)
- Cáncer de ovario: Ovarian Neoplasms (MeSH), neoplasia ovárica (DeCS).
- Pseudomixoma peritoneal: Pseudomixom Peritonei (MeSH), pseudomixoma peritoneal (DeCS).
- Mesotelioma: Mesothelioma (MeSH), mesotelioma (DeCS).

La búsqueda de términos científicos en las páginas de los descriptores de términos claves tanto en inglés y en español mostró que los términos "bomba de hipertermia" y "carcinomatosis peritoneal" no están reconocidas en ninguno de estos dos diccionarios. En el lenguaje del sistema de salud, estos términos son usados comúnmente dentro de la cirugía oncológica.

3.3.3 Incremento del número de palabras claves.

Las palabras claves que figuran en los diccionarios bibliográficos ayudan a identificar los artículos solicitados. Sin embargo, no son totalmente exhaustivos ya que las búsquedas en bases bibliográficas también liberan los artículos por los términos que aparecen en otros segmentos del manuscrito como el título o el resumen. Por ese motivo se condujo una búsqueda bibliográfica en Pubmed utilizando los términos de la búsqueda que se quiere realizar traducidos en inglés. De esta búsqueda, se encontró que el término "bombas de hipertermia" (usado en el campo de la cirugía oncológica), es usado con la siguiente terminología en inglés: "Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" o con sus siglas "HIPEC". Por otro lado, el término "carcinomatosis peritoneal" es usado con la terminología "peritoneal carcinomatosis". Cuando realizamos el mismo procedimiento en bases de datos en español, encontramos que el término "bomba de hipertermia" es usado con la terminología "Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica" y el término "carcinomatosis peritoneal" es usado básicamente con las mismas palabras.

En base a la terminología colectada en este paso y en el anterior se construyeron estrategias de búsqueda con el uso de los conectores booleanos "OR", "AND" y "NOT". Asimismo, se utilizaron los MeSH tags "[MESH]", "[TI]" y "[TW]" para tener una mayor especificidad al momento de buscar artículos sobre el tópico solicitado. La lista general de términos y de estrategias de búsqueda que se utilizaron se encuentra en la sección de anexos. La búsqueda bibliográfica se realizó para cada uno de las neoplasias que puede producir una carcinomatosis peritoneal

3.4 Criterios de Elegibilidad

Se seleccionaron los artículos científicos de tipo ensayos clínicos y revisiones sistemáticas con o sin metanálisis de ensayos clínicos.

3.5 Definiciones

Definición de términos a tener presente en el informe:

- **Citorreducción:** Extracción quirúrgica de la mayor cantidad posible del tumor. La citorreducción puede aumentar la posibilidad de que la quimioterapia y la radioterapia destruyan las células tumorales. Se puede realizar para aliviar los síntomas o ayudar a que el paciente viva más tiempo. También se llama citorreducción tumoral. (National Cancer Institute-NCI Dictionary of Cancer Terms)
- **Quimioterapia sistémica:** Tratamiento con medicamentos contra el cáncer que viajan por la sangre hasta las células de todo el cuerpo. (National Cancer Institute-NCI Dictionary of Cancer Terms)
- **Terapia paliativa:** Tratamiento que se brinda para aliviar los síntomas y disminuir el sufrimiento causado por el cáncer y por otras enfermedades potencialmente mortales. Las terapias paliativas se administran junto con otros tratamientos para el cáncer desde el momento del diagnóstico, durante el tratamiento, la supervivencia, la recaída o el avance de la enfermedad, así como en la etapa final de la vida. (National Cancer Institute-NCI Dictionary of Cancer Terms)



IV. RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica proporcionó un alto número de estudios observacionales y revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Sin embargo, el número de ensayos clínicos encontrados fue escaso. A continuación, se presentan los resultados de la búsqueda bibliográfica de acuerdo al tipo de neoplasia,

Cáncer Gástrico

La búsqueda bibliográfica mostró solo un ensayo clínico que evaluó la eficacia del uso de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico.

