

Cirugía Citorreductora (CRS) y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) en el Tratamiento de Pacientes en Edad Pediátrica con Carcinomatosis Peritoneal

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Cirugía Citorreductora (CRS) y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) en el Tratamiento de Pacientes en Edad Pediátrica con Carcinomatosis Peritoneal

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2025

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotecak del Gobierno Vasco

<https://www.katalogoak.euskadi.eus/katalogobateratua>

Edición: abril 2025

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Edita: Ministerio de Sanidad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: EPS - Eusko Printing Service, S.L.
Herminio Madinabeitia, 18 - 01006 Vitoria-Gasteiz

NIPO: 133-25-078-4 (Ministerio de Sanidad)

Cirugía citorreductora (CRS) y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en el tratamiento de pacientes en edad pediátrica con carcinomatosis peritoneal. Domínguez García J, et al. Vitoria-Gasteiz. Ministerio de Sanidad/Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia, Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2025.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-25-078-4 (Ministerio de Sanidad)

Este documento ha sido realizado por OSTEBA en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad 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 SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022.

Para citar este informe:

Domínguez-García J, Galnares-Cordero L, Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibargoyen-Roteta N, Jausoro-Zubiaga A, López-Almaraz R. Cirugía citorreductora (CRS) y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en el tratamiento de pacientes en edad pediátrica con carcinomatosis peritoneal. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2025. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.

Índice de autores/as

Domínguez-García, Josune. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Bilbao, España.

Galnares-Cordero, Lorea. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Bilbao, España.

Gutiérrez-Ibarluzea, Iñaki. Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Dirección de Investigación, Innovación y Evaluación Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz, España.

Ibargoyen-Roteta, Nora. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF), Gestión del Conocimiento y Evaluación, Osteba, Bilbao, España.

Jausoro-Zubiaga, Ainhoa. Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Dirección de Investigación, Innovación y Evaluación Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz, España.

López-Almaraz, Ricardo. Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces, Osakidetza, Barakaldo, España.

Revisión del informe

Fernández-Pineda, Israel. Clinical Lead for Paediatric Surgical Oncology. Our Lady's Children's Hospital, Children's Health Ireland. Dublin, Irlanda.

Guillén-Burrieza, Gabriela. Jefa de Sección, Unidad de Cirugía Oncológica, Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España.

Agradecimientos

A María Ximena Rojas Reyes y Ariadna Auladell Rispau, por su apoyo en la elaboración del contenido de este informe a través del proyecto Living Evidence.

Declaración de conflictos de intereses

Los/las autores/as declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este informe de evaluación.

Desarrollo del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica:

Ibargoyen-Roteta, Nora (BIOEF-Osteba)

Documentación:

Galnares-Cordero, Lorea (BIOEF-Osteba)

Gestión administrativa:

Leunda-Iñurritegui, Anaitz (BIOEF-Osteba)

Edición y difusión:

Leunda-Iñurritegui, Anaitz (BIOEF-Osteba); y

Galnares-Cordero, Lorea (BIOEF-Osteba)

Autor/a para correspondencia

Nora Ibargoyen Roteta: nibargoyen@bioef.eus
osteba@bioef.eus

Índice

Abreviaturas	11
Resumen estructurado	15
Laburpen egituratua	18
Structured abstract	21
I. Introducción y justificación del informe	24
I.1. Qué es la carcinomatosis peritoneal (CP)	24
I.2. Diagnóstico de la CP	25
I.3. Tratamiento de la CP	26
I.3.1. Grado de implementación del procedimiento	27
I.4. Justificación	28
II. Objetivos	29
III. Metodología	30
III.1. Definición de la pregunta PICO	30
III.2. Identificación de la evidencia, cribado y selección	30
III.3. Valoración del riesgo de sesgo	31
III.4. Medidas del efecto del tratamiento	32
III.5. Extracción y síntesis de los datos	32
III.6. Valoración de la calidad de la evidencia	33
III.7. Monitorización continua de la evidencia	34
III.8. Revisión interna y externa	34
IV. Resultados	35
IV. 1. Efectividad y seguridad de la CRS e HIPEC	35
IV.1.1. Resultados de la búsqueda	35
IV.1.2. Análisis de la calidad de los estudios incluidos	37
IV.1.3. Efectividad y seguridad global de la CRS e HIPEC	37
IV.1.3.1. Tasa de supervivencia general al final del seguimiento	38
IV.1.3.2. Tasa de supervivencia libre de enfermedad al final del seguimiento	38
IV.1.3.3. Morbilidad post-operatoria	38

IV.1.4. Efectos de la intervención por tipo de cáncer	40
IV.1.4.1. Tumor desmoplástico de células pequeñas y redondas	41
IV.1.4.2. Mesotelioma	45
IV.1.4.3. Rabdomiosarcoma	49
IV.1.4.4. Carcinoma colorrectal	52
IV.1.4.5. Cáncer primario de ovario diseminado	53
IV.1.4.6. Otros tipos de tumores	55
IV.1.5. Efectos de la intervención en la calidad de vida del paciente	58
IV. 2. Coste-efectividad de la CRS e HIPEC	58
IV.2.1. Resultados de la búsqueda	58
IV.2.2. Coste-efectividad y coste medio de la CRS e HIPEC en CP	59
V. Consideraciones de implementación (aspectos organizativos, éticos, sociales y legales)	64
VI. Discusión	68
VII. Conclusiones	71
VIII. Referencias	73
IX. Anexos	85
Anexo I. Estrategias de búsqueda	85
Anexo II. Lista de estudios incluidos y excluidos para eficacia y seguridad	90
Anexo III. Características de las intervenciones en estudios primarios (obtenidos de Byrwa <i>et al.</i>)	92
Anexo IV. Valoración de la calidad de los estudios	93
Anexo V. Datos reportados por Byrwa <i>et al.</i> de los estudios individuales	100
Anexo VI. Perfil GRADE para CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con CP	102
Anexo VII. Listado de centros adscritos a GECOP	103

Abreviaturas

AMSTAR-II	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Año de vida ganado
CCS	<i>Completeness of Cytoreduction Score</i>
CP	Carcinomatosis peritoneal
CPAF	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
CRS	Cirugía citoreductora (<i>Cytoreductive surgery</i>)
DM	Diferencia de medias
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FMI	Fondo Monetario Internacional
GECOP	Grupo Español de Carcinomatosis Peritoneal
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) Working Group</i>
HIPEC	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (<i>Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICER	Ratio de coste-efectividad incremental (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICP	Índice de Cáncer Peritoneal
LE-IHD	<i>Living Evidence to Inform Health Decisions</i>
LCR	Líquido ceforraquídeo
LOVE	<i>Living Overview of Evidence</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>

PET	Tomografía con emisión de positrones (<i>Positron emission tomography</i>)
PIPAC	Quimioterapia intraperitoneal presurizada en aerosol (<i>Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-</i>
PPA	Paridad del poder adquisitivo
QTIP	Quimioterapia intraperitoneal
REGE COP	Registro Español de Carcinomatosis Peritoneal.
RMN	Resonancia magnética
RMS	Rabdomiosarcoma
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions</i>
RR	Riesgo Relativo
RS	Revisión Sistemática
SG	Supervivencia general
SLCT	Tumor de células Sertoli-Leydig (<i>Sertoli-Leydig Cell Tumor</i>)
SNS	Sistema Nacional de Salud
TC	Tomografía Computarizada
TDCPR	Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas
UCI	Unidad de cuidados intensivos
WART	Radioterapia abdominal total (<i>Whole abdominal radiotherapy</i>)

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de datos sobre la toxicidad reportada y las complicaciones post-operatorias generales de reportes publicados de la HIPEC en pacientes en edad pediátrica	39
Tabla 2. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con TDCPR	41
Tabla 3. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con mesotelioma	46
Tabla 4. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con RMS	49
Tabla 5. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con carcinoma colorrectal	52
Tabla 6. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con cáncer de ovario primario	54
Tabla 7. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con otro tipo de tumores	56
Tabla 8. Datos de ICER de los estudios de coste-efectividad identificados para CRS e HIPEC	60
Tabla 9. Datos de costes por paciente de los estudios identificados para CRS e HIPEC en pacientes con CP	62

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para RS	35
Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para informes de ETS	36
Figura 3 Matriz de Evidencia para CRS e HIPEC en el tratamiento de la CP en pacientes en edad pediátrica	36
Figura 4. Supervivencia general por tipo de tumor	40
Figura 5. Diagrama de flujo PRISMA para coste-efectividad	59

Resumen estructurado

Título: Cirugía citorreductora (CRS) y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) en el tratamiento de pacientes en edad pediátrica con carcinomatosis peritoneal.

Autores: Domínguez-García J, Galnares-Cordero L, Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibargoyen-Roteta N, Jausoro-Zubiaga A, López-Almaraz R.

Palabras clave: cirugía citorreductora, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, carcinomatosis peritoneal, paciente en edad pediátrica.

Fecha: 2025

Páginas: 105

Referencias: 109

Lenguaje: castellano, y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

La carcinomatosis peritoneal (CP) representa el proceso maligno más prevalente en la cavidad peritoneal, y su presencia se asocia con un mal pronóstico. En niños/as, los casos de CP son muy raros, pero tienen un gran impacto en la morbi-mortalidad. En los últimos años, la cirugía citorreductora (CRS) y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) han mejorado la supervivencia de pacientes en edad adulta con CP, por lo que este procedimiento también se ha comenzado a utilizar en pacientes en edad pediátrica, aunque los estudios al respecto son muy escasos.

Objetivos

En este informe se pretende resumir la evidencia disponible sobre la eficacia, seguridad y coste-efectividad del uso de la CRS y la HIPEC en el tratamiento de pacientes en edad pediátrica con CP.

Metodología

Para la identificación de la evidencia, el cribado y la selección de estudios, se utilizó la plataforma de Epistemonikos *Living Overview of Evidence (L.OVE)* (disponible en: <https://iloveevidence.com/>). Se realizaron búsquedas vivas automatizadas en bases de datos relevantes siguiendo los procedimientos de Epistemonikos. Los resultados fueron incorporados en la

plataforma L.OVE, donde dos revisores cribaron todos los títulos y resúmenes con el apoyo de clasificadores automatizados que excluían las referencias con baja probabilidad de ser relevantes. En caso de identificar más de una revisión sistemática (RS), se realizó un mapa de solapamiento de estudios individuales. Una vez seleccionados los estudios, se extrajeron los datos relevantes y se evaluó el riesgo de sesgo utilizando las herramientas apropiadas. Las medidas de resultado incluidas fueron: supervivencia general a los tres y a los cinco años (o en su defecto, al final del seguimiento), supervivencia libre de enfermedad a los tres y a los cinco años (o en su defecto, al final del seguimiento), complicaciones postoperatorias, mortalidad postoperatoria, así como la calidad de vida en diferentes puntos temporales. Para valorar la confianza en la evidencia identificada para cada desenlace de interés se aplicó el marco GRADE.

Asimismo, también se evaluó la evidencia existente sobre el coste-efectividad de la aplicación de la CRS e HIPEC en el tratamiento de niños/as con CP.

Resultados y Discusión

La búsqueda de estudios sobre eficacia y seguridad de la CRS e HIPEC en pacientes pediátricos con CP recuperó 7 RS en la plataforma L.OVE. De éstas, fueron dos las RS que cumplieron con los criterios de selección. Estas RS fueron revisadas a texto completo. Se generó una matriz de evidencia y tras valorar la calidad de las RS, se seleccionó la RS de Bywra *et al.* como base para esta síntesis de evidencia.

Debido a la reciente fecha de publicación de la RS seleccionada, no se realizó búsqueda de estudios individuales posteriores a la fecha de publicación de la revisión. La variedad en el diseño de los estudios y las diferencias en el reporte de los datos no permitió obtener un estimador combinado del efecto para ninguno de los desenlaces de interés, por lo que se presenta la descripción narrativa de los resultados.

Entre los diferentes tipos de tumores relacionados con la CP, los tumores más comúnmente tratados en población infantil fueron el tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas (TDCPR) y el mesotelioma peritoneal. La evidencia sugiere que los/las pacientes con TDCPR son quienes mejor supervivencia general presentan frente a otro tipo de tumores. Algunas características, como el Índice de Cáncer Peritoneal (ICP) y la presencia de metástasis extra abdominales o el grado de citorreducción obtenido, tenían un impacto en la supervivencia de los/las pacientes. Sin embargo, debido a la falta de datos de supervivencia en niños/as con CP no tratados/as con CRS y HIPEC, no se pudo valorar el impacto de la CRS y HIPEC

en la supervivencia general y en la supervivencia libre de enfermedad. La heterogeneidad en las características de los/las pacientes, pero también de los tratamientos adyuvantes, hizo difícil obtener conclusiones. La calidad de la evidencia fue muy baja.

En cuanto al coste-efectividad, no se identificaron estudios en población infantil, aunque la evidencia en personas adultas sugiere que la CRS y HIPEC podría ser una intervención coste-efectiva.

Conclusiones

La evidencia disponible no permite obtener conclusiones claras sobre el efecto de la CRS e HIPEC en el tratamiento de niños/as con CP.

Evidencia de muy baja calidad sugiere que pacientes sin metástasis extra-abdominales, valores de ICP bajos, respuesta parcial a la quimioterapia y buenos resultados de citorreducción, pueden beneficiarse del tratamiento con CRS y HIPEC. Sin embargo, se necesitan estudios bien diseñados que evalúen el impacto del tratamiento con CRS y HIPEC en niños/as con CP sobre desenlaces de interés importantes, como la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, complicaciones post-operatorias y también sobre el impacto que este procedimiento puede tener en la calidad de vida de los/las niños/as con CP. Asimismo, se necesitaría demostrar el coste-efectividad de esta intervención en el manejo de pacientes en edad pediátrica con CP.

Análisis económico: ☒ SÍ ☐ NO **Opinión de expertos:** ☒ SÍ ☐ NO

Laburpen egituratua

Izenburua: Kirurgia zitoerreduktorea (CRS) eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoa (HIPEC) aplikatzea kartzinomatosi peritoneala duten paziente pediatrikoen tratamenduan.

Egileak: Domínguez-García J, Galnares-Cordero L, Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibarгойen-Roteta N, Jausoro-Zubiaga A, López-Almaraz R..

Gako-hitzak: kirurgia zitoerreduktorea, kimioterapia intraperitoneal hipertermikoa, kartzinomatosi peritoneala, umeak.

Data: 2025

Orrialdeak: 105

Erreferentziak: 109

Hizkuntza: gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

Sarrera

Kartzinomatosi peritoneala peritoneo-barrunbean prebalentzia handiena duen prozesu gaiztoa da, eta pronostiko txarrarekin lotzen da. Haurretan, kartzinomatosi peritonealaren kasuak oso arraroak dira, baina eragin handia dute morbiditatean. Azken urteotan, kirurgia zitoerreduktorea eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoak hobetu egin dute kartzinomatosi peritonealdun paziente helduen biziraupena, eta, beraz, prozedura hori paziente pediatrikoetan ere hasi da erabiltzen, baina horri buruzko azterlanak oso urriak dira.

Helburuak

Txosten honetan, laburbildu nahi da kartzinomatosi peritoneala duten paziente pediatrikoen tratamenduan kirurgia zitoerreduktorea eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoa erabiltzeak duen efikaziari, segurtasunari eta kostu-efektibitateari buruz eskura dagoen ebidentzia.

Metodologia

Ebidentzia identifikatzeko, baheketa egiteko eta azterlanak hautatzeko, Epistemonikosen *Living Overview of Evidence (L.OVE)* plataforma erabili zen (hemen eskuragarri: <https://iloveevidence.com/>). Bilaketa bizi automatizatuak egin ziren datu-base garrantzitsuetan, Epistemonikosen prozedurei jarraituz. Emaitzak L.OVE plataforman gehitu ziren. Han, bi

aztertzailek titulu eta laburpen guztiak bahetu zituzten sailkatzaile automatizatuaren laguntzarekin, eta alde batera utzi zituzten garrantzitsuak izateko probabilitate txikia zuten erreferentziak. Berrikuspen sistematiko bat baino gehiago identifikatuz gero, banakako azterlanen gainjartze-mapa bat egin zen. Azterlanak hautatu ondoren, datu garrantzitsuak ateratu ziren eta albo-rapen-arriskua ebaluatu zen, tresna egokiak erabilita. Honako emaitza-neurri hauek sartu ziren: biziraupen orokorra hiru eta bost urtera (edo, bestela, jarraipenaren amaieran), gaixotasunik gabeko biziraupena hiru eta bost urtera (edo, bestela, jarraipenaren amaieran), ebakuntza ondoko konplikazioak, ebakuntza ondoko heriotza-tasa, eta, azkenik, bizi-kalitatea hainbat denborapuntutan. Intereseko emaitza bakoitzerako identifikatutako ebidentziarekiko konfiantza baloratzeko, GRADE markoa aplikatu zen.