Ensayo clínico

Yang y col. (2011) (7) condujeron un ensayo clínico (Fase III) aleatorizado en el cual evaluaron los resultados operatorios de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico. Sesenta y seis pacientes fueron aleatorizados dentro de un grupo que recibió solo la CRS (n=34) y un segundo grupo que recibió CRS/HIPEC (n=34). Las variables principales del estudio fueron la supervivencia global y el perfil de seguridad del procedimiento. Los resultados muestran que la mediana de la edad fue de 50 años, en ambos grupos la mediana del PCI (índice de extensión de la lesión en el peritoneo, a menor puntaje menor extensión) fue de 15 (P=0.489) y en ambos grupos la proporción de pacientes (58.8%) en que se completó la CRS (CC-0/1) fue similar (P=1.000). La mediana de supervivencia fue de 6.5 meses (IC95%: 4.8-8.2) en el grupo que solo recibió CRS y 11 meses (IC95%:10.0-11.9) en el grupo que recibió CRS/HIPEC (p=0.046). La frecuencia de efectos adversos serios fue similar entre el grupo que recibió solo CRS (11.7%) y los que recibieron CRS/HIPEC (14.7%) (p=0.839). Aunque los autores concluyen que para pacientes con carcinomatosis gástrica sincrónica por cáncer gástrico, la CRS/HIPEC (con Mitomicin C 30mg y Cisplatino 120 mg) puede mejorar la supervivencia con una aceptable morbilidad con respecto a la CRS, es necesario notar que esta diferencia es estadísticamente inestable con un valor de 0.046. Es decir, si bien se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en el estudio, el resultado es marginal y cercano al punto de no diferencia (i.e., 0.05), lo que genera dudas acerca de su solidez especialmente por el hecho que el estudio es de pequeño tamaño muestral y no ciego, haciéndolo susceptible a un alto riesgo de sesgo. Así, la débil diferencia encontrada entre los grupos sumado a las limitaciones del propio estudio, impone serias limitaciones para que sus resultados apoyen de manera robusta un beneficio neto que pueda atribuirse al CRS/HIPEC sobre el CRS en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico. Futuros ensayos clínicos de buen diseño metodológico deben realizarse para determinar si existe un beneficio neto de añadir HIPEC al CRS.

Actualmente, en la página clinicaltrials.gov se encuentra registrado un ensayo clínico "A Phase III Study of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Combined With Systemic Chemotherapy and Cytoreductive Surgery (CRS) in the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis From Gastric Cancer" (NCT03179579). Este estudio empezará a reclutar pacientes desde este año (2017) y busca evaluar la mediana de la supervivencia a los tres años en el grupo control e intervención. Asimismo, hay otro ensayo clínico abierto titulado "Cytoreductive Surgery (CRS) With/Without HIPEC in Gastric Cancer With Peritoneal Carcinomatosis (GASTRIPEC)" (NCT02158988). Este estudio tiene como objetivo evaluar la supervivencia global



cada tres meses por un tiempo de 2.5 años en cada uno de los grupos. Se espera que los resultados de este trabajo estén disponibles para setiembre del 2020. Los resultados de estos estudios que están en ejecución brindarán mayor información sobre el rol de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico.

Cáncer de Colon

La revisión bibliográfica mostró dos ensayos clínicos (8,9). El primero evaluó la eficacia de la CRS/HIPEC en casos de carcinomatosis peritoneal por cáncer de colon y el segundo ensayo clínico es el seguimiento de los pacientes del primer estudio pero por un periodo de 6 años adicionales.

Ensayos clínicos

Verwaal y col. (2003) (8) condujeron un ensayo clínico aleatorizado (aleatorización simple, realizado en una sola institución, no se usó técnicas de enmascaramiento) en el cual evaluaron los resultados operatorios de la aplicación de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer colorectal. Ciento cinco pacientes fueron aleatorizados dentro de un grupo que recibió quimioterapia sistémica (con o sin cirugía paliativa) (n=51) y un segundo grupo que recibió CRS/HIPEC (n=54) seguido de la misma terapia sistémica. La variable principal de estudio fue la supervivencia y los análisis fueron conducidos con el principio de intención de tratar. Los resultados muestran que, después de una mediana de seguimiento de 21.6 meses, la mediana de supervivencia fue de 12.6 meses en el grupo que recibió la quimioterapia sistémica y 22.3 meses (en el estudio no proporciona el intervalo) en el grupo que recibió CRS/HIPEC. La CRS/HIPEC redujo significativamente el riesgo de morir (HR: 0.55; IC95%: 0.30-0.95; Test log-rank, p=0.032). El porcentaje de la mortalidad asociado al tratamiento de la CRS/HIPEC fue de 8% (no se indica la mortalidad en el grupo control). La mayoría de las complicaciones estuvieron asociadas a la fuga intestinal. Adicionalmente a este resultado, también se pudo observar que en los casos en que se logró una citoreducción completa, la mediana de la supervivencia fue significativamente mayor en comparación a los pacientes que tuvieron una enfermedad residual extensa o limitada (Test log-rank, p<0.0001). Asimismo, los pacientes que tuvieron afectado menos de 5 de las 7 regiones (mediana mayor de 29 meses) en las que fue dividida la cavidad abdominal tuvieron un mayor tiempo de supervivencia que los pacientes con un compromiso de 6 ó 7 regiones afectadas (mediana de 5.4 meses) (Test log-rank, p<0.0001). Aunque los autores concluyen que la CRS/HIPEC mejora la supervivencia en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorectal en comparación a aquellos que recibieron quimioterapia sistémica (con o sin cirugía paliativa), este estudio tiene limitaciones importantes que afectan la validez e interpretación de los resultados.

Estas limitaciones incluyen que los grupos de estudio no fueron comparables ya que un grupo solo tuvo tratamiento paliativo (no citorreductor) y el otro tuvo tratamiento con citoreducción. Además, el ensayo tuvo un diseño no ciego, haciendo que las observaciones y demás intervenciones puedan haber sido distribuidas de manera desigual entre los grupos de estudio; a esto se añade una aleatorización que sigue un método poco riguroso. Todas estas limitaciones afectan de manera seria la validez interna del estudio, especialmente cuando se obtienen resultados con amplios intervalos de confianza y valor p cercano al punto de no diferencia.

Otro aspecto a tener en cuenta, es que en este ensayo clínico, publicado en el 2003, utiliza como tratamiento citotóxico dos intervenciones (5-FU más leucovorina o

irinotecán monodroga) que ya no son el estándar de tratamiento en la actualidad y por ello ya no son utilizados en EsSalud. Actualmente, se utilizan tratamientos de quimioterapia combinada basada en platino o fluoropirimidina, las cuales se encuentran ampliamente recomendadas en guías de práctica clínica internacionales y que además están disponibles en EsSalud tanto en la primera como segunda línea de tratamiento de cáncer cólon metastásico. Por lo tanto, este estudio no ofrece una oportunidad para establecer un beneficio neto atribuible al HIPEC en un contexto actual.