Era berean, ebaluatu zen, baita ere, kartzinomatosi peritoneala duten haurren tratamenduan kirurgia zitoerreduktorea eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoa aplikatzeak duen kostu-efektibitateari buruz dagoen ebidentzia.

Emaitzak eta eztabaida

Kartzinomatosi peritoneala duten paziente pediatrikoetan kirurgia zitoerreduktorea eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoa aplikatzeak duen efikazari eta segurtasunari buruzko azterlanen bilaketak 7 berrikuspen sistematiko berreskuratu zituen L.OVE plataforman. Horietako bik bete zituzten hautaketa-irizpideak. Bi berrikuspen sistematiko horiek osorik berrikusi ziren. Ebidentzia-matrize bat sortu zen, eta, berrikuspen sistematikoen kalitatea baloratu ondoren, Bywra *et al*-en berrikuspen sistematikoa hautatu zen ebidentzia-sintesi honetarako oinarri gisa.

Hautatutako berrikuspen sistematikoa argitaratu berria zenez, ez zen bilatu berrikuspena argitaratu ondorengo banakako azterlanik. Azterlandiseinuen aniztasunaren eta datu-txostenen desberdintasunen ondorioz, ezin izan zen lortu efektuaren zenbatesle konbinaturik intereseko emaitza bakar baterako ere. Horregatik, emaitzen deskribapen narratiboa aurkezten da.

Kartzinomatosi peritonealarekin lotutako tumore moten artean, populazio pediatrikoan gehien tratatu ohi diren tumoreak hauek izan ziren: zelula txiki eta biribilen tumore desmoplasikoa eta mesotelioma peritoneala. Ebidentziak iradokitzen duenez, zelula txiki eta biribilen tumore desmoplasikoa duten pazienteek daukate biziraupen orokor onena, beste tumore mota batzuen aldean. Ezaugarri batzuek eragina zuten pazientearen biziraupenean, hala nola honako hauek: minbizi peritonealaren indizea eta abdominalez kanpoko metastasiaren presentzia edo lortutako zitoerredukzio-maila. Hala

ere, kirurgia zitoerreduktorearekin eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoarekin tratatu ez diren kartzinomatosi peritonealdun hurrei dagokienez biziraupen-datuak falta direnez, ezin izan zen baloratu kirurgia zitoerreduktoreak eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoak biziraupen orokorrean eta gaixotasunik gabeko biziraupenean duten eragina. Paziентeen ezaugarrien heterogeneotasunak, baina baita tratamendu adjuvantee-nak ere, zaildu egin zuen ondorioak ateratzea. Ebidentziaren kalitatea oso baxua izan zen.

Kostu-efektibitateari dagokienez, ez zen identifikatu hurrengan egin-dako azterlanik, baina, helduengan lortutako ebidentziak iradokitzen due-nez, kirurgia zitoerreduktorea eta kimioterapia intraperitoneal hipertermi-koa esku-hartze kostu-efektiboak izan litezke.

Ondorioak

Eskura dagoen ebidentziatik ezin da honi buruzko ondorio argirik atera: kirurgia zitoerreduktoreak eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoak zernolako eragina daukaten kartzinomatosi peritoneala duten haur-ren tratamenduan.

Kalitate oso baxuko ebidentziak iradokitzen duenez, honako baldin-tza hauek betetzen dituzten pazienteek onura atera diezaiokete kirurgia zitoerreduktorearekin eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoarekin eginiko tratamenduari: abdominalez kanpoko metastasirik ez izatea, minbi-zi peritonealaren indizearen balio baxuak izatea, kimioterapiari partzialki erantzutea eta zitoerredukzio-emaiza onak izatea. Hala ere, behar bezala diseinatutako azterlanak behar dira, ebaluatu ahal izateko kirurgia zitoerre-duktorearekin eta kimioterapia intraperitoneal hipertermikoarekin eginiko tratamenduak zer-nolako eragina duen kartzinomatosi peritoneala duten hurrengan, intereseko emaiza garrantzitsuei dagokienez –gaixotasunik ga-beko biziraupena, biziraupen globala, ebakuntza-osteko konplikazioak–, bai eta prozedura horrek kartzinomatosi peritoneala duten hurren bizi-kalita-tean izan dezakeen eragina ere. Era berean, esku-hartze honen kostu-efek-tibitatea frogatu beharko litzateke kartzinomatosi peritoneala duten paziente pediatrikoak tratatzean.

Analisi ekonomikoa: **BAI** EZ **Adituen iritzia:** **BAI** EZ

Structured abstract

Title: Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of children with peritoneal carcinomatosis.

Authors: Domínguez-García J, Galnares-Cordero L, Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibarгойen-Roteta N, Jausoro-Zubiaga A, López-Almaraz R.

Keywords: cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritoneal carcinomatosis, children.

Date: 2025

Number of pages: 105

Number of references: 109

Language: spanish with abstract in Spanish, Basque, and English.

Introduction

Peritoneal carcinomatosis (PC) is the most common malignant process involving the peritoneal cavity and it is associated with a poor prognosis. In children, PC is very rare, but it has a great impact on morbidity and mortality. In recent years, cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have increased survival in adult patients with PC, and consequently, have also started to be used in children, although there is a paucity of literature on these treatments in paediatric patients.

Objectives

This report aims to summarise the available evidence on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of the use of CRS and HIPEC in the treatment of children with PC.

Methodology

The Epistemonikos platform *Living Overview of Evidence (L.OVE)* (available from: <https://iloveevidence.com/>) was used for the identification of evidence, screening and selection of studies. Automated live searches were carried out in relevant databases following the Epistemonikos procedures. The results were uploaded to the L.OVE platform, and then two researchers

screened the records by title and abstract with the aid of automated classifiers that excluded those with a low probability of being relevant. When more than one systematic review (SR) was identified, the overlap between them was investigated. Once studies had been selected, the relevant data were extracted, and the risk of bias was assessed using appropriate tools. The outcome measures were: overall and disease-free survival rate at 3 and 5 years (or if not available, at the end of the follow-up), postoperative complications and mortality, as well as quality of life at different time points. The GRADE approach was used to assess the reliability of the evidence identified for each outcome of interest.

Further, the evidence on the cost-effectiveness of the use of CRS and HIPEC in the treatment of children with PC was assessed.

Results and Discussion

The search of studies on the efficacy and safety of CRS and HIPEC in children with PC retrieved seven SRs from the L-OVE platform. Of these, two SRs met the selection criteria, and these were submitted to full-text review. An evidence matrix was used and after assessing the quality of the SR, we selected the SR by Bywra et al. as the basis for synthesising the evidence.

Given the recent date of publication of the selected SR, we did not search for more recent individual studies. The differences in study designs and reporting of the data meant that it was not possible to obtain a combined effect estimate for any of the outcomes of interest, and therefore, we present a narrative description of the results.

Among the tumours associated with PC, desmoplastic small round cell tumours and peritoneal mesothelioma were the most commonly treated in children. The evidence suggests that patients with desmoplastic small round cell tumours have better survival rates than those with other types of tumours. Survival rates were influenced by certain characteristics, namely, the Peritoneal Cancer Index (PCI), extra-abdominal metastasis, and the degree of cytoreduction achieved. Nonetheless, given the lack of survival data in children with PC not treated with CRS and HIPEC, it was not possible to assess the impact of CRS and HIPEC on overall or disease-free survival. The heterogeneity in patient characteristics and also adjuvant therapies made it difficult to draw definitive conclusions. The quality of the evidence was very low.

No cost-effectiveness studies in children were identified, although adult-based evidence suggests that CRS and HIPEC may be cost-effective.

Conclusions

The available evidence does not allow us to draw definitive conclusions on the effect of CRS and HIPEC for treating children with PC.

The very low-quality evidence identified suggests that patients without extra-abdominal metastasis, low PCI, partial response to chemotherapy and good cytoreduction results, may benefit from treatment with CRS and HIPEC. Nonetheless, further well-designed studies are required to assess the impact of this combined treatment in children with PC in terms of key outcomes, such as disease-free and overall survival, post-operative complications and the impact of this procedure on patient quality of life. We should also evaluate the cost-effectiveness of this intervention in the management of children with PC.

Economic analysis: ☒ YES NO **Expert opinion:** ☒ YES NO

I. Introducción y justificación del informe

I.1. Qué es la carcinomatosis peritoneal

La carcinomatosis peritoneal (CP) es la diseminación tumoral, localizada o masiva, en la serosa peritoneal y estructuras adyacentes intraabdominales de neoplasias gastrointestinales, ginecológicas y primarias peritoneales.

La metástasis peritoneal representa el proceso maligno más prevalente que se da en la cavidad peritoneal. La presencia de CP se ha asociado con un mal pronóstico de la enfermedad (1), y la frecuencia de CP secundaria a tumores es muy variable, ya que depende del origen y de la histología del tumor primario.

En el cáncer de ovario, la metástasis peritoneal se detecta durante el diagnóstico en el 75 % de los casos (2). En el caso de los tumores no ginecológicos, la detección de metástasis peritoneal se produce de forma sincronizada con el diagnóstico del tumor primario en el 55 % de los casos (3).

En el caso de los tumores colorrectales, éstos se asociaron con la diseminación peritoneal al tiempo del diagnóstico entre el 5 y 10 % de los casos (4). En cuanto al cáncer gástrico, la diseminación peritoneal se da en el 14 % de los casos al inicio (5). Por otro lado, además de la implicación de las vísceras en la cavidad peritoneal, las metástasis en el peritoneo también se pueden originar desde tumores extraabdominales en el 9 % de los casos (6), siendo el cáncer de mama, de pulmón y el melanoma los que más contribuyen a este fenómeno.

En población adulta, las neoplasias que se asocian a la CP son el carcinoma colorrectal, el carcinoma gástrico, el carcinoma epitelial de ovario, el mesotelioma peritoneal maligno, el pseudomixoma peritoneal maligno y la sarcomatosis peritoneal (7). En el caso de la población infantil, el tipo más frecuente de CP se debe al tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas (TDCPR) (8) y al mesotelioma peritoneal (9).

En el caso de niños/as con CP y TDCPR, se ha descrito que el 60-70 % mueren a los tres años del diagnóstico, y la mayoría de los casos sufren recurrencias de la enfermedad y resistencia al tratamiento antes del final de su vida. Asimismo, se ha señalado que la tasa de supervivencia en pacientes con TDCPR a los cinco años era del 15 % (8).

Aunque anteriormente se creía que la CP se producía como consecuencia de la diseminación sistémica tumoral a través de la circulación sanguínea, en la actualidad se considera que se trata de un proceso loco-regional, donde la diseminación se ve favorecida por la propia estructura del peritoneo. El desprendimiento de células tumorales de la serosa del tumor primario puede deberse a la rotura espontánea del tumor a su manipulación quirúrgica, y cuando ésta se produce, la interacción entre las células tumorales y el sistema inmunológico del/de la paciente favorece una implantación y crecimiento rápidos, en lo que se denomina cascada metastásica peritoneal (10-12).

El número de células tumorales necesarias para la implantación peritoneal es muy inferior al necesario para producir otro tipo de metástasis. Además, cuando comienza el desarrollo tumoral no hay neoformación vascular, lo que impide la llegada de fármacos citotóxicos vía sistémica.

La diseminación peritoneal del cáncer representa un importante reto médico y quirúrgico. Mientras que la aproximación convencional, que incluye quimioterapia sistémica, resección quirúrgica extensiva y/o radioterapia puede ofrecer algunos beneficios, a menudo falla en eliminar de forma completa la enfermedad residual.

I.2. Diagnóstico de la CP

El diagnóstico de la CP es una tarea compleja. Los síntomas se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad, y las técnicas de imagen no tienen una buena sensibilidad. Así, por ejemplo, la sensibilidad de la tomografía computarizada (TC) mejora cuando las lesiones ya son claramente evidentes (en fases avanzadas de la enfermedad), lo que hace que las posibilidades terapéuticas sean ya escasas.

En niños/as, las pruebas que se realizan de forma habitual son la resonancia magnética (RMN) y la tomografía con emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). La RMN tiene mayor sensibilidad en la detección de nódulos de todos los tamaños, pudiendo llegar a ser del 85-90% en lesiones inferiores a 1 cm. En el caso de la PET, su sensibilidad varía entre el 58-100%, puesto que algunos tumores no son detectables y algunas lesiones inflamatorias pueden simular el comportamiento de las células tumorales (falsos positivos) (13).

Esto ha favorecido el empleo de la laparoscopia como método diagnóstico, aunque se trata de un procedimiento invasivo con efectos adversos potenciales sobre el proceso de diseminación peritoneal (7).

I.3. Tratamiento de la CP

Clásicamente, la CP se ha tratado como enfermedad terminal, por lo que se aplicaba tratamiento paliativo y de apoyo. Sin embargo, el reconocimiento de la CP como enfermedad tumoral loco-regional, así como la identificación de los mecanismos fisiopatológicos y de comportamiento de la extensión tumoral al peritoneo, han modificado su manejo con el desarrollo de técnicas entre las que destaca la cirugía citorreductora radical (CRS, por sus siglas en inglés) asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, por sus siglas en inglés). Así, se considera la CP como un proceso de diseminación local que puede ser tratada, en casos seleccionados, mediante la CRS e HIPEC (14).

La CRS con HIPEC es un tratamiento combinado, cuyo objetivo es erradicar el tejido tumoral peritoneal con intención curativa. Este tratamiento fue desarrollado por un destacado cirujano estadounidense llamado Paul. H. Sugarbaker en el *Washington Cancer Institute* (15).

Con la CRS se pretende eliminar de forma completa los implantes tumorales macroscópicos, en el peritoneo parietal y visceral y otras estructuras mediante una serie de peritonectomías y resecciones viscerales. La magnitud de la cirugía dependerá de la extensión tumoral peritoneal, que se puede determinar mediante el Índice de Cáncer Peritoneal (ICP). Se ha considerado que este índice es un buen instrumento para determinar la extensión de la CP y estimar la posibilidad de lograr una citorreducción completa (16), algo que no siempre se consigue. El grado de citorreducción se puede evaluar mediante el índice *Completeness of Cytoreduction Score* (CCS) (17), un indicador pronóstico cuando se valora una vez completada la CRS. Una citorreducción es completa cuando no quedan nódulos visibles (CC-0) o cuando persisten nódulos de menos de 2,5 cm (CC-1), e incompleta cuando quedan nódulos de entre 2,5 y 5 cm (CC-2) o nódulos de más de 5 cm (CC-3).

Con la aplicación de HIPEC, los fármacos citotóxicos alcanzan concentraciones locales muy superiores a las que se consiguen por vía sistémica, puesto que la perfusión de quimioterapia intraperitoneal (QTIP) cubre todas las superficies peritoneales. Para la QTIP, se debe seleccionar el agente quimioterápico adecuado a las dosis adecuadas y debe administrarse de forma precoz para que ninguna célula neoplásica quede atrapada en las líneas de sutura o en la incisión abdominal.

En la técnica de Sugarbaker, a la QTIP se le añade la hipertermia, puesto que el calor, además de tener un efecto antitumoral, puede aumentar el efecto citotóxico de determinados agentes y la profundidad a la que puede penetrar el agente quimioterápico en los nódulos tumorales. Sin embargo, la

temperatura ideal no es la misma para todos los antineoplásicos, por lo que el grado de hipertermia debe ajustarse a cada tipo de agente y mantenerse estable mientras éste se encuentre en el espacio peritoneal.

La HIPEC fue empleada por primera vez en un paciente varón con pseudomixoma peritoneal (18), y son varias las técnicas que se han utilizado para su aplicación. La técnica abierta o técnica “Coliseo” fue descrita por primera vez en 1995. Con esta técnica, la piel del borde de la herida quirúrgica se fija con una sutura al marco del separador elevándola, y la cavidad abdominal se cubre con una membrana plástica con una pequeña abertura para que el/la profesional de cirugía pueda introducir la mano y agitar la solución intraabdominal (19). El principal problema que tiene esta técnica es la posible fuga de vapores y de la solución, que puede ser un riesgo para el personal sanitario, además de la pérdida de calor por mantener el abdomen abierto durante el procedimiento.

En el método cerrado, la pared abdominal se cierra por planos, dejando catéteres de infusión y aspiración que tras la HIPEC sirven para colocar drenajes. Con este sistema, se evita la fuga de gases y líquidos y se mantiene mejor la temperatura abdominal, aumentando así la presión intraabdominal y mejorando la difusión del quimioterápico en los tejidos. Sin embargo, la dificultad de mover el líquido que se ha colocado en el abdomen no permite alcanzar una temperatura homogénea en la misma (19).

Se han descrito otras técnicas alternativas, como la HIPEC laparoscópica o quimioterapia intraperitoneal presurizada en aerosol (PIPAC, por sus siglas en inglés) considerada mínimamente invasiva, sobre todo en pacientes con un ICP < 1 y que no ha sido todavía validada en pediatría, o el uso de la agitación por CO₂ en la técnica cerrada para facilitar la movilización del líquido dentro del abdomen (20).

En todo caso, durante el procedimiento, se introducen sondas que miden la temperatura del abdomen en tiempo real.

La existencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de pequeño tamaño que evalúan el uso de la CRS e HIPEC en el tratamiento de pacientes adultos/as con determinados cánceres de ovario o de origen gastrointestinal, han descrito mejoras en la supervivencia en general y en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con los datos históricos de pacientes que solo recibieron tratamiento paliativo (21), aunque el aumento de la supervivencia en población adulta no es generalizado (ni en todos los tipos tumorales, ni en todos los grupos). También se ha descrito que el uso de la CRS e HIPEC no presenta mayores tasas de efectos adversos, por lo que estos resultados han llevado a la aplicación de este procedimiento en población pediátrica en el manejo de cáncer en el peritoneo (22).

I.3.1. Grado de implantación del procedimiento

Aunque la técnica de Sugarbaker está disponible como opción terapéutica para la CP desde hace varias décadas, se trata de un tratamiento controvertido para el que no se ha alcanzado un consenso, que es aún menor para su uso en población pediátrica.

En los datos publicados por el registro nacional del grupo español de cirugía peritoneal oncológica (REGECOP), que recoge los datos de todos/as los/las pacientes con CP tratados mediante CRS e HIPEC en 36 hospitales españoles entre los años 2001 y 2021 (14), se recogieron los datos de 4159 intervenciones quirúrgicas que fueron realizadas en 3980 pacientes. La media de edad de estos/as pacientes fue de 59 años (rango de 17 a 86), y de 3980 pacientes, 1647 (41,5 %) presentaban cáncer colorrectal, 1285 cáncer de ovario (32,4 %), 508 pseudomixoma peritoneal (12,8 %), 246 cáncer gástrico (6,2 %) y 90 mesotelioma peritoneal (2,1 %).

En el caso de la población pediátrica, no se han encontrado datos con respecto al número de pacientes tratados en España.

I.4. Justificación

En estudios realizados con población adulta con CP, se ha observado que el uso de la CRS e HIPEC podría aumentar la tasa de supervivencia de estos/as pacientes.

En población pediátrica, se han publicado algunos estudios que señalan que el uso de la CRS e HIPEC también podría ser beneficioso en estos/as pacientes. Se ha descrito que en niños/as con mesotelioma peritoneal la supervivencia general y libre de enfermedad es mayor que para otros tipos histológicos (9), y que en el caso de pacientes con TDCPR, la supervivencia mediana libre de enfermedad es de 14,9 meses y la supervivencia general de 44,3 meses.

Con este informe se pretende desarrollar una síntesis de evidencia rigurosa y actualizada sobre el impacto del tratamiento con CRS e HIPEC sobre la supervivencia general, la supervivencia libre de enfermedad, complicaciones post-operatorias, mortalidad postoperatoria y calidad de vida en diferentes puntos temporales en el tratamiento de la CP de pacientes en edad pediátrica, así como su coste-efectividad.

II. Objetivos

Este informe se realiza a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) ante la necesidad de disponer de evidencia científica sobre la seguridad, eficacia y coste-efectividad de la CRS e HIPEC para el tratamiento de pacientes en edad pediátrica con CP, con el objeto de asesorar en la toma de decisiones acerca de la posibilidad de incorporar dicha técnica en la cartera común básica del SNS.

Por lo tanto, este informe se enmarca en el Plan Anual de la RedETS y se dirige a las autoridades sanitarias nacionales y regionales del SNS.

Los objetivos de este informe son los siguientes:

1. Identificar la evidencia sobre la eficacia/efectividad de este tratamiento en comparación con el manejo actual de esta patología y si es más eficaz en unos tipos de tumores que en otros (dentro de la CP).
2. Establecer si existe algún riesgo (seguridad) de efectos adversos derivados del tratamiento.
3. Determinar si hay evidencia sobre el coste-efectividad de este procedimiento en población pediátrica.

III. Metodología

III.1. Definición de la pregunta PICO

Descripción	Alcance
Población	• Pacientes en edad pediátrica (menores de 18 años) con CP. • Análisis de subpoblaciones como pacientes que presentan mesotelioma peritoneal o TDCPR.
Intervención	CRS e HIPEC.
Comparación	Terapia habitual.
Resultados	• Supervivencia general a los 3 y a los 5 años. • Supervivencia libre de enfermedad a los 3 y a los 5 años. • Toxicidad y complicaciones post-cirugía. • Mortalidad post-cirugía. • Calidad de vida a los 3, 6 y 12 meses post-tratamiento. • Coste-efectividad.
Diseño de estudios	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis, ECAs o en su defecto estudios observacionales, incluidos series de casos largas si no existieran estudios de mayor calidad, estudios de coste-efectividad.

III.2. Identificación de la evidencia, cribado y selección

III.2.1. Búsqueda

Se utilizó la plataforma de Epistemonikos *Living Overview of Evidence* (L.OVE) (23) como facilitador tecnológico para la identificación, cribado y selección de la evidencia.

Los/las autores/as de este informe trabajaron con el equipo de Epistemonikos para diseñar una búsqueda de la literatura dirigida a identificar inicialmente RS y, posteriormente ECAs, estudios no aleatorizados, cohortes y casos controles a partir de la fecha de búsqueda de la/s RS seleccionada/s como evidencia basal.

Las búsquedas fueron realizadas en todas las bases de datos siguiendo el procedimiento de Epistemonikos. No se aplicaron restricciones de idioma, fecha, estatus de publicación etc. Los únicos criterios de inclusión fueron los siguientes: estudios incluyendo población pediátrica con CP y tratados con CRS e HIPEC.

En cuanto a los estudios de costes, se realizó también una búsqueda en la base de datos de Epistemonikos.

Se pueden consultar las estrategias de búsqueda llevadas a cabo en el Anexo I.

El proceso de selección de estudios se realizó por pares, a través de la lectura de título y resumen. Las discrepancias se resolvieron por consenso, y en caso de ser necesario, se contó con la opinión de una tercera persona.

III.2.2. Cribado y selección de estudios

Para este informe basal, la evidencia identificada y obtenida hasta el 30 de agosto de 2023 fue cribada por dos personas investigadoras de forma independiente (*Peritoneal cytoreductive surgery for children and adolescent populations*; disponible en: https://app.iloveevidence.com/loves/5e1a3db-369c00e2adfdfead7?question_domain=5b1dcd8ae611de7ae84e8f14&population=5d65406b69c00e507e1c88da&intervention=642597e1168b060008b-1742c&classification=all).

El cribado se realizó mediante título y resumen y se obtuvieron los documentos completos para aquellos títulos que parecían cumplir con los criterios de inclusión o requerían de una lectura completa. En primer lugar, se valoró la existencia de potenciales RS sobre el uso de la CRS e HIPEC en comparación con la atención estándar en población pediátrica con CP. Los resultados de la búsqueda de la literatura en todas las bases de datos fueron automáticamente incorporados en la plataforma L.OVE (recuperación automatizada).

Los criterios de selección no se restringieron en base a la histología del tumor o el número de pacientes incluidos/as en los estudios, puesto que la CP en niños/as es una enfermedad rara. Tampoco se utilizaron los desenlaces de interés como criterio de inclusión durante el proceso de selección.

En cuanto a los estudios de costes, los criterios de selección fueron estudios sobre coste-efectividad de la CRS y HIPEC en el tratamiento de población pediátrica con CP, y también estudios que estimaran el coste medio por paciente.

III.3. Valoración del riesgo de sesgo

Para valorar el riesgo de sesgo de los estudios identificados se utilizaron los siguientes instrumentos.

Para las RS se utilizó la herramienta AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) (24).

Aunque para la valoración de estudios de intervención no aleatorizados se consideró la herramienta ROBINS-I (25), como solo se identificaron series de casos, reportes de casos y un estudio caso-control, se utilizaron las herramientas del Instituto Joanna Briggs (26,27).

En caso de identificar estudios de coste-efectividad, se decidió utilizar las Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0) desarrolladas por OSTEBA (28).

Dos revisores/as valoraron de forma independiente la calidad de los estudios incluidos. Las discrepancias se resolvieron por consenso y, en caso de ser necesario, una tercera persona fue consultada para tomar una decisión.

III.4. Medidas del efecto del tratamiento

Los principales desenlaces de interés fueron los siguientes:

- Supervivencia general a los 3 y a los 5 años de seguimiento (si no fuera posible, al final del seguimiento)
- Supervivencia libre de enfermedad a los 3 y a los 5 años (si no fuera posible, al final del seguimiento)
- Toxicidad y complicaciones post-operatorias
- Mortalidad post-operatoria
- Calidad de vida a los 3, 6 y 12 meses post-tratamiento
- Coste-efectividad

Aunque se propuso expresar el efecto de las intervenciones en términos de estimador del efecto del tratamiento como *Hazard Ratio* (HR), *Risk Ratio* (RR) u *Odds Ratio* (OR) para desenlaces dicotómicos, o la diferencia de medias (DM) para desenlaces continuos, no fue posible su aplicación debido a la alta heterogeneidad encontrada en el reporte de los datos para los desenlaces de interés. De todos modos, se recogieron los datos necesarios para describir las medidas de efecto de interés de acuerdo con el tipo de desenlace definido.

III.5. Extracción y síntesis de los datos

En caso de identificar RS que pudieran dar respuesta a la pregunta planteada, como primer paso se extrajeron los datos de los estudios individuales publicados en la RS utilizada. Si faltaba algún dato relevante, se recuperaba el texto completo de los estudios individuales y un/a revisor/a extraía los datos que faltaban de cada estudio individual.

Se obtuvo información relacionada con el diseño del estudio, las características de las personas participantes (edad, tipo de tumor e ICP), características del procedimiento (definición de CRS, agente quimioterápico utilizado, temperatura y tiempo) y el comparador (si estaba disponible), los desenlaces medidos y el tiempo en el que éstos fueron medidos (supervivencia libre de enfermedad a los 3 y a los 5 años (o al final del seguimiento), supervivencia general a los 3 y 5 años (o al final del seguimiento), complicaciones post-operatorias, mortalidad post-operatoria y calidad de vida del paciente a diferentes tiempos). También se obtuvieron, cuando estuvieron disponibles, la fuente de financiación del estudio y la declaración de posibles conflictos de interés por parte del equipo investigador del estudio.

Aunque el plan original incluía el metaanálisis de los datos de los desenlaces de interés utilizando RevMan 5 (29), como los datos eran heterogéneos y difíciles de metaanalizar, se presentó una síntesis narrativa de los estimadores del efecto reportados por la/s RS/s basal/es.

En el caso del análisis por tipo de cáncer, los estimadores del efecto obtenidos en los estudios individuales por tipo de tumor se describieron de forma narrativa.

El proceso fue realizado por una metodóloga y los datos obtenidos fueron revisados por una segunda metodóloga.

En el caso de los estudios sobre coste-efectividad, los datos que se extrajeron de los estudios fueron los siguientes: autores/as, país, año de publicación, tipo de cáncer responsable de la CP, costes incluidos en el análisis, coste total por paciente y coste por años de vida ajustados por calidad (AVAC). En todos los casos se consideró convertir los datos de costes a euros españoles de 2024, utilizando valores de paridad de poder adquisitivo (PPA) del FMI y una calculadora de conversión disponible en la página web <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx> (utilizando valores de PPA del FMI).

III.6. Valoración de la certeza de la evidencia

La valoración global de la certeza de la evidencia solo se realizó para la comparación principal, es decir, teniendo en cuenta todos los tipos de CP. La calidad de la evidencia para cada desenlace de interés fue realizada siguiendo el marco *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group methodology* (GRADE Working Group) (30), valorando los criterios de: 1) riesgo de sesgo, 2) consistencia, 3) grado de evidencia directa, 4) precisión y 5) sesgo de información. La calidad de la evidencia fue clasificada como alta, moderada, baja o muy baja.

Se preparó una tabla de resumen de la evidencia (31,32), para lo cual se tuvieron en cuenta los datos de las series de casos que contaban con al menos cinco pacientes. Los datos no fueron metaanalizados, y se incluyeron los valores mínimos y máximos de cada desenlace en las series de casos que incluían cinco o más pacientes.

III.7. Monitorización continua de la evidencia

Este informe ha seguido un proceso de monitorización de la evidencia en un modo vivo. El diseño y la planificación de la síntesis de la evidencia para este informe se ha apoyado en la herramienta del marco *Living Evidence to Inform Health Decisions* (LE-IHD) (disponible en: <https://living-evidence.epistemonikos.org/home>), que cumple con el checklist propuesto por Bendersky *et al.* (33) titulado *Methods for Planning and Reporting Living Evidence Synthesis checklist*, así como con las recomendaciones de ‘*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*’ (PRISMA) (34). Sin embargo, en todo el proceso de monitorización continua no se identificó ningún nuevo estudio relevante.

III.8. Revisión interna y externa

La revisión interna ha sido realizada por todos/as los/las autores/as del proyecto, entre los que se ha contado con la participación de un clínico experto en oncohematología pediátrica. La revisión externa ha sido realizada por dos profesionales sanitarios/as expertos/as en el tema a los que previamente a su participación se ha solicitado la cumplimentación del documento de conflicto de intereses. Se contactó también con la Federación Española de Familias de Cáncer Infantil para la revisión externa, pero no se obtuvo respuesta.

IV. Resultados

IV.1. Efectividad y seguridad de la CRS e HIPEC

IV.1.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda de RS en la plataforma L.OVE devolvió siete RS (22,35-40), de las cuales solo dos fueron consideradas como potencialmente elegibles. Se recuperó el texto completo de ambas referencias y se consideró que ambas cumplían con los criterios de inclusión.

El proceso de selección de los estudios se resume en la Figura 1.

La lista de los estudios incluidos y los excluidos con las razones de su exclusión se presenta en el Anexo II.

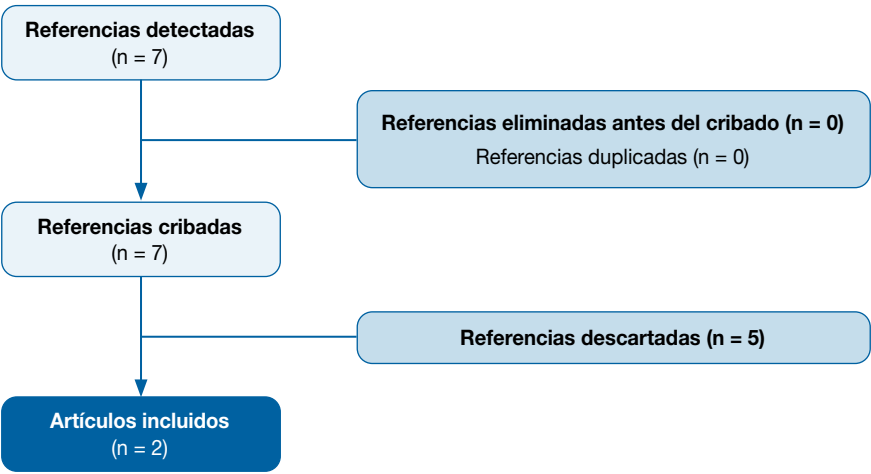


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para RS.

La búsqueda de informes de ETS en la plataforma L.OVE devolvió 25 referencias. Tras la lectura de título y resumen, se preseleccionaron 11. Finalmente, tras la lectura a texto completo, ninguna de las referencias fue incluida.

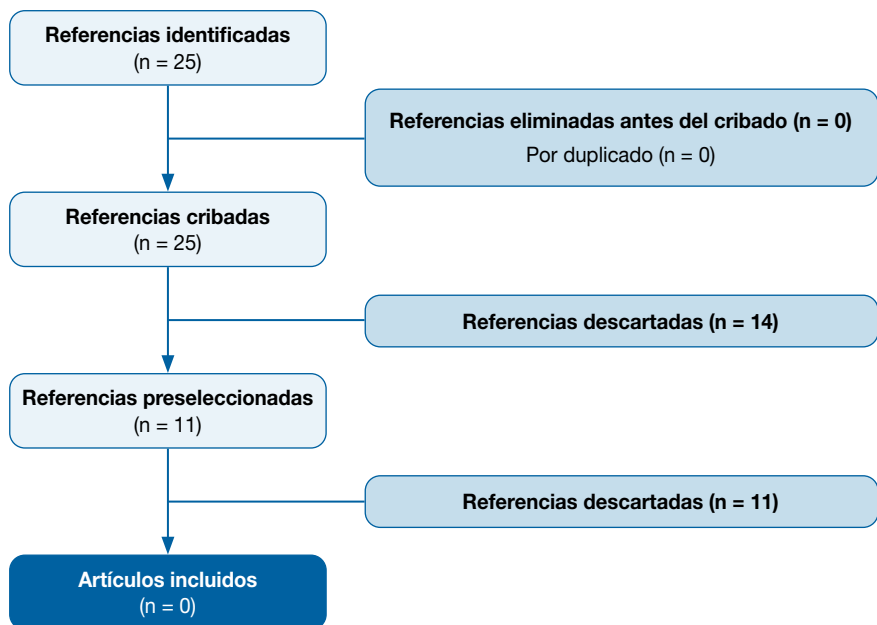


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para informes de ETS.