Verwaal y col. (2008) (9) actualizaron los resultados de su ensayo previamente conducidos en el año 2003. En este estudio los investigadores evaluaron los resultados a largo plazo para un tiempo de seguimiento de 6 años. Para todos los pacientes que aún se encontraban con vida, el seguimiento fue actualizado hasta el año 2007. Se evaluó el tiempo de supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de enfermedad usando el test de Kaplan y Meyer. Al momento de realizar este segundo estudio, la mediana de seguimiento fue casi de 8 años (rango: 72-115 meses). En el grupo que recibió los cuidados estándares que consistió de quimioterapia sistémica (con o sin cirugía paliativa), 4 pacientes estuvieron aún vivos, 2 con la enfermedad y 2 sin la enfermedad. En el grupo que recibió CRS/HIPEC, 5 pacientes estuvieron aún vivos, 2 con la enfermedad y 3 sin la enfermedad. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 7.7 en el grupo que recibió el tratamiento estándar y 12.6 meses en el grupo que recibió CRS/HIPEC (p=0.020) (Estos datos no fueron correlacionados a la calidad de vida de los pacientes durante estos periodos). La mediana de la supervivencia libre de enfermedad fue de 12.6 meses en el grupo que recibió los cuidados estándares y 22.2 meses en el grupo que recibió la CRS/HIPEC (p=0.028) (el estudio no proporciona intervalos ni rangos de la mediana).



Si bien los resultados de ambos ensayos clínicos muestran un beneficio en la supervivencia de los pacientes que reciben la CRS/HIPEC, los estimados estadísticos son poco robustos y los intervalos de confianza son amplios lo que hace que los estimados sean muy inestables. Adicionalmente, se observa que no hay una consistencia entre las variables intermedias y la sobrevida global a largo plazo. Por ejemplo, en el segundo ensayo clínico se observa que la diferencia de la mediana de la supervivencia libre de enfermedad es de casi 10 meses (12.6 meses en el grupo que recibió cuidados estándares y 22.2 meses en el grupo que recibió CRS/HIPEC); sin embargo, al final del estudio se observa que el número de sobrevivientes fue similar, siendo 4 en el grupo que recibió cuidados estándares y 5 en el que recibió cuidados estándares (9). Estas inconsistencias deben ser resueltas en futuros ensayos clínicos de alta calidad metodológica para evaluar el efecto del añadir el HIPEC al CRS en variables clínicas de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global y la calidad de vida.



Actualmente, se acaba de cerrar un ensayo multicéntrico francés que comparó el CRS/HIPEC con el CRS y que tiene como título "Systemic Chemotherapy with or without intraperitoneal Chemotherapy in treating patients undergoing surgery for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer" (NCT00769405). El estudio tuvo como objetivo primario medir la supervivencia global hasta un periodo de tres años y como objetivos secundarios, medir el tiempo de supervivencia libre de recurrencia, la toxicidad y la morbilidad de las complicaciones quirúrgicas tras la aplicación del procedimiento. Se espera que los resultados de este estudio estén disponibles a finales del presente año. Los resultados de este trabajo permitirán establecer

fehacientemente la utilidad de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer de colon.

Cáncer de Ovario

La eficacia de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario no ha sido evaluada en ensayos clínicos. La revisión sistemática conducida por Chua y colaboradores concluyen que es necesario realizar un ensayo clínico que pueda establecer la utilidad de este procedimiento en la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario (10). Adicionalmente, una revisión sobre evaluación de tecnologías sanitarias encuentra que la evidencia científica publicada en esta área es solo de calidad moderada (11). Un estudio de fase 2, aunque muestra resultados favorables, carece de aleatorización y de grupo control, lo cual limita obtener conclusiones válidas (12). En ese sentido, en base a la información publicada no se puede determinar la eficacia de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario.



En la página clinicaltrials.gov se encuentra registrado un ensayo clínico titulado *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). Este es un estudio de fase 3 que tiene como objetivo primario evaluar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad cada 3 meses por un periodo de 30 meses. El estudio, que tiene las características de ser aleatorizado y con un enmascaramiento simple, fue concluido en setiembre del 2014. El estado actual del ensayo clínico figura como desconocido ("Unknown") y los resultados aún no han sido publicados. A la fecha, la ausencia de ensayos clínicos completados no permite establecer la real eficacia de la CRS/HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal derivada del cáncer de ovario

Cáncer Apendicular (Pseudomixoma Peritoneal)