Para generar la matriz de evidencia se utilizó como base la RS de Byrwa *et al.* (22). Se generó una matriz de evidencia (ver Figura 3) en Epistemonikos para la pregunta clínica sobre “CRS e HIPEC en el tratamiento de la CP en niños/as”.

Esta matriz muestra las dos RS (22;38) que responden a la pregunta clínica, aunque una de las RS solo incluye niños/as con adenocarcinoma de colon derecho (38).

Byrwa *et al.* (22) incluye cualquier paciente en edad pediátrica con CP. Como se muestra en la Figura 3, todos los estudios individuales incluidos por Sorrentino *et al.* (41-44) fueron considerados por Byrwa *et al.* Por esta razón, la RS de Byrwa *et al.* fue utilizada como RS basal para responder a la pregunta clínica.



Figura 3. Matriz de Evidencia para CRS e HIPEC en el tratamiento de la CP en niños/as

Byrwa *et al.* incluyó 37 estudios individuales. Las principales características de estos estudios individuales que describen los autores de la RS en términos de tipo de malignidad, tipo de HIPEC, temperatura y duración del procedimiento, se encuentran disponibles en el Anexo III.

IV.1.2. Análisis de la calidad de los estudios incluidos

En base a la herramienta AMSTAR-2, la calidad de la RS incluida (22) fue valorada de baja a moderada. El resumen de la valoración se presenta en el Anexo IV.

Los/las autores/as de la RS no presentaron la valoración del riesgo de sesgo de los estudios individuales, probablemente debido al tipo de estudios (series de casos y estudios de reporte de casos). En este caso, dos metodólogas realizaron la valoración de los estudios individuales con los *checklist* de la JBI (<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>) para las series de casos, el estudio de caso-control y para los reportes de caso. Los resultados de estas valoraciones se encuentran disponibles en el Anexo IV.

La evaluación de la calidad se hizo por pares y las discrepancias se resolvieron por consenso.

IV.1.3. Efectividad y seguridad global de la CRS e HIPEC

Byrwa *et al.* (22) reportaron los datos para los desenlaces de interés de forma conjunta para todos/as los/las pacientes y al final del seguimiento (ver Anexo V). La RS examinó diferentes tipos de HIPEC utilizados en pediatría, valoró la toxicidad y las complicaciones, así como su aplicación por cada tipo de tumor pediátrico. Todos los estudios incluidos fueron series de casos o estudios de caso, y el número total de pacientes con cáncer pediátrico que se incluyeron en esos estudios fue de 264.

Después de revisar los datos de esta RS, se observa que el tumor más común fue el TDCPR (n = 87 pacientes), seguido por el mesotelioma (n = 65), rhabdomyosarcoma (RMS) (n = 30), tumor primario de ovario (n = 16), carcinoma de colon (n = 11), sarcoma indiferenciado (n = 6), tumor de Wilms (n = 6), carcinoma hepatocelular (n = 5), y angiosarcoma (n = 4). Otros casos individuales fueron agrupados en la categoría “otros tipos de tumores”.

La RS de Byrwa *et al.* (22) no reportaba datos sobre supervivencia general a los tres y a los cinco años, o sobre supervivencia libre de enfermedad a los tres y a los cinco años. Tampoco proporcionan datos sobre la calidad de vida de los/las pacientes. Los/las autores/as presentan un resumen de los datos detallando el número de pacientes vivos/as al final del seguimiento en

cada estudio individual, y el número de pacientes libres de enfermedad al final del seguimiento (ver Anexo V).

En el Anexo VI se presenta la valoración de la calidad de la evidencia para cada desenlace de interés mediante el marco GRADE. Debido al tamaño de los estudios identificados, a la heterogeneidad en el tipo histológico, y la heterogeneidad en el tiempo de seguimiento al cual se reporta la tasa de supervivencia (desde los siete meses a los 100 meses), la evidencia fue valorada desde el principio como de muy baja calidad.

A continuación, se presentan los efectos globales del tratamiento mediante CRS e HIPEC en la CP pediátrica.

IV.1.3.1. Tasa de supervivencia general al final del seguimiento

No se han encontrado estudios que comparen la tasa de supervivencia general entre los pacientes tratados/as con CRS e HIPEC frente a quienes reciben solo quimioterapia o tratamiento habitual, por lo que el impacto de la CRS e HIPEC en la supervivencia general es difícil de valorar.

La tasa de supervivencia general al final del seguimiento entre las series de casos de cinco o más pacientes se sitúa entre el 22,22 % (34 meses de seguimiento) (46) y el 100 % (7 meses de seguimiento) (47) (**Calidad muy baja de la evidencia**) (ver perfil de evidencia GRADE en el Anexo VI).

IV.1.3.2. Tasa de supervivencia libre de enfermedad al final del seguimiento

En este caso tampoco había datos que compararan los resultados entre el grupo de pacientes tratado con CRS e HIPEC frente a un grupo de pacientes tratado con quimioterapia o tratamiento habitual, por lo que fue difícil valorar el impacto del tratamiento en la supervivencia libre de enfermedad.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad al final del seguimiento entre las series de casos con al menos cinco pacientes estaba entre el 11,11 % (46) (34 meses de seguimiento) y el 100 % (12 meses) (48) (**Calidad muy baja de la evidencia**) (ver el perfil de evidencia GRADE en el Anexo VI).

IV.1.3.3. Toxicidad aguda y complicaciones post-operatorias

La tasa de complicaciones post-operatorias estuvo entre el 10,53 % (49) y el 77,7 % (50) (**Calidad muy baja de la evidencia**) entre las series de casos de cinco o más pacientes (ver el perfil de evidencia GRADE en el Anexo VI).

Byrwa *et al.* (22) incluyeron un resumen de la toxicidad reportada y las complicaciones postoperatorias de los reportes publicados y que se recogen en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de datos sobre la toxicidad reportada y las complicaciones post-operatorias generales de reportes publicados de la HIPEC en pacientes en edad pediátrica

Referencia	N° de pacientes	Toxicidad aguda	Complicaciones post-operatorias
Hayes-Jordan 2012 (63)	23	11 pacientes Insuficiencia renal grado 3 o más (n = 5), disminución audición subclínica (n = 1), toxicidad hematológica grado 3 (n = 2), toxicidad hepática grado 3 (n = 2), cardiotoxicidad grado 3 (n = 1) e íleo grado 3 (n = 1).	7/27 procedimientos (26 %).
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2018 (51)	20	–	A los siete días post-HIPEC: 8/20 (40 %). Vejiga neurogénica temporal (n = 3), infección tracto urinario (n = 2), infección herida (n = 1), absceso (n = 1), y fístula enterocutánea (n = 1).
Malekzadeh <i>et al.</i> 2021 (64)	7	–	Ocho eventos inmediatos en siete pacientes. Pancreatitis y necrosis tubular aguda (n = 1), hiperbilirrubinemia (n = 1), efusión pleural bilateral (n=1), neumotórax (n = 1), y dos casos de anemia y dos más de coagulopatía, todos resueltos con atención de apoyo.
Scalabre A 2018 (9)	22	–	A los 30 días de HIPEC: 64 % de complicaciones (según la clasificación del <i>National Cancer Institute (NCI)</i> de los Estados Unidos, denominada <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i>) Toxicidad grado 4 hemoperitoneo (n = 1), fístulas gástricas (n = 1), fístula urinaria (n = 1), peritonitis biliar (n = 1), embolismo pulmonar (n = 1), aponeurectomía para síndrome compartimental en pantorrilla (n = 1), toxicidad grado 3 efusión pleural que requiere drenaje (n = 3), ascitis séptica (n = 1), infección del tracto urinario (n = 1), y anorexia.

Referencia	Nº de pacientes	Toxicidad aguda	Complicaciones post-operatorias
Stiles ZE 2020 (46)	9 con DSRTC	–	Complicaciones larga duración por CRS, HIPEC y radioterapia abdominal total (WART, por sus siglas en inglés). Gastroparesia (n = 1), obstrucción intestinal (n = 3), peritonitis esclerosante (n = 2) y cistitis hemorrágica (n = 2).
Whitlock RS 2021 (58)	1	–	Peritonitis esclerosante encapsulante 13 meses tras CRS, HIPEC y WART.

IV.1.4. Efectos de la intervención por tipo de cáncer

Algunos/as autores/as han demostrado que la supervivencia global de pacientes en edad pediátrica tratados con CRS e HIPEC puede depender del tipo de cáncer detrás de la CP.

Hayes-Jordan (43) demostró en 2015 que pacientes con TDCPR tenían una mejor supervivencia global ($p = 0,038$) que pacientes con otros tipos histológicos, aunque la supervivencia libre de enfermedad fue similar entre diferentes tipos histológicos (ver Figura 4).

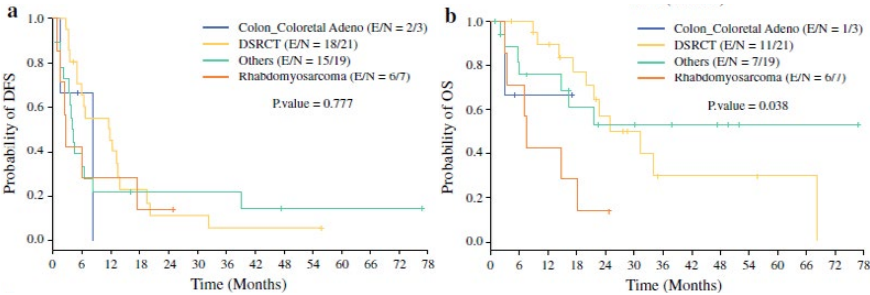


Figura 4. Supervivencia general por tipo de tumor.

Los/las mismos/as autores/as señalaron posteriormente que pacientes con TDCPR tenían una mediana de supervivencia global significativamente más larga tras la cirugía que pacientes con otros tipos de tumores (44,3 meses vs. 12,5 meses, $p = 0,0013$), siendo la supervivencia libre de enfermedad de 14,9 meses vs. 4,5 meses ($p = 0,0012$) (51).

Por esta razón, se han tratado de describir los resultados encontrados para cada tipo de tumor resumiendo los resultados por desenlace de interés de cada estudio.

Para este informe se recuperaron los estudios individuales y se revisaron los datos para ver si se podían obtener datos específicos para cada tipo de tumor, especialmente en relación con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los tres y cinco años.

Los datos obtenidos para cada tipo de tumor se describen a continuación.

IV.1.4.1. Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas (TDCPR)

Byrwa *et al.* (22) identificaron 14 estudios individuales (series de casos o reporte de casos) que incluían un total de 87 pacientes pediátricos con TDCPR, tratados con CRS e HIPEC, aunque se contabilizaron finalmente 82 pacientes (ver Tabla 2).

Seis de estos estudios incluyeron entre siete y 21 pacientes y los otros ocho, tres o menos pacientes.

Tabla 2. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes pediátricos con TDCPR

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con TDCPR		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Hayes-Jordan 2010 (52)	8	Se compararon pacientes sometidos/as a CRS e HIPEC (mediana de edad: 12 años) con 16 controles históricos que recibieron quimioterapia ± radioterapia o solo cirugía.	Mediana de supervivencia a los tres años: • CRS e HIPEC (n = 8): 71 % • Cirugía citorreductora (n = 7): 62 % • Solo quimioterapia (n = 9): 26 % (personas adultas) No tener metástasis extraabdominales beneficia la supervivencia. La morbilidad significativa después de HIPEC incluyó insuficiencia renal y gastroparesia.
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2012 (63)	13 (3-21 años)	27 procedimientos HIPEC realizados en 23 pacientes.	Toxicidad dosis limitante para HIPEC. No dan resultados por separado según el tipo de tumor.
Hayes-Jordan 2015 (43)	21 (3-21 años)	Pacientes en edad pediátrica	Mejora en la mediana de supervivencia general , dependiente de la extensión de la citorreducción (25 mm o menos) y un ICP < 16.

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con TDCPR		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Hayes-Jordan 2018 (51)	14 (no)	Pacientes con metástasis hepáticas resecables. Enfermedad con respuesta parcial o mejor a la quimioterapia neoadyuvante. Todos/as los/las pacientes recibieron WART. ICP media de 15.	Mediana de supervivencia a los tres años: CRS + HIPEC + WART: 79 % Complicaciones mayores postoperatorias: 40 % (6/14)
Stiles <i>et al.</i> 2020 (46)	9 (10-24 años)	CRS e HIPEC con WART adyuvante. Media de edad: 19 años.	Supervivencia general a los tres años: 55 %
Scalabre <i>et al.</i> 2018 (9)	7	Tres de los/las pacientes eran los/las de Msika <i>et al.</i> (60).	Supervivencia media general: 16,46 meses (IC del 95 % [7,75–25,18]). Supervivencia media libre de enfermedad: 7,72 meses (IC del 95 % [2,88–12,55]).
Whitlock <i>et al.</i> 2021 (58)	1	Niña de 13 años.	Peritonitis esclerosante encapsulante 13 meses después de recibir CRS, HIPEC y WART.
Sjoberg Bexelius <i>et al.</i> 2021 (54)	1	Niña de 7 años (CRS + HIPEC + WART)	Remisión completa 18 meses después de la cirugía (26 meses después del diagnóstico). Asistencia regular a la escuela.
Xiao <i>et al.</i> 2021 (56)	1	Niña de 8 años (CRS + HIPEC + WART + trasplante autólogo). ICP de 21.	Libre de enfermedad a los seis años.
Kartal <i>et al.</i> 2020 (55)	1	Niña de 10 años (HIPEC + trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas).	Supervivencia general: ocho meses después del procedimiento.
Fan <i>et al.</i> 2015 (53)	2	14 y 21 años (ICP de 5 y 12). HIPEC con cisplatino a 41,5 °C durante 90 minutos para ambos.	Supervivencia general 20 y 25 meses después del diagnóstico inicial.

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con TDCPR		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Siddiqui <i>et al.</i> 2020 (57)	3	PCI de 22, 26 y 27. CRS + HIPEC + trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Se realizó HIPEC tras la citorreducción con técnica cerrada utilizando cisplatino a 100 mg/m ² (dosis máxima de 130 mg) durante 90 minutos).	Supervivencia mediana de 37,5 meses con modalidades combinadas.
Cacciotti <i>et al.</i> 2022 (59)	1	Niña de 10 años, primer caso reportado de TDCPR con invasión perineural ascendente de la médula espinal y enfermedad metastásica recurrente con enfermedad positiva en el líquido cefalorraquídeo. CRS + HIPEC + quimioterapia.	Supervivencia general de 38 meses desde el diagnóstico inicial (seis meses desde el momento de la afectación del líquido cefalorraquídeo).
Msika <i>et al.</i> 2010 (60)	3*	Tres pacientes ya incluidos/as en Scalabre <i>et al.</i> (9) El procedimiento quirúrgico fue el mismo para los tres casos: citorreducción extendida de la enfermedad macroscópica asociada a HIPEC, con administración intraperitoneal a 41 °C a 43 °C como se describió anteriormente.	
TOTAL	82		

Tasa de supervivencia general al final del seguimiento

De los/las ocho pacientes que recibieron quimioterapia, HIPEC y CRS (10 mm o menos) en el estudio de Hayes-Jordan *et al.* de 2010 (52), cinco eran pacientes con menos de 18 años. La mediana de supervivencia general a los tres años frente al grupo de cirugía citorrreductora fue de 71 % vs. 62 %, respectivamente (no estadísticamente significativo) y de 26 % en el grupo que recibió solamente quimioterapia.

El mismo grupo de investigación publicó en 2018 que la supervivencia general a los tres años era del 79 % (51).

La última serie de casos retrospectiva (46) señaló que la supervivencia general mediana fue de 45 meses, la supervivencia general al año del 100 % y a los tres años del 55 %.

Tasa de supervivencia libre de enfermedad al final del seguimiento

Solo un estudio mencionó que la mediana de tiempo para la recurrencia era de 17 meses (rango de 10 a 48 meses). La mediana estimada de supervivencia libre de enfermedad fue de 12 meses y la supervivencia libre de enfermedad al año y a los tres años fue del 50 % y 13 %, respectivamente (46).

Complicaciones post-operatorias

Hayes-Jordan *et al.* (52) reportaron que una morbilidad significativa tras HIPEC incluía insuficiencia renal y gastroparesia, sin mortalidad perioperatoria. En 2018, estos/as autores/as reportaron que el 40 % de los/las pacientes tratados/as con CRS e HIPEC presentaron complicaciones mayores postoperatorias (51).

Stiles *et al.* (46) señalaron que ocho pacientes de su serie de casos (88,9 %) requirieron hospitalización adicional por indicaciones médicas y quirúrgicas relacionadas. Seis pacientes (66,7 %) requirieron 16 procedimientos subsecuentes tras la recuperación inicial (cuatro por recurrencia y 12 por otras indicaciones), siendo las indicaciones más comunes la gastroparesia ($n = 1$), obstrucción intestinal ($n = 3$) y cistitis hemorrágica ($n = 2$).