El pseudomixoma peritoneal es una entidad clínica caracterizada por ascitis mucinosa usualmente originada de un tumor apendicular mucinoso perforado (13). En la búsqueda bibliográfica se encontró un reporte de evaluación de tecnologías sanitarias (14) y estudios observacionales (13,15,16). Por otro lado, aunque la CRS/HIPEC ha sido clásicamente la indicación para el pseudomixoma peritoneal, su rol en esta patología no ha sido evaluado en ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, tampoco se ha evaluado el tipo, la dosis, y la duración de la quimioterapia intraperitoneal en el pseudomixoma peritoneal en ensayos clínicos (17). Obtener conclusiones sobre la eficacia de este procedimiento es todavía incierto ya que la información publicada sobre este tema ha sido catalogada como de baja calidad. Actualmente, no se encuentra reportado ningún ensayo clínico en la página clinicaltrials.gov.

Mesotelioma Peritoneal

En la presente revisión no se identificó ningún ensayo clínico. Se encontraron publicados varios estudios observacionales que midieron la supervivencia en pacientes con mesotelioma peritoneal (18-21). Adicionalmente, se encontró una revisión sistemática que evaluó estudios observacionales y no reportó ningún ensayo clínico existente que haya evaluado la aplicación de la CRS/HIPEC en el mesotelioma peritoneal (22).

V. DISCUSION

La presente revisión tuvo como objetivo recopilar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la CRS/HIPEC en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por neoplasias de la cavidad abdominal o pélvica. Después de realizar la revisión bibliográfica se encontró un alto número de estudios observacionales que evaluaron la eficacia del procedimiento para el cáncer gástrico, colorectal y ovárico; para el pseudomixoma peritoneal y mesotelioma el número fue menor. La mayoría de estos trabajos se caracterizaron por presentar una alta heterogeneidad en relación al tipo de pacientes, drogas utilizadas, y formas de aplicación del procedimiento. Por otro lado, el número de ensayos clínicos fueron son escasos y no se realizaron en todas las neoplasias que pueden causar carcinomatosis peritoneal. A continuación, se discute y comenta los principales encuentros de los estudios evaluados por el tipo de neoplasia.



El cáncer gástrico es una de las neoplasias que frecuentemente se asocia a carcinomatosis peritoneal (17). En el ensayo clínico conducido por Yang y colaboradores en el 2011, la supervivencia en el grupo que recibió la CRS/HIPEC fue de 11 meses (IC95%: 10.0-11.9 meses) y en el grupo que solo recibió la CRS la supervivencia fue de 6.5 meses (IC95%: 4.8-8.2 meses) ($p=0.046$) (7). En relación a este encuentro vemos los estimados no son robustos y que el nivel de significancia es marginal, por lo que el procedimiento puede no tener un real impacto en la supervivencia de los pacientes. En ese sentido, no se puede concluir que la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico ofrezca un beneficio a los pacientes. Se espera que los dos ensayos clínicos que se encuentran en curso ofrezcan mayor información sobre el beneficio de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis por cáncer gástrico.



La carcinomatosis peritoneal por cáncer colon se ha asociado a una mediana de supervivencia de 6 meses con la cirugía paliativa y la quimioterapia (23). El resultado del ensayo clínico mostró que los pacientes que recibieron la CRS/HIPEC tuvieron una mediana de supervivencia de 22.3 meses, mientras que la mediana de la supervivencia fue de 12.6 entre quienes recibieron la quimioterapia sistémica ($P=0.032$) (8). Por otro lado, la mediana de la supervivencia libre de enfermedad fue de 12.6 meses en el grupo que recibió la quimioterapia sistémica y 22.2 meses en el grupo que recibió la CRS/HIPEC ($p=0.028$) (9). En relación a estos resultados se observa que los estimados estadísticos son poco robustos y los intervalos de confianza amplios. Asimismo, se observa que no hay una consistencia entre las variables intermedias y la supervivencia global a largo plazo ya que al final del periodo de 6 años, el número de sobrevivientes fue similar en ambos grupos a pesar que en aquellos que recibieron la CRS/HIPEC el tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue mayor. Basados en estos resultados, no se puede determinar que la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer de colon ofrezca un beneficio a los pacientes.