Factores asociados con baja supervivencia

Son varios los factores que se han asociado a una baja supervivencia.

Se ha descrito que la presencia de metástasis extraabdominales se correlaciona con una baja supervivencia ($p = 0,021$) (52), y que pacientes sin metástasis portales o hepáticas tenían una supervivencia libre de enfermedad mediana más larga que pacientes con metástasis en esos lugares (37,9 meses *vs.* 14,3 meses; $p = 0,02$) (51). Asimismo, se ha descrito que el 100 % de los/las pacientes sin metástasis hepáticas o portales no presentan recurrencia peritoneal tras la CRS e HIPEC (51), aunque los datos provienen de un solo estudio, con un seguimiento limitado y para un grupo muy seleccionado de pacientes.

También se ha sugerido que la mejora de los/las pacientes dependía de la extensión de la citorreducción (25 mm o menos) (43), así como de presentar un ICP menor de 16 (43,46).

Además de las series de casos descritas, también se han identificado múltiples publicaciones de estudios con uno o dos casos de pacientes en edad pediátrica con TDCPR y CP tratados/as con CRS e HIPEC en Australia (53), Reino Unido (54) o Turquía (55). También hay algunos casos en los que se añade trasplante autólogo de células hematopoyéticas al tratamiento (56,57).

Hay otras series de casos (58-60) que valoraron el uso de la CRS e HIPEC en niños/as con TDCPR. Esto señala que la TDCPR era el tumor más estudiado en población pediátrica.

Byrwa *et al.* también mencionaron dos estudios retrospectivos (61,62) que incluían niños/as entre sus pacientes, aunque no fue posible separar los resultados por edad. Los/as autores/as del primer estudio (61) encontraron que la adición de HIPEC a CRS (25 mm o menos) en pacientes que responden a la quimioterapia no modificaba la supervivencia general a los tres o cinco años. En un segundo estudio multicéntrico (62) con 100 pacientes con TDCPR (edad mediana de 25 años; mediana de seguimiento de 103 meses) se señalaron los factores predictivos para la cura (libres de enfermedad 100 meses después; rango de 22 a 139 meses) en los/las cinco pacientes (5 %) que sobrevivieron, que fueron un ICP menor de 12, estadio de la enfermedad, ausencia de metástasis extraperitoneales, CRS completa (2,5 mm o menos), y WART postoperatoria. El tratamiento con HIPEC fue administrado en 15 de 71 pacientes en quienes se consiguió una citorreducción completa y no fue predictivo de cura.

IV.1.4.2. Mesotelioma

En la literatura, Byrwa *et al.* (22) contabilizaron 64 pacientes en edad pediátrica con mesotelioma tratados/as con CRS e HIPEC, aunque al revisar los datos fueron 65. Los/las pacientes fueron incluidos/as en 10 series de casos retrospectivas o reporte de casos (9,43,45,47,50,63-67). Solo cinco estudios incluyeron cinco o más pacientes con mesotelioma y entre ellos/as, el estudio de Hayes-Jordan *et al.* (63) no proporcionó datos específicos relacionados con los desenlaces de interés.

Los cinco estudios restantes (43,45,50,66,67) fueron dos estudios de casos (66,67), dos estudios con dos casos cada uno de ellos (45,50), y un estudio que incluía cuatro pacientes con mesotelioma maligno (43).

La Tabla 3 resume los datos de los estudios individuales que incluyen pacientes con mesotelioma.

Tabla 3. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con mesotelioma

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con mesotelioma		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Bautista <i>et al.</i> 2014 (50)	2 (12,6 y 16,9 años)	Pacientes con malignidad abdominal y CP, tratados/as con HIPEC. HIPEC administrado con técnica abierta, con oxaliplatino (300 mg/m ²) e irinotecán (200 mg/m ²) o solo oxaliplatino (460 mg/m ²) durante 30 minutos a 43 °C.	Dos pacientes vivos/as: a los 9,6 y 6 años y sin recurrencia. Resultados generales de Bautista: 3-4 complicaciones en siete pacientes: intraabdominales (n = 3) o extraabdominales (n = 8). No hubo muertes relacionadas con el procedimiento. Cuatro pacientes vivos/as en remisión completa después de un seguimiento medio de 4,9 años (1,7-9,6).
Hayes-Jordan 2015 (43)	4	Pacientes con metástasis hepáticas resecables. Enfermedad con respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Todos los/las pacientes recibieron WART. ICP mediana de 15.	Complicaciones a los 30 días: una dehiscencia en uno de los pacientes. No se proporciona más información para los/las pacientes con mesotelioma.
Hayes-Jordan 2012 (63)	5 (número total de pacientes: 23)	Pacientes en edad pediátrica.	Mejora en la mediana de la supervivencia general , dependiente de la extensión de la citorreducción (25 mm o menos) y un ICP < 16. No se proporcionan datos según el tipo de tumor.
Zmora <i>et al.</i> 2018 (45)	2	Pacientes en edad pediátrica con malignidades intraabdominales diseminadas tratados/as con CRS e HIPEC.	Supervivencia libre de enfermedad de 20 meses (CRS de 2,5 mm o menos) y cisplatino: 100 %. Supervivencia libre de enfermedad de 48 meses (CRS de 2,5 mm o menos) y cisplatino: 100 %.
Malekzadeh <i>et al.</i> 2021 (64)	7 (12-18 años)	Mesotelioma peritoneal maligno.	Supervivencia mediana de 10 años: 5/7 (71 %)
Scalabre <i>et al.</i> 2018 (9)	7	HIPEC + CRS (10 mm o menos).	Supervivencia general media a los 60 meses (HIPEC + CRS (10 mm o menos): 100 % Supervivencia libre de enfermedad a los 60 meses: 4/7 (57 %).

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con mesotelioma		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Orbach <i>et al.</i> 2020 (65)	33 (mesotelioma multicístico del peritoneo (n = 6), mesotelioma maligno (n = 27)). Se realizó CRS-HIPEC en 19 pacientes.	19 mesoteliomas malignos pediátricos (< 18 años) Seguimiento mediano de 6,7 años. HIPEC + CRS (10 mm o menos).	Ninguno de los/las pacientes sufrió una recurrencia y no presentaron evidencia de enfermedad a los 20 y 48 meses de seguimiento. Supervivencia general a los cuatro años: 82,3 %. Libre de eventos: 45,1 %
Lamm <i>et al.</i> 2022 (66)	1 (15 años)	Adolescente masculino de 15 años con mesotelioma maligno testicular y metástasis retroperitoneales y peritoneales.	No se conoce.
Vermersch <i>et al.</i> 2020 (47)	9 pacientes con mesotelioma tratados con CRS e HIPEC (de un total de 11 pacientes).	El seguimiento varió de 1,8 a 15 años. El ICP no se reportó de manera consistente. El tipo de HIPEC varió.	Supervivencia media a tres años: 55 % (7/9 con WART y tres con trasplante de células). Complicaciones importantes: 3/9.
Brecht <i>et al.</i> 2012 (67)	1	Niña de 16 años, inicialmente considerada como cáncer de ovario, pero posteriormente confirmada como mesotelioma. Resección quirúrgica radical e HIPEC con carboplatino, seguida de dos ciclos de carboplatino/paclitaxel y seis ciclos de pemetrexed/cisplatino.	17 meses después del diagnóstico, la paciente sigue en remisión completa.
TOTAL	65		

Tasa de supervivencia general al final del seguimiento

La supervivencia general fue reportada en seis estudios, aunque uno de ellos (65) no proporcionaba datos separados para la supervivencia general a los cuatro años para pacientes con mesotelioma peritoneal maligno tratados/as con CRS e HIPEC. En este caso, la supervivencia general a los cuatro años, independientemente de la intervención implementada, fue del 82,3 % (de 67,8 % a 99,9 %) (65).

Scalabre *et al.* (9) señalaron que los/las siete pacientes incluidos/as (100 %) seguían vivos/as en una mediana de 60 meses, y en Malekzadeh *et al.* (64), cinco de los/las siete pacientes (71 %) estaban vivos/as al final del seguimiento (mediana de seguimiento de 10 años).

En el caso de Zmora *et al.* (45), ambos/as pacientes incluidos/as estaban vivos/as a los 20 y a los 48 meses tras el seguimiento.

Para los dos últimos reportes de caso (66,67), solo uno (67) proporcionaba información para este desenlace, señalando que la paciente estaba en remisión completa a los 17 meses tras el diagnóstico.

Tasa de supervivencia libre de enfermedad al final del seguimiento

Cinco estudios dieron datos sobre la supervivencia libre de eventos o la remisión completa al final del seguimiento.

Scalabre *et al.* (9) señalaron que cuatro de los/las siete pacientes estaban libres de enfermedad al final del seguimiento y Zmora *et al.* (45) señalaron que no había evidencia de enfermedad a los 20 y 48 meses tras el seguimiento en ambos/as pacientes incluidos/as. Orbach *et al.* (65) describieron que el 45,1 % de los/las pacientes estaban libres de enfermedad al final del seguimiento.

En la serie de casos de Bautista *et al.* (50), solo se incluyeron dos mesoteliomas papilares, y ambos/as estaban en remisión completa tras 9,6 meses y 6 años de seguimiento, respectivamente.

El reporte de caso de Brecht *et al.* (67) también dio información sobre este resultado, señalando que la paciente estaba en remisión completa 17 meses después del diagnóstico.

Complicaciones post-operatorias

La morbilidad post-operatoria fue reportada en cinco estudios. Las complicaciones incluidas en Bautista *et al.* (50) fueron efusión pleural bilateral y aplasia medular, respectivamente. Hayes-Jordan *et al.* (43) señalaron un/a solo/a paciente con complicaciones a los 30 días (una dehiscencia de la piel).

Vermersch *et al.* (47) señalaron complicaciones importantes en tres de nueve pacientes incluidos/as: dos drenajes torácicos para la ruptura diafragmática y una reintervención debido a un shock séptico secundario a una perforación gástrica y necrosis del conducto biliar hepático derecho.

No se describieron casos en Malekzadeh *et al.* (64).

El caso reportado por Brecht *et al.* (67) se complicó por una gastroparesia con náusea persistente que requirió descompresión del tubo nasogástrico y nutrición intravenosa con nutrición parenteral total durante aproximadamente dos semanas (67).

IV.1.4.3. Rabdomiosarcoma (RMS)

Byrwa *et al.* (68) identificaron 30 casos de RMS tratados con CRS e HIPEC en la literatura, procedentes de nueve series de casos y reportes de casos. El número de pacientes con RMS incluido en cada estudio y el resumen de los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla (Tabla 4). Uno de los estudios de caso no da datos sobre el seguimiento (68).

Tabla 4. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes pediátricos con rabdomiosarcoma (RMS)

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con RMS		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Gesche <i>et al.</i> 2019 (48)	6 (2-4,2 años)	CRS (de 2,5 mm o menos) e HIPEC, utilizando cisplatino (37,5–75 mg/m²) y doxorubicina (15 mg/m² en los/las últimos/as cuatro pacientes) durante 60 minutos a 42,5 °C. No se incluyeron pacientes si tenían tumores extra-abdominales o lesiones intraabdominales no resecables.	Seguimiento mediano de 12 meses: no evidencia de enfermedad: 6/6 (100 %). Eventos adversos de grado 3-4: 0. Proteinuria autolimitada: 2/6.
Hayes-Jordan 2012 (63)	2 con RMS (23 pacientes totales entre 3-21 años, 27 procedimientos realizados)	Pacientes en edad pediátrica, entre ellos dos con RMS	No se registraron muertes operatorias ni perioperatorias. Complicaciones quirúrgicas ocurrieron en siete de 27 procedimientos (26 %) (tres dehiscencias secundarias a infecciones de la herida que requirieron terapia con vacío y cuatro infecciones superficiales y no complicadas de la herida). El 85 % (23/27) tuvo una resección quirúrgica completa sin enfermedad al final de HIPEC. Nueve pacientes, el 33 % (9/27), tuvieron recurrencia en el abdomen y el 26 % mantuvo una remisión completa sin recurrencia, desde uno hasta cuatro años después de HIPEC.

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con RMS		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Hayes-Jordan 2015 (43)	7 (3-21 años)	Pacientes en edad pediátrica, sin más información	Mejora en la mediana de la supervivencia general, dependiente de la extensión de la citorreducción (25 mm o menos) y un ICP < 16, siendo el RMS la histología con peores resultados. Complicaciones: una dehiscencia de la herida quirúrgica y gastroparesia prolongada, una dehiscencia, dos infecciones del tracto urinario, una vejiga neurogénica, un/a paciente con insuficiencia renal GRADO 4 y diarrea por <i>Clostridioides difficile</i> , y uno/a con hipocalcemia.
Hayes-Jordan 2018 (51)	2 El total de pacientes del estudio fueron 14 con TDCPR, dos con RMS, tres otros sarcomas y un/a paciente repitió HIPEC.	No se dan por separado los datos de los/las dos pacientes con RMS. La edad mediana de los/las pacientes del estudio fue de 20,8 años. El ICP mediano fue de 15 (máximo 37). Tres pacientes tuvieron metástasis hepáticas, que fueron resecionadas en el momento de la HIPEC. Todos/as los/las pacientes tuvieron una citorreducción completa (CCR0-1).	Toxicidad limitante de la dosis para HIPEC. No se presentan resultados por tipo de tumor de manera separada. No hubo muertes ni eventos adversos graves relacionados con la cirugía citorreductora e HIPEC (perioperatorios). Dos eventos adversos de grado 4. De 35 efectos adversos, 16 fueron leucopenia o trombocitopenia de grado 1-3 que se resolvieron espontáneamente. A los 30 días después de HIPEC, siete pacientes no tuvieron complicaciones. Las complicaciones postoperatorias importantes ocurrieron en ocho pacientes (40 %): tres pacientes tuvieron vejiga neurogénica temporal, dos desarrollaron infecciones del tracto urinario y una infección de la herida, un absceso y una fístula enterocutánea ocurrieron en respectivos/as pacientes. El/la paciente que desarrolló una fístula enterocutánea había sido tratado/a previamente con radioterapia abdominal de alta dosis.
Zmora <i>et al.</i> 2018 (45)	3 (4, 6 y 9 años)	Dos RMS recurrentes y uno/a RMS diseminado.	Sin evidencia de enfermedad (28 o 29 meses de seguimiento): 2/3 (66,7 %). Un fallecimiento a causa de la enfermedad (a los 7 meses).

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con RMS		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Kazi <i>et al.</i> 2021 (69)	1 (niño de 2 años)	RMS primario intraperitoneal, tratado con quimioterapia, CRS e HIPEC, y sin radioterapia.	Libre de enfermedad (10 meses después).
Scalabre <i>et al.</i> 2018 (9)	1	El estudio incluye 22 pacientes, con una edad media al diagnóstico de 14,8 años (4,2-17,6 años).	No hay información separada para el/la paciente con RMS.
Zhu <i>et al.</i> 2022 (49)	7 (2-14 años) ICP de 2 a 12	CRS e HIPEC con doxorubicina e ifosfamida o cisplatino.	Sin evidencia de enfermedad: 6/7 a los 16 meses de seguimiento Supervivencia general a los 18 meses: 7/7.
Doctor <i>et al.</i> 2022 (68)	1 (niño de 2 años)	Niño de 2 años con RMS abdominopélvico que se somete a CRS-HIPEC.	Información sobre el procedimiento y el alta, sin datos sobre el seguimiento.
TOTAL	30		

Tasa de supervivencia general al final del seguimiento

Hayes-Jordan *et al.* (43) encontraron que la RMS era el tipo de tumor que peor tasa de supervivencia general presentaba en comparación con otros tumores (no se proporcionan más datos).

Zhu *et al.* (49) señalaron que los/las siete pacientes con RMS estaban vivos/as a los 18 meses (100 %). Gesche *et al.* (48) también mencionaron que los/las seis pacientes incluidos/as estaban vivos/as en un seguimiento mediano de 12 meses, y Zmora *et al.* (45) reportaron una muerte a los siete meses de seguimiento (33,3 %).

Tasa de supervivencia libre de enfermedad al final del seguimiento

Zhu *et al.* (49) señalaron que seis de siete pacientes (85,7 %) estaban vivos/as sin evidencia de enfermedad a los 18 meses, y Gesche *et al.* (48), que los/las seis pacientes incluidos/as estaban vivos/as sin evidencia de enfermedad en una mediana de 12 meses de seguimiento.

El caso reportado por Kazi *et al.* (69) no presentaba evidencia de enfermedad a los 10 meses, y Zmora *et al.* (45), que incluyó tres niños/as con RMS (de 4 a 9 años), registró dos pacientes sin evidencia de enfermedad a los 28 y 29 meses de seguimiento (66,7 %), respectivamente, y una muerte.

Complicaciones post-operatorias

Kazi *et al.* (69) no reportaron complicaciones en niños/as de 2 años tratados con CRS e HIPEC con cisplatino. En Hayes-Jordan *et al.* (43), todos los pacientes tuvieron complicaciones: un/una paciente con dehiscencia de la herida y gastroparesia prolongada, otro/a con dehiscencia de la piel, dos con infección del tracto urinario, uno/a con vejiga neurogénica y un/una paciente con fallo renal de grado 4 y diarrea por *Clostridioides difficile* y uno/a con hipocalcemia. No se pudo obtener más información del resto de los estudios.

IV.1.4.4. Carcinoma colorrectal

Nueve casos de cáncer pediátrico colorrectal (un caso tratado dos veces, con un total de 10 procedimientos HIPEC) fueron tratados en cinco centros. Los/las niños/as tenían entre 11 y 16 años. Todos/as fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante. La HIPEC fue mitomicina C en seis pacientes y cisplatino en tres.

Entre los/las pacientes con cáncer de colon y CP, seis tuvieron CRS completa (0 mm de tumor), no se conocía el resultado de tres y un/una paciente no recibió ningún tipo de CRS (41-45).

El número de pacientes con cáncer colorrectal incluido en cada estudio y el resumen de los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla (Tabla 5).

Tabla 5. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con carcinoma colorrectal

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con carcinoma colorrectal		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Oyeniya <i>et al.</i> 2015 (42)	5 (en el metaanálisis solo eran tres: los otros dos tenían 18 y 19 años).	Un/una paciente en edad pediátrica/a recibió tratamiento dos veces (a los 15 y 16 años). Otros/as dos, a los 11 y 12 años. CC-0 en tres casos (una CRS no realizada).	Sin evidencia de enfermedad: Un/una paciente 82 semanas (paciente tratado/a dos veces). Un/una paciente 40 semanas. Fallecimiento por enfermedad: un/una paciente 12 semanas (CRS no realizada).
Sorrentino <i>et al.</i> 2019 (41)	1	14 años, sin recurrencia, CC-0.	Sin evidencia de enfermedad a las 100 semanas de seguimiento.

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con carcinoma colorrectal		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Reingruber <i>et al.</i> 2007 (44)	1	12 años, CC-0 pero con recurrencia.	Fallecido/a por Enfermedad: 128 semanas de seguimiento.
Hayes-Jordan 2015 (43)	3	Sin información sobre la edad.	
Zmora <i>et al.</i> 2018 (45)	1	16 años, CC-O, con recurrencia.	Vivo con Enfermedad: 60 semanas.
TOTAL	11 (incluyendo los dos pacientes “mayores” de Oyeniyi <i>et al.</i> (42), de 18 y 19 años)		

Tasa de supervivencia general al final del seguimiento

Tres nueve pacientes tenían recurrencias locales, de los/las cuales dos murieron (un/una paciente sin alcanzar CRS).

Tasa de supervivencia libre de enfermedad al final del seguimiento

Tres pacientes estaban libres de enfermedad con un seguimiento medio de 74 semanas.

Complicaciones post-operatorias

Aunque parece que los procedimientos fueron bien tolerados en todos los casos, cabe señalar que la toxicidad y complicaciones pueden ser diferentes en los casos que reciben mitomicina C frente al resto (habitualmente cisplatino).

IV.1.4.5. Cáncer primario de ovario diseminado

La RS de Byrwa *et al.* (22) identificó 19 pacientes en edad pediátrica con cáncer de ovario primario tratadas con CRS e HIPEC, aunque finalmente solo fueron incluidas 16.

El número de pacientes con cáncer de ovario primario incluidas en cada estudio y el resumen de los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla (Tabla 6).

Tabla 6. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con cáncer de ovario primario

Estudios	Pacientes en edad pediátrica con cáncer de ovario		
	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Bautista <i>et al.</i> 2014 (50)	3 (11,8-13,3 años). Dos de esas pacientes fueron incluidas posteriormente en Scalabre <i>et al.</i> (9)	Un carcinoma de células pequeñas de ovario del tipo hipercalcémico; un tumor de células granulosas juvenil de ovario; un tumor del saco vitelino.	2/3 recidivaron y fallecieron a los 0,4 y 0,5 años. La otra estaba viva (en remisión completa) a los 1,7 años. Resultados generales de Bautista: Complicaciones grado 3-4 en siete pacientes: intraabdominales (n = 3) o extra-abdominales (n = 8). No se registraron muertes relacionadas con el procedimiento. Cuatro pacientes vivas en remisión completa después de un seguimiento mediano de 4,9 años (1,7-9,6).
Hayes-Jordan 2016 (71)	8 (4-8 años)	Un adenocarcinoma; un coriocarcinoma; un tumor de células de la granulosa de tipo juvenil; un tumor germinal mixto; un teratoma/sarcoma; un tumor del seno endodérmico; un tumor de célula germinal; un tumor de células de Sertoli-Leydig sercomatoide indiferenciado.	La CRS (25 mm o menos) seguida de HIPEC con cisplatino mostró una mediana de supervivencia general del 63 %. Tres pacientes fallecieron con un promedio de 25 meses de seguimiento (dos de ellas con CRS de menos de 20 mm). La tasa de complicaciones postoperatorias fue del 25 %.
Hayes-Jordan 2015 (43)	3	No se da más información.	–
Yee 2017 (70)	1 (19 años)	Paciente con tumor de células de Sertoli-Leydig (SLCT). Citorreducción completa con HIPEC de cisplatino dos veces. Recurrencia siete meses después.	Viva sin enfermedad 21 meses después del tratamiento. Sin complicaciones postoperatorias.
Zmora 2018 (45)	1 (11años)	SLCT. Con recurrencia extraperitoneal dos meses después de la cirugía.	Viva con enfermedad a los 38 meses de seguimiento.
TOTAL	18		

Cabe señalar que los estudios incluyen histologías muy diversas con pronósticos e historia natural muy variados.

Tasa de supervivencia general al final del seguimiento

Hayes-Jordan *et al.* (71) reportaron que el 63 % de las pacientes estaban vivas en una mediana de 25 meses de seguimiento (murieron tres pacientes).

En el caso reportado por Zmora *et al.* (45), se produce una recurrencia extraperitoneal dos meses después de la cirugía, aunque la paciente seguía viva con enfermedad a los 38 meses de seguimiento.

Tasa de supervivencia libre de enfermedad al final del seguimiento

En Bautista *et al.* (50), solo una de las tres pacientes incluidas seguía viva en remisión completa a 1,7 años de seguimiento (50), y la paciente incluida en Yee *et al.* (70) estaba viva sin enfermedad a los 21 meses desde la cirugía original.

Complicaciones post-operatorias

Hayes-Jordan *et al.* (71) describieron que la tasa de complicaciones post-operatorias fue del 25 %, entre las cuales se incluía una paciente que había sido tratada con WART de forma anterior y que desarrolló una fístula entero cutánea.

Yee *et al.* (70) no reportaron complicaciones post-operatorias 21 meses después de la cirugía original en la paciente incluida en el estudio.

Los otros estudios no mencionaron datos sobre complicaciones post-operatorias.

IV.1.4.6. Otros tipos de tumores

Para el resto de los tumores, se reportaron tres o menos casos de estudios por tipo de tumor (ver la Tabla 7). Para el angiosarcoma, Byrwa *et al.* (22) identificaron cuatro casos incluidos en tres estudios individuales (72-74); para el tumor de Wilms, se identificaron tres casos (45,49,63); y, para el sarcoma no diferenciado, solo se identificaron dos reportes de casos (49,75).

Tabla 7. Estudios sobre CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con otro tipo de tumores

Tipo de tumor	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Angiosarcoma			
Pariury H <i>et al.</i> 2019 (72)	1 (11 años)	Angiosarcoma metastásico de ovario con sarcomatosis peritoneal y ascitis maligna. Quimioterapia, CRS e HIPEC.	Sin evidencia de enfermedad 39 meses después del diagnóstico inicial 26 meses desde la finalización de una combinación de quimioterapia sistémica y CRS con HIPEC.
Winer <i>et al.</i> 2018 (73)	2 (10 y 13 años)	Angiosarcoma intraabdominal metastásico al peritoneo con ascitis. 13 años con un ICP de 16 y enfermedad con respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. CRS + HIPEC + ablación con ultrasonido de los implantes en la cápsula hepática. 10 años, ICP de 17 y enfermedad con respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.	Primer/a paciente (13 años): sin complicaciones postoperatorias. Recurrencia y quimioterapia de rescate 10 meses después de la operación. Segundo/a paciente (10 años): CRS y HIPEC más WART y quimioterapia adyuvante. No hubo complicaciones postoperatorias. Libre de enfermedad durante un año.
El-Sharkawy <i>et al.</i> 2017 (74)	1 (13 años)	Niña de 13 años con angiosarcoma, con quimioterapia neoadyuvante, CRS e HIPEC.	Libre de enfermedad a los 12 meses después del diagnóstico.
TOTAL	4		
Tumor de Wilms			
Zmora <i>et al.</i> 2018 (45)	1 (5 años)	Paciente con tumor de Wilms recurrente. Quimioterapia neoadyuvante + CRS + HIPEC. Recurrencia extraperitoneal tres meses después de la cirugía.	Tratamiento bien tolerado. Paciente vivo con enfermedad a los ocho meses de seguimiento.
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2012 (63)	1 (12 años)	Paciente con tumor de Wilms. Recurrencia seis meses después del final de la terapia. CRS completa e HIPEC.	Sin recurrencia abdominal 12 meses después de la cirugía. Única complicación: infección de la herida que sanó. Bien tolerado.

Tipo de tumor	Nº de pacientes	Tipo de pacientes y procedimiento	Resultados
Zhu <i>et al.</i> 2022 (49)	1 (22 meses de edad, segunda recurrencia).	ICP de 4. CRS completa e HIPEC.	Sin complicaciones registradas. Libre de enfermedad 31 meses después de la cirugía.
TOTAL	3		
Melanoma			
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2012 (76)	1 (3-años)	Melanoma leptomeníngeo y enfermedad abdominal extensa (ICP de 12). CRS e HIPEC con cisplatino.	Libre de enfermedad siete meses después del tratamiento. Falleció debido a enfermedad progresiva en un momento desconocido.
TOTAL	1		
Tumor miofibroblástico inflamatorio			
Garnier H <i>et al.</i> 2021 (77)	1 (paciente de 5 meses)	CRS e HIPEC modificado.	A los 12 meses de seguimiento desde la finalización del tratamiento, en remisión completa.
TOTAL	1		
Sarcoma miofibroblástico inflamatorio epiteliode			
Zhu <i>et al.</i> 2022 (49)	1 (5 años)	Primera recurrencia con sarcoma miofibroblástico inflamatorio epiteliode e IPC de 2. CRS e HIPEC con doxorubicina e ifosfamida.	Sin evidencia de enfermedad cinco meses después del tratamiento.
TOTAL	1		
Sarcoma histiocítico			
Sandler G <i>et al.</i> 2018 (78)	1 (paciente de 4 años)	Dos CRS con cisplatino e HIPEC + WART postoperatorio + dos años de talidomida.	Las complicaciones postoperatorias no están descritas, aunque se mencionan complicaciones a largo plazo. Libre de enfermedad siete años después del diagnóstico tras completar la terapia multimodal.
TOTAL	1		
Leiomiomasarcoma uterino			
Vaz <i>et al.</i> 2019 (79)	1 (16 años)	Los tres tumores fueron resecados completamente y se realizó HIPEC con cisplatino 84 mg y doxorubicina 25 mg a 42 °C durante una hora.	La paciente toleró bien la cirugía y actualmente está recibiendo gemcitabina y docetaxel.
TOTAL	1		

IV.1.5. Efectos de la intervención en la calidad de vida del paciente

No se han identificado estudios en pacientes en edad pediátrica que valoren el impacto de la CRS e HIPEC en su calidad de vida tras la cirugía ni durante el seguimiento.

En algunos estudios con pacientes en edad adulta se ha descrito que, aunque la calidad de vida puede verse afectada tras la realización del procedimiento, esta va mejorando con el tiempo y puede volver al estado basal a los seis o 12 meses después del procedimiento (80,81). Asimismo, se ha descrito que la calidad de vida emocional tiende a mejorar a los tres meses postcirugía, pero que la depresión, los síntomas gastrointestinales y los síntomas constitucionales prevalecen en diferentes puntos temporales tras la cirugía (80).

En un estudio reciente (81) en el que se realizaron encuestas a supervivientes de cirugías gastrointestinales/hepatobiliares vía grupos de apoyo online, se encontró que los/las pacientes adultos/as que habían sido tratados con CRS $\pm$ HIPEC valoraban como lo más importante la longevidad y la independencia funcional, con un grado de acuerdo moderado ($W = 39\%$). Los ítems que obtuvieron la menor puntuación fueron la experiencia con el tratamiento y el coste ($p < 0,001$). Se observó que tanto la calidad de vida mental como física eran más bajas en estos/as pacientes que en la población general, aunque la calidad de vida mental aumentaba con el tiempo ($p < 0,05$). Los/las autores/as concluyeron que las personas supervivientes de la CRS-HIPEC experimentaban una mejora en la salud física y mental a largo plazo de la misma forma que otros/as pacientes con cáncer sometidos a otras cirugías. Por ello concluyen que, dado que los/las pacientes priorizan la longevidad sobre otros desenlaces, el aumento de la supervivencia puede compensar la reducción temporal de la calidad de vida del/de la paciente (81).

IV. 2. Coste-efectividad de la CRS e HIPEC

IV.2.1. Resultados de la búsqueda

En la búsqueda sistemática realizada se identificaron 144 posibles referencias. De esas 144 referencias, se preseleccionaron 21, aunque ninguna de ellas abordaba el estudio de coste-efectividad o el coste medio por paciente de la CRS e HIPEC en el tratamiento de la CP pediátrica (ver Figura 5).

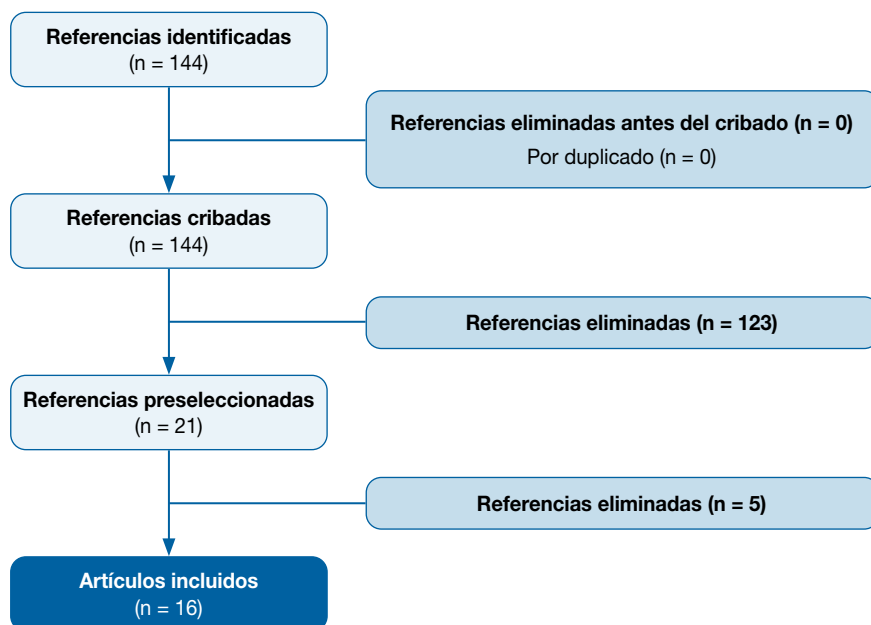


Figura 5. Diagrama de flujo PRISMA para coste-efectividad.

Nueve de las 21 referencias preseleccionadas proporcionaban, además del coste medio de la CRS e HIPEC por paciente en edad adulta con CP, datos sobre su coste-efectividad. Uno de estos estudios incluía cualquier tipo de cáncer (82), cuatro pacientes con cáncer de ovario (83-86) y otros cuatro pacientes con cáncer colorrectal (87-89,95).

De los 12 estudios restantes que estimaban el coste medio de la CRS e HIPEC por paciente, cinco fueron eliminados por no proporcionar datos sobre el tipo de paciente incluido (90), no incluían los costes de las complicaciones (91,92), no conseguir el texto completo (93) o tenían otro objetivo (94).

IV.2.2. Coste-efectividad y coste medio de la CRS e HIPEC en CP

Chua *et al.* (82) incluyeron 136 pacientes consecutivos/as de un hospital australiano con neoplasia maligna en la superficie peritoneal, la mayoría mujeres (57 %) de 52 años de media (DE 12) y sin metástasis extraperitoneales. El coste por año de vida ganado (AVG) en cada tipo de cáncer fue el siguiente (en dólares australianos (AUD)): en el cáncer de apéndice 37 737

AUD/AVG (22 679,48 € españoles a 2024); en el cáncer colorrectal 29 757 AUD/AVG (17 883,59 € españoles a 2024); en el pseudomixoma peritoneal 29 559 AUD/AVG (17 764,6 € españoles a 2024); en el mesotelioma peritoneal 20 521 AUD/AVG (12 332,87 € españoles a 2024); y en otros tipos de cáncer 22 091 AUD/AVG (13 276,42 € españoles a 2024) (82).