En la revisión bibliográfica no se encontró ensayos clínicos que específicamente evalúen la seguridad y eficacia de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario, pseudomixoma peritoneal y el mesotelioma. En el caso de la

carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario se encuentra registrado en la página clinicaltrials.gov un ensayo clínico que finalizó en el año 2014. Sin embargo, sus resultados no han sido publicados hasta la fecha. Por otro lado, en el caso de la carcinomatosis peritoneal por el pseudomixoma peritoneal y el mesoteloma peritoneal no se encuentran registrados ensayos clínicos en fase de proyecto o en conducción. Una limitante para la conducción de ensayos clínicos en estas dos últimas patologías es lo poco frecuente de su presentación. Dada la ausencia de estudios controlados y aleatorizados es difícil conocer el impacto de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario, pseudomixoma peritoneal y mesoteloma peritoneal.

Algunas consideraciones deben ser tomadas en cuenta. Primero, los ensayos clínicos reportados utilizan como procedimiento comparador a la CRS/HIPEC, la CRS sola (7) y la quimioterapia sistémica (con o sin cirugía paliativa) (8,9). Es decir que estos trabajos comparan la CRS/HIPEC con los procedimientos médicos que actualmente ofrece EsSalud; y cómo se observa en los resultados y en el análisis, la evidencia actual sugiere que la CRS/HIPEC no ofrece un beneficio en el aumento de la supervivencia de los pacientes con carcinomatosis en comparación con los procedimientos brindados actualmente por EsSalud. Segundo, existen aún muchas controversias en relación a la implementación de la técnica de la CRS/HIPEC por las instituciones debido a las altas tasas de complicaciones y la falta de estandarización de las técnicas (17). Tercero, los estudios consistentemente sugieren centralizar la realización del procedimiento en centros especializados debido al bajo número de casos que existe de carcinomatosis peritoneal (24). Finalmente, se considera que es necesario que los cirujanos se especialicen en el manejo de esta técnica y sigan su propia curva de aprendizaje; para que de esta forma reduzcan las tasas de morbilidad y mortalidad de los procedimientos (25).



VI. CONCLUSIONES

- 4.1 El estudio de la eficacia y seguridad de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal se basa fundamentalmente en estudios observacionales, los ensayos clínicos realizados en este campo son escasos.
- 4.2 Solo se identificaron ensayos clínicos en la carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico y de colon. Los resultados de estos estudios tienen las limitantes que sus estimados estadísticos son poco robustos y sus intervalos de confianza son amplios lo cual limita poder establecer un beneficio real de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por estas patologías. Los resultados de los ensayos clínicos que se encuentran actualmente en curso aportarán información para poder determinar la eficacia de la CRS/ HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por estas neoplasias.
- 4.3 En la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario, pseudomixoma peritoneal y mesotelioma peritoneal, no se han conducido ensayos clínicos hasta la fecha que permitan establecer la real la eficacia de la CRS/HIPEC en la carcinomatosis peritoneal por estas neoplasias. En el caso de la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario se espera la publicación de un ensayo clínico finalizado en el año 2014. Por otro lado, en el caso del pseudomixoma peritoneal y ene le mesotelioma peritoneal no se ha encontrado registros de ensayos clínicos en proyecto o ejecución.
- 4.4 En la actualidad no hay evidencia científica suficiente que permita establecer el mayor beneficio de la CRS/HIPEC en comparación al tratamiento convencional (cirugía paliativa y/o quimioterapia sistémica) en la carcinomatosis peritoneal producida por diferentes neoplasias primarias.