Los datos de coste-efectividad calculados por los estudios que proporcionan datos sobre un tipo de cáncer específico, así como el coste total por paciente tratado/a, se muestran también en la Tabla 8.

Tabla 8. Datos de ratio de coste-efectividad incremental (ICER) de los estudios de coste-efectividad identificados para CRS e HIPEC

Estudio	Tipos de cáncer incluidos	Costes incluidos	Coste por paciente
Koole SN 2019 Holanda (83)	Cáncer de ovario en estadio III	En base al ECA OVHIPEC. Los costes totales incluyen agentes quimioterápicos, test diagnósticos, visitas ambulatorias, costes sociales, costes de cirugía, costes de ingreso hospitalario, costes de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), costes estimados en asistencia sanitaria en caso de toxicidad. Los costes sociales se calcularon con la fórmula: período de fricción x. media de horas de trabajo x. costes de producción x. Participación media x. porcentaje de pacientes < 65 años de edad. No se pudo expresar el coste por unidad.	ICER 28 299 €/AVAC (*27 543 en € españoles a 2024) Coste total por paciente: 85 791 € (*86 499,14 en € españoles a 2024)
Kim JH 2023 Corea (84)	Cáncer de ovario estadio III-IV	Costes derivados de ECA KOV-HIPEC-01. Costes basados en Corea. Inclusión de los costes directos: costes cirugía normal + duración prolongada por HIPEC; material adicional y equipos, gasto en personal. Costes de ingreso en planta, UCI, costes diagnósticos, toxicidad y también gastos de seguimiento a cinco años.	ICER (dólares americanos: \$) 708,3/AVAC. (*462,13 en € españoles a 2024) Coste total: 19 060 \$ (*12 435,75 en € españoles a 2024)
Penn CA 2022 EE. UU. (86)	Cáncer de ovario epitelial	Cirugía, eventos adversos, estancia hospitalaria postcirugía (incluida UCI), quimioterapia adyuvante y coste de la atención sanitaria por año posterior	Coste total 38 405 \$ (25 978,8 en € españoles a 2024) ICER de 7 854 \$/AVG (*5 124,36 en € españoles a 2024)

Estudio	Tipos de cáncer incluidos	Costes incluidos	Coste por paciente
Lim 2019 EE. UU. (85)	Cáncer de ovario epitelial	Costes de tratamiento pre y postcirugía (evaluación clínica, administración quimioterapia, pruebas laboratorio, etc.), costes de cirugía, costes del postoperatorio (UCI y planta), seguimiento (pruebas de imagen, costes de asistencia sanitaria último año etc.).	ICER de 2436 \$/AVAC (*1866,5 en € españoles a 2024)
Cashin PH 2018 Suecia (87)	Cáncer colorectal	Datos de ECA Costes de sala de cirugía por minuto, costes de ingreso hospitalario, costes estándar para epidural o analgesia, costes por hora de ingreso en UCI, en planta de cirugía (costes laboratorio y medicaciones incluidas), radiología, visitas externas clínicas, quimioterapia, etc. Costes valorados de forma individual para complicaciones.	ICER de 310 000 SEK (EORTC-8D*)/AVAC (*28 191 en € españoles a 2024) SEK = corona sueca
Lee ZJ 2018 Singapur (88)	Cáncer colorectal	Costes hospitalarios, incluyendo costes inicio tratamiento y costes subsecuentes asociados a complicaciones y a progresión de la enfermedad.	Costes de 21 365,19 \$/AVG (*20 137,76 en € españoles a 2024)
Hamilton 2019 EE. UU. (89)	Cáncer colorectal	Costes estimados en dólares estadounidenses de 2017.	ICER 91 034 \$/AVAC (*69 751,68 en € españoles a 2024)
Chua 2010 Australia (82)	Pseudomixoma peritoneal, adenocarcinoma del apéndice, adenocarcinoma colorrectal, mesotelioma peritoneal y otro tipo como cáncer de ovario o adenocarcinoma de intestino delgado.	Costes directos: relacionados con el servicio en el punto de prestación de servicios (costes clínicos asociados con el/la paciente), costes sala operaciones, coste de procedimiento, costes de la patología, pruebas imagen, costes de cuidados en planta, de otros/as profesionales, fármacos, gastos de UCI. También prótesis, servicio lavandería, comida, etc. También del manejo de complicaciones y fallos de tratamiento.	ICER según el tipo de cáncer: - Apéndice: 37 737 AUD/AVG (*22 679,48 en € españoles a 2024) - Colorrectal: 29 757 AUD/AVG (*17 883,59 en € españoles a 2024) - Pseudomixoma peritoneal: 29 559 AUD/AVG; (*17 764,6 en € españoles a 2024) - Mesotelioma peritoneal: 20 521 AUD/AVG (*12 332,87 en € españoles a 2024) - Otros: 22 091 AUD/AVG (*13 276,42 en € españoles a 2024)

* Datos convertidos a euros españoles de 2024, en la página web <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx> (utilizando valores de PPA del FMI)

*EORTC-8D: European Organization for Research and Treatment of Cancer-8D

Por otro lado, los datos sobre el coste medio por paciente que reportan los siete artículos identificados (96-102), junto con los de Chua *et al.* (82), se describen en la Tabla 9.

Tabla 9. Datos de costes por paciente de los estudios identificados para CRS e HIPEC en pacientes con CP

Autor	Tipos de cáncer incluidos	Costes incluidos	Coste por paciente
Chua 2010 Australia (82)	Pseudomixoma peritoneal, adenocarcinoma del apéndice, adenocarcinoma colorrectal, mesotelioma peritoneal y otro tipo como cáncer de ovario o adenocarcinoma de intestino delgado.	Costes directos: relacionados con el servicio en el punto de prestación de servicios (costes clínicos asociados con el/la paciente), costes sala operaciones, coste de procedimiento, costes de la patología, pruebas imagen, costes de cuidados en planta, de otros/as profesionales, fármacos, gastos de UCI. También prótesis, servicio lavandería, comida, etc. También del manejo de complicaciones y fallos de tratamiento.	Coste por paciente en general: 66 456 AUD (*39 939,24 en € españoles a 2024) Coste por paciente según el tipo de cáncer: - Apéndice: 88 423 AUD (rango de 23 933 a 299 145) - Colorrectal: 66 148 AUD (rango 26 079-409 666) - Pseudomixoma peritoneal: 92 308 AUD (rango 11 562-501 144) - Mesotelioma peritoneal: 55 062 AUD (rango, 23 261-94 104) - Otros: 44 668 AUD (rango, 31 592-70 026)
Baratti 2010 Italia (101)	Carcinomatosis colorrectal, pseudomixoma peritoneal, mesotelioma, cáncer de ovario, gástrico, sarcomatosis abdominal, otros.	Tres fases de la estancia hospitalaria: el procedimiento en sí mismo, estancia preoperatoria y postoperatoria.	36 051,89 € (28 435,24-82 189,08) (*41 099,62 en € españoles a 2024; de 32 416,54 a 93 696,61)
Kilian M 2010 Alemania (102)	Diferentes tipos de cáncer	Cálculos mediante sistema <i>Grupos Relacionados de Diagnóstico</i> .	21 072 € (rango de 8657 a 55 904) (*24 331,8 en € españoles a 2024; de 9996,22 a 64 552,25)
Bagnoli 2015 Italia (96)	Cáncer de ovario epitelial, pseudomixoma peritoneal, colorrectal, mesotelioma.	Costes directos e indirectos: coste de sala de operaciones, personal clínico, de procedimiento, de patología, imagen, cuidados en planta, otros/as profesionales sanitarios/as, fármacos e ingreso en UCI.	Mediana del gasto por caso de 21 744 € (*23 319,72 en € españoles a 2024)

Autor	Tipos de cáncer incluidos	Costes incluidos	Coste por paciente
Squires 2015 EE.UU. (97)	Apéndice, colorrectal, células Goblet, mesotelioma.	El coste hospitalario: costes fijos (mantenimiento edificio, salario personal, etc.) y variables (procedimientos quirúrgicos y estancia postoperatoria de cada paciente). Costes sala operaciones, tiempo, equipos, coste de UCI y planta.	Coste medio por paciente de 49 248 \$ (± 15 554 \$) (*40 483,65 en € españoles a 2024 (± 12 785,96)
Hinkle 2016 EE.UU. (100)	Apéndice, ovario, colon, TDCPR, peritoneal primario, fibrolamelar, adenocarcinoma de intestino delgado.	Costes directos: costes sala de operaciones (anestesia, suministros, mano de obra), habitación y comida y fármacos.	Coste directo medio de 25 917 \$ (no dan intervalo) (*21 093,37 en € españoles a 2024)
McBride 2021 Australia (98)	Colorrectal, adenocarcinoma apendicular, pseudomixoma peritoneal, cáncer de ovario, otros.	Personal, cuidados intensivos, diagnóstico, gastos cirugía, otros. Costes, Costes no clínicos, bienes y servicios y transporte de paciente.	Dólares australianos Total: 130 804 AUD (105 744-153 972) (*63 768,24 en € españoles a 2024; de 51 551,25 a 75 062,87) Más caro el ovárico: 186 989 (140 525 a 193 096)
Abreu 2023 EE.UU. (99)	Adenocarcinoma colorrectal, neoplasia mucinosa del apéndice, mesotelioma, otros.	Costes directos: salarios personal, gasto de equipos, suministros médicos y quirúrgicos, fármacos, productos sanguíneos, implantes y productos químicos.	Mediana del coste directo por CRS/HIPEC fue de 44 770 \$ (rango, 35 933-60 207) (*29 210,31 en € españoles a 2024; de 23 444,59 a 39 282,22)

* Datos convertidos a euros españoles de 2024, en la página web <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx> (utilizando valores de PPA del FMI)

V. Consideraciones de implementación (aspectos organizativos, éticos, sociales y legales)

El tratamiento mediante CRS e HIPEC es un procedimiento de alta complejidad técnica, con una curva de aprendizaje y necesidad de recursos asistenciales, que idealmente se debería realizar en centros que cuenten con personal de cirugía con una formación específica y experiencia clínica contrastada, puesto que esta es la única manera de asegurar la selección adecuada de los/las pacientes, la calidad de la cirugía, un manejo seguro de la HIPEC intraoperatoria, una atención adecuada de las complicaciones, el acceso a tiempo de los tratamientos complementarios, el registro exhaustivo de la actividad y la participación en estudios de investigación. En general, se ha descrito que las instituciones y los/las profesionales sanitarios/as con interés en aplicar este procedimiento en el tratamiento de pacientes con CP deben tener en cuenta los siguientes aspectos (103):

1. Formación en el manejo operatorio y perioperatorio en la CRS e HIPEC en un centro de referencia. Puesto que se trata de cirugías complejas, sería deseable que estos programas de formación incluyeran a más de un/una clínico/a del centro.
2. El/la cirujano/a es solo una pieza del equipo que se necesita para poder aplicar esta técnica: se necesitan también perfusionistas con experiencia que sean capaces de monitorizar el flujo y la temperatura intraperitoneal durante el procedimiento. Los/las anestelistas deberían conocer los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la HIPEC y deberían comunicarse de forma continua con el personal de cirugía durante el procedimiento.
3. El equipo de quirófano necesita familiarizarse con el equipo utilizado durante el procedimiento, saber cómo se tiene que cuidar y cómo se deben desechar los materiales expuestos a los agentes quimioterápicos. El equipo más importante utilizado en la HIPEC incluye una bomba de rodillo y un intercambiador de calor, y existen diferentes dispositivos aprobados.

4. El cuidado preoperatorio incluye la educación del/de la paciente con personal de enfermería especializado para asegurar que las expectativas que se tienen con el procedimiento, la hospitalización, y el cuidado asociado con la CRS e HIPEC sean realistas.
5. Como se trata de una técnica en evolución, la aplicación de la CRS e HIPEC en estos/as pacientes deberían realizarse al amparo de estudios clínicos prospectivos, con la idea de recoger los datos necesarios que puedan ayudar a establecer la eficacia y seguridad de dicho procedimiento.

En el caso pacientes en edad pediátrica, la experiencia con respecto a la realización de CRS e HIPEC es mucho menor, ya que se trata de tumores muy infrecuentes en esta población y de un procedimiento excepcional en niños/as o adolescentes. Así, en España se publicaron a principios de 2020 los primeros dos casos de niños/as con CP que habían sido tratados/as mediante CRS e HIPEC por un equipo integrado por especialistas de distintas áreas pediátricas y de adultos/as, creado para tal fin en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) (104).

En este caso, señalaban que más de 40 profesionales habían colaborado en el abordaje de estos casos, consensuado en una Comisión de Tumores constituida de manera específica para tal fin, con la información clínica aportada en consulta y mediante técnicas de imagen. Uno de los hándicaps de la compleja intervención se centraba en la falta de experiencia del equipo médico en la aplicación de la nueva técnica en pacientes en edad pediátrica, dado que los conocimientos quirúrgicos previos habían sido adquiridos en pacientes en edad adulta con CP. En este sentido, se aplicaron los conocimientos y la sistematización de los procedimientos en personas adultas para incorporarlos en la edad pediátrica. Para ello, se consideró fundamental la integración del equipo multidisciplinario de adultos/as (anestesia, enfermería, intensivistas...), con amplia experiencia en este abordaje quirúrgico, con el equipo multidisciplinario infantil, para así conseguir adaptar la técnica (utilizando el instrumental y material quirúrgico infantil) con las mejores garantías.

Por ello, sería deseable que este procedimiento se centralizara en hospitales expertos en cáncer pediátrico, con equipos quirúrgicos expertos en cáncer infantil e idealmente, en el marco de ensayos clínicos.

En todo caso, es necesario señalar que las unidades o centros donde se realicen este tipo de tratamientos, el procedimiento se realice de una forma racional, ordenada y tutelada, evitando así resultados inadecuados o toxicidades innecesarias.

En 2007 surgió en España el Grupo Español de Carcinomatosis Peritoneal (GECOP), una agrupación de programas o servicios quirúrgicos españoles que se dedicaban al estudio y tratamiento de la CP y de tumores peritoneales primarios mediante CRS e HIPEC. De hecho, el primer registro español de casos de CP tratados mediante CRS e HIPEC data de 2006 (105).

El número de centros adscritos al grupo GECOP se ha ido incrementando de forma paulatina en el tiempo. En el Anexo VII se puede consultar la lista actualizada de centros adscritos al grupo GECOP a diciembre de 2022. Sería de interés conocer también si existen centros en los que se aplica la CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica para poder conocer el número de procedimientos que se realizan en nuestro contexto.

Se ha estimado que para alcanzar unas cifras aceptables de morbilidad postoperatoria y de supervivencia, la curva de aprendizaje oscila alrededor de 100-200 procedimientos, aunque esta curva dependerá también de la experiencia del personal de cirugía. En Francia, se publicó un estudio en 2015 (106), en el que se valoraba la curva y aprendizaje en función de la tasa de citorreducción alcanzada y la morbilidad asociada al procedimiento, encontrando que el número de casos necesarios a tratar para alcanzar el menor riesgo de citorreducción incompleta y morbilidad importante era de 140 y de 40 casos, respectivamente.

Sin embargo, la curva de aprendizaje puede variar en función de diversos factores, como la técnica de CRS e HIPEC que se esté utilizando. En el caso de la CRS e HIPEC mínimamente invasiva en pacientes con CP limitada, se ha publicado un estudio español reciente en el que se estima que, si esta intervención compleja se realiza en un centro oncológico con experiencia y alto volumen de casos, se podría establecer en 14 el número de pacientes necesario a tratar para alcanzar la curva de aprendizaje (107). En todo caso, cabe señalar que estos datos corresponden a la aplicación de la técnica en pacientes en edad adulta, y no en pacientes en edad pediátrica, para los que la curva de aprendizaje puede ser más compleja.

Por otro lado, se ha descrito que los costes de esta técnica son también muy importantes. Aunque los estudios de coste-efectividad identificados en población adulta sugieren que el uso de CRS e HIPEC en el tratamiento de la CP puede ser coste-efectiva, existen factores que tienen un impacto directo en el coste y que, de poder controlarlos, se obtendrían mejores resultados. Estos factores son la duración de la estancia hospitalaria, la duración de la estancia en UCI y el tiempo quirúrgico (91,101). Y entre los factores que pueden estar aumentando la duración de la estancia hospitalaria, y, por

lo tanto, el coste del procedimiento, se encuentran el tipo de complicaciones (de tipo Clavien-Dindo de grado II) y la necesidad de ostomía (91). En todo caso, estos datos son datos relacionados con la población adulta. Sería necesario contrastar si en pacientes en edad pediátrica estos factores son los mismos o si difieren en algún sentido, como puede ser en la duración de la estancia hospitalaria o en UCI.