VII. ANEXOS

7.1 Lista de términos de búsqueda (en Pubmed)

Safety (MeSH), "treatment outcome" (MeSH), efficacy, "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy", HIPEC, "peritoneal carcinomatosis", Neoplasms (MeSH), gastric cancer, colorectal cancer, ovarian cancer, pseudomixoma peritoneal, peritoneal mesothelioma.

7.2 Estrategias de búsqueda

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW])

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TI] OR HIPEC [TI]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TI])

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW] OR neoplasms [Mesh])

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TI] OR HIPEC [TI]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TI] OR neoplasms [Mesh])

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND Review [TP]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW] OR neoplasms [Mesh]) AND Review [TP]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TI] OR HIPEC [TI]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TI] OR neoplasms [Mesh]) AND Review [TP]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND 2012:2017 [DP]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW] OR neoplasms [Mesh]) AND 2012:2017 [DP]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND gastric neoplasms [MeSH]



(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND colon neoplasms [MeSH]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND ovarian neoplasms [MeSH]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND pseudomixoma peritoneal [MeSH]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND mesothelioma [MeSH]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND gastric neoplasms [MeSH] AND Randomized Controlled Trial [ptyp]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND colon neoplasms [MeSH] AND Randomized Controlled Trial [ptyp]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND ovarian neoplasms [MeSH] AND Randomized Controlled Trial [ptyp]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND pseudomixoma peritoneal [TW] AND Randomized Controlled Trial [ptyp]

(Safety [MeSH] OR "treatment outcome" [MeSH] OR Efficacy [TW]) AND ("hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [TW] OR HIPEC [TW]) AND ("peritoneal carcinomatosis" [TW]) AND mesothelioma [MeSH] AND Randomized Controlled Trial [ptyp]

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221(1):29–42.
3. Bakrin N, Classe JM, Pomel C, Gouy S, Chene G, Glehen O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *J Visc Surg.* 2014 ;151(5):347–53.
4. 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. *J Surg Oncol.* 2011;104 (6):692–8.
5. Arjona-Sanchez A, Rufián-Peña S. Progress in the management of primary and recurrent ovarian carcinomatosis with peritonectomy procedure and HIPEC in a high volume centre. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2017;33(5):554–61.
6. Spiliotis JD. Peritoneal carcinomatosis cytoreductive surgery and HIPEC: a ray of hope for cure. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(102–103):1173–7.
7. Yang X-J, Huang C-Q, Suo T, Mei L-J, Yang G-L, Cheng F-L, 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(6):1575–81.
8. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(20):3737–43.
9. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 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(9):2426–32.
10. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(12):1637–45.
11. Ubago-Perez R, Matas-Hoces A, Beltrán-Calvo C, Romero-Tabares A. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Efficacy and safety in the treatment of ovarian cancer

peritoneal carcinomatosis. Univeristy of York. Centre for Reviews and Disemination; 2014.

12. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, 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(2):315–25.
13. 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(3):293–9.
14. Brorson F, Breimer M, Carlsson G, Daxberg E-L, Hjalmarsson Y. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. Univeristy of York. Centre for Reviews and Disemination; 2013.
15. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 10;30(20):2449–56.
16. Elias D, Honoré C, Ciuchendea R, Billard V, Raynard B, Lo Dico R, et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg*. 2008;95(9): 1164–71.
17. Ahmed S, Stewart JH, Shen P, Votanopoulos KI, Levine EA. Outcomes with cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastasis. *J Surg Oncol*. 2014; 110(5):575–84.
18. Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, Haveric N, Chang D, Sugarbaker PH. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):41–9.
19. Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN, et al. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(3):405–12.
20. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Deraco M. Cytoreductive surgery with selective versus complete parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1416–24.
21. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Bertulli R, Hutanu I, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013;49(15):3140–8.

22. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1686–93.
23. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88(2):358–63.
24. Turaga K, Levine E, Barone R, Sticca R, Petrelli N, Lambert L, 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(5): 1501–5.
25. Yan TD, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V, 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(8):2270–80.