Por otro lado, la experiencia con el procedimiento puede también afectar al coste total. En un estudio australiano reciente con pacientes en edad adulta se observó que el coste total de los primeros casos era de 142 496 AUD (rango de 130 576 a 170 285), y que éste se reducía en los/las últimos/as pacientes a 113 481 AUD (rango de 98 705 a 142 779) (98), probablemente debido a un menor número de complicaciones y estancias hospitalarias más cortas.

En cuanto a los aspectos éticos y legales, poco se ha descrito al respecto. Se trata de una cuestión muy importante porque se trata de una cirugía muy complicada que puede tener complicaciones quirúrgicas que afectan a la calidad de vida del/de la paciente, más si cabe tratándose de población pediátrica. Sería necesario monitorizar este aspecto en los casos de pacientes en edad pediátrica que sean candidatos a esta intervención, para tenerlos en cuenta a la hora de decidir si ser o no ser sometidos a este procedimiento quirúrgico. De hecho, en algunos centros tienen establecidas redes de pacientes que ya han sido tratados con CRS e HIPEC, que aconsejan a otros/as pacientes desde su experiencia. Esto podría tener un gran valor para los/las pacientes que sean candidatos/as a este procedimiento y para sus familiares (103).

VI. Discusión

Este informe se ha desarrollado siguiendo una metodología predefinida y robusta. Todos los pasos se han realizado por duplicado, lo que ayuda a limitar los errores durante el proceso. Además, la evidencia se ha evaluado siguiendo el marco GRADE, que es un método transparente para la presentación y evaluación de la evidencia. Con todo ello, la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica se ha basado en una RS que contaba con 37 estudios individuales que incluían pacientes en edad pediátrica con diferentes tipos de cáncer y CP. Debido a la baja incidencia de esta condición en población pediátrica y a que los estudios identificados son pequeñas series de casos de grupos muy diversos que incluyen diferentes histologías con pronósticos e historias naturales muy dispares y regímenes de tratamiento muy diversos, se ha descrito que la calidad de la evidencia para esta pregunta es de muy baja calidad.

La CP es muy rara en niños/as, y de forma diferente a lo que ocurre en personas adultas, los tipos de cáncer más frecuentemente asociados con la CP son el TDCPR y el mesotelioma, seguido del RMS. El tratamiento y manejo de estos/as pacientes requiere centros especializados con personal de cirugía experto, lo que hace que la realización de estudios multicéntricos con diseños de mejor calidad sea un tema complicado. Además, los criterios de inclusión de los estudios son muy estrictos (pacientes con tumores resecables y sin metástasis distantes), lo que dificulta la inclusión de un mayor número de pacientes en los ensayos.

Verwaal *et al.* (109) investigaron la existencia de registros internacionales sobre el uso de la CRS e HIPEC. Encontraron cinco bases de datos internacionales que diferían en el número de procedimientos registrados con relación a la población general, observando que había diferencias en la selección de los/las pacientes, una falta de acceso (cobertura) o una recogida inapropiada de los datos (109). Un aumento de la colaboración entre centros de diferentes países y una recogida prospectiva de los datos ayudaría a contar con mejores datos para evaluar la eficacia y seguridad de este procedimiento en estos/as pacientes, sobre todo en el caso de pacientes en edad pediátrica.

En relación con las características de los/las pacientes en edad pediátrica que se han asociado con la obtención de mejores resultados de supervivencia al ser tratados/as con CRS e HIPEC, se ha observado que aquellos/as pacientes con TDCPR tienen una supervivencia global mediana significativamente más larga que pacientes con otro tipo de tumores (de más de tres

años frente a un año, respectivamente), así como una mayor supervivencia libre de enfermedad (casi de un año más). Asimismo, los/las pacientes que no presentaban metástasis hepáticas o portales no reportaban recurrencia de la enfermedad tras la realización de la CRS e HIPEC, aunque se basan en los resultados de pocos/as pacientes y muy seleccionados/as.

Otros/as autores/as han observado que la extensión de la citorreducción (25 mm o menos), así como la puntuación del ICP, también se asociaban a una mejor supervivencia global (43,62). Byrwa *et al.* (22) concluyeron que era más probable que la CRS e HIPEC tuviera éxito en pacientes con una enfermedad intraabdominal limitada, una respuesta inicial a la quimioterapia neoadyuvante y una CRS exitosa en centros con experiencia en el procedimiento. En cualquier caso, este tipo de análisis podría ayudar a determinar en qué indicaciones sería más adecuado aplicar la CRS con HIPEC en pacientes en edad pediátrica con CP. Es cierto que la HIPEC puede ofrecer una posible alternativa de tratamiento que debería limitarse (al menos hasta disponer de más evidencia) a pacientes con un mal pronóstico basal y en quienes sea realista alcanzar un gradeo de resección quirúrgica completo o con un mínimo resto tumoral. Registrar estos datos de forma prospectiva para poder tenerlos en cuenta en el análisis ayudaría a guiar futuros pasos en este campo.

En cuanto a los factores que pueden estar influyendo en los resultados de los estudios que evalúan el uso de la CRS con HIPEC, se encuentra la adición de otras terapias como el trasplante autólogo de células hematopoyéticas o el uso de WART. La adición de estos tratamientos al procedimiento puede influir no sólo en el impacto sobre la supervivencia, sino también en el grado de toxicidad o de morbilidad asociada, por lo que esto también debería tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados de los estudios (46). En la población adulta, se ha visto, por ejemplo, que aquellos/as pacientes que recibieron tratamiento repetido de CRS/HIPEC frente a tratamiento único de CRS/HIPEC tenían mayores tasas de fistula y de complicaciones tardías importantes (108). La morbilidad pudo ser acumulativa entre los tratamientos utilizados, por lo que los posibles desenlaces de eficacia deberían ser ponderados frente a la toxicidad para decidir sobre el tratamiento (46). En los estudios con población pediátrica, no siempre se proporcionan datos sobre pacientes a quienes se les añadieron otras terapias, como WART. Por ello, se debería de incidir en la importancia de recoger este tipo de datos para poder tenerlos en cuenta en el análisis.

Otro de los aspectos que hay que tener en cuenta es que existe controversia sobre el efecto real de la adición de HIPEC a CRS en la supervivencia de estos/as pacientes. Se ha descrito que en pacientes con TDCPR

la adición de HIPEC no aumenta la supervivencia global a los tres o cinco años de seguimiento, aunque el estudio sí confirmaba el beneficio de la CRS en solitario (61). Honore C *et al.* (62) también señalaron en su estudio que la adición de HIPEC en 15 de 71 pacientes de la serie que alcanzaron una citorreducción completa no predijo la curación. Por ello, sería necesario contar con estudios que comparasen los resultados de ambas aproximaciones, para poder valorar el papel real de la HIPEC en el tratamiento de estos/as pacientes.

En cuanto a los beneficios de la CRS e HIPEC, no se han encontrado datos sobre el impacto de este procedimiento en la calidad de vida de pacientes en edad pediátrica con CP. Algunos estudios en personas adultas sugieren que, aunque la calidad de vida puede disminuir tras la intervención, ésta mejora con el tiempo, volviendo a la situación original entre los seis y 12 meses postintervención (80,81). Esto debería tenerse en cuenta porque la calidad de vida puede ser un desenlace crítico, más si cabe en población pediátrica. Además, cabe señalar que, aunque el tratamiento con CRS e HIPEC puede mejorar la supervivencia en pacientes con cierto tipo de tumores, ésta sigue siendo baja y se necesita más investigación al respecto. Tener información sobre cómo esta intervención afecta a la calidad de vida de pacientes en edad pediátrica con CP también es fundamental para ayudar a la toma de decisiones. Si no, se estaría añadiendo una toxicidad y sufrimiento innecesario a un grupo de pacientes con una esperanza de vida de por sí ya muy reducida.

En cuanto al coste efectividad del procedimiento, los estudios publicados en población adulta sugieren que se trata de un procedimiento coste-efectivo (82), aunque no se cuenta con datos con respecto a los costes en población pediátrica. El registro prospectivo de los datos de pacientes en edad pediátrica podría ayudar a estimar los costes y a valorar si se trata de un procedimiento coste-efectivo o no, y en qué casos podría ser más eficiente su implementación.

Otro aspecto que habría que tener en cuenta es que, si este tratamiento llegara a incluirse en la cartera de servicios del SNS, se debería ofrecer en centros que sean expertos en cáncer pediátrico, tanto desde el punto de vista médico, como quirúrgico, y que tuvieran colaboraciones con equipos de cirugía peritoneal de personas adultas con extensa experiencia en HIPEC.

VII. Conclusiones

Las conclusiones más importantes que se pueden obtener de este informe son las siguientes:

1. Los tipos de cáncer pediátrico en los que más se ha aplicado la CRS e HIPEC son el TDCPR y el mesotelioma, habiéndose descrito que son los/las pacientes con TDCPR quienes mejores resultados obtienen en supervivencia global frente al resto de tumores.
2. Entre los factores que se asocian a mejores resultados de la CRS e HIPEC se encuentran: 1) la no existencia de metástasis extraperitoneales; 2) presentar un ICP bajo; y, 3) haber conseguido una citorreducción completa.
3. La recogida sistemática del ICP y de la calidad de la cirugía (CCR0, CCR1), así como del estadiaje tumoral, son imprescindibles para poder interpretar los resultados de los estudios de forma adecuada.
4. La adición de otros tratamientos a la CRS e HIPEC, como WART, además de poder afectar a la eficacia del tratamiento, puede tener un impacto en la toxicidad y en la aparición de complicaciones postquirúrgicas, por lo que hay que tener en cuenta un balance entre los riesgos y los beneficios.
5. Son necesarios estudios que aclaren el papel de la HIPEC junto con la CRS, ya que en algunos estudios se ha visto que su adición puede no estar aumentando la eficacia del tratamiento.
6. Se identifica la necesidad de conocer cuál es el impacto que este procedimiento tiene no solo en la supervivencia, sino también en la calidad de vida de los/las pacientes en edad pediátrica.
7. Aunque los estudios en personas adultas parecen señalar que la CRS e HIPEC es un tratamiento coste-efectivo, no se han realizado estudios de este tipo en población pediátrica ni en el contexto español.

Por todo ello, se concluye que son necesarios estudios que proporcionen evidencia prospectiva sobre todos estos aspectos para poder establecer cuál es la eficacia y seguridad de la aplicación de este procedimiento en población pediátrica con CP. Además, en caso de contemplar la implementación de este procedimiento en el tratamiento de la CP pediátrica, se debería hacer un estudio de los centros en los que se podría ofrecer dicho

tratamiento, ya que se trata de un procedimiento complejo que necesita de un tiempo de aprendizaje y para lo que es necesario contar con un equipo multidisciplinar con experiencia en el procedimiento y en los cuidados que este tipo de pacientes necesita tanto en el pre como durante y en el postoperatorio.

VIII. Referencias

1. Cocolini F, Celotti A, Ceresoli M, Montori G, Marini M, Catena F, Ansaloni L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and neoadjuvant chemotherapy as prophylaxis of peritoneal carcinosis from advanced gastric cancer-effects on overall and disease free survival. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Aug;7(4):523-9. doi: 10.21037/jgo.2016.06.05
2. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol*. 2010 Sep;177(3):1053-64. doi: 10.2353/ajpath.2010.100105
3. Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2009 Mar-Apr;29(2):347-73. doi: 10.1148/rg.292085189.
4. Nadler A, McCart JA, Govindarajan A. Peritoneal Carcinomatosis from Colon Cancer: A Systematic Review of the Data for Cytoreduction and Intraperitoneal Chemotherapy. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015 Dec;28(4):234-46. doi: 10.1055/s-0035-1564431.
5. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*. 2014 Feb 1;134(3):622-8. doi: 10.1002/ijc.28373.
6. Flanagan M, Solon J, Chang KH, Deady S, Moran B, Cahill R, Shields C, Mulsow J. Peritoneal metastases from extra-abdominal cancer - A population-based study. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Nov;44(11):1811-1817. doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.049.
7. 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.
8. Lal DR, Su WT, Wolden SL, Loh KC, Modak S, La Quaglia MP. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg*. 2005 Jan;40(1):251-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.09.046.
9. Scalabre A, Philippe-Chomette P, Passot G, Orbach D, Elias D, Corradini N, Brugières L, Msika S, Leclair MD, Joseph S, Brigand C, Becmeur F, Soler C, Pezet D, Gagniere J, Glehen O, Sarnacki S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal perfusion with chemotherapy in children with peritoneal tumor spread: A French nationwide study over 14 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Apr;65(4). doi: 10.1002/pbc.26934.

10. van der Wal JB, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Dis.* 2007 Oct;9 Suppl 2:9-13. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01345.x.
11. Jayne D. Molecular biology of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 2007;134:21-33. doi: 10.1007/978-0-387-48993-3_2.
12. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 14;22(34):7692-707. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7692.
13. Diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/carcinomatosis-peritoneal/diagnostico-de-la-carcinomatosis-peritoneal> (acceso el 07/11/2024)
14. Manzanedo I, Pereira F, Cascales-Campos P, Muñoz-Casares C, Asensio E, Torres-Melero J, Prada-Villaverde A, Caravaca-García I, Gutiérrez-Calvo A, Vaqué J, Ortega G, Titos-García A, González-Sánchez L, Pérez-Viejo E, Serrano Á, Martínez-Torres B, Regecop Group. Treatment of Peritoneal Surface Malignancies by Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Spain: Results of the National Registry of the Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (REGECOP). *J Clin Med.* 2023 May 31;12(11):3774. doi: 10.3390/jcm12113774.
15. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995 Jan;221(1):29-42. doi: 10.1097/00000658-199501000-00004.
16. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 1;21(5):799-806. doi: 10.1200/JCO.2003.06.139.
17. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg.* 1999 Dec;384(6):576-87. doi: 10.1007/s004230050246.
18. Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980 Feb;40(2):256-60.
19. Harper MM, Kim J, Pandalai PK. Current Trends in Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Peritoneal Disease from Appendiceal and Colorectal Malignancies. *J Clin Med.* 2022 May 18;11(10):2840. doi: 10.3390/jcm11102840.
20. Elías-Fuentes A, Casado-Sánchez C, Recio-Recio M, Cáliz- Fuentes J, Jurado-Morata A, Cabrera-Arenas MI, González-Perales MC, Santos-Palomino MC. Protocolo para administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal con técnica cerrada y agitación por CO₂. *Revista Española de Perfusión.* N^o. 71, 2021; 17-29.

21. Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, Bhatt A, Ceelen W, Glehen O, Lordick F, Ramsay R, Sgarbura O, Van Der Speeten K, Turaga KK, Chand M. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 16;7(1):91. doi: 10.1038/s41572-021-00326-6.
22. Byrwa DJ, Twist CJ, Skitzki J, Repasky E, Ham PB 3rd, Gupta A. A Review of the Use of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Malignancy in Pediatric Patients. *Cancers (Basel)*. 2023 May 18;15(10):2815. doi: 10.3390/cancers15102815.
23. Epistemonikos Foundation. L-OVE platform [Internet]. [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://iloveevidence.com/>
24. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
25. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
26. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>
27. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBIM Evid Synth*. 2020 Oct;18(10):2127-2133. doi: 10.11124/JBISRIR-D-19-00099.
28. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
29. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. *Review Manager (RevMan)*. Copenhagen: <https://revman.cochrane.org/#/myReviews>.

30. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, Johnston BC, Karanickolas P, Akl EA, Vist G, Kunz R, Brozek J, Kupper LL, Martin SL, Meerpohl JJ, Alonso-Coello P, Christensen R, Schunemann HJ. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):173-83. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.08.001. Epub 2012 Oct 30. Erratum in: *J Clin Epidemiol.* 2015 Apr;68(4):475.
31. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schunemann HJ. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):158-72. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012.
33. Bendersky J, Auladell-Rispau A, Urrútia G, Rojas-Reyes MX. Methods for developing and reporting living evidence synthesis. *J Clin Epidemiol.* 2022 Dec;152:89-100. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.09.020.
34. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015 Jan 1;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
35. Tao J, Ji PT, Shen JJ, Lu Y. Survival and complications of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Sep;25(17):5330-5348. doi: 10.26355/eurrev_202109_26640.
36. Papageorgiou D, Manatakis DK, Papakonstantinou K, Kyriazanos ID. A comprehensive review of childbearing after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Oct;302(4):793-799. doi: 10.1007/s00404-020-05687-z.
37. López-López V, Cascales-Campos PA, Schneider MA, Gil J, Gil E, Gomez-Hidalgo NR, Parrilla P. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in elderly patients. A systematic literature review. *Surg Oncol.* 2016 Dec;25(4):378-384. doi: 10.1016/j.suronc.2016.09.002.
38. Sorrentino L, Serra F, Cabry F, Cauteroq N, Zmora O, Gelmini R. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer in the pediatric population: Cytoreductive surgery and HIPEC. A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Feb;47(2):211-215. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.021.
39. Vargiu V, Turco LC, Zannoni GF, Inzani F, Ferrandina G, Scambia G, Costantini B. Malignant rhabdoid tumor of the peritoneum, mimicking an advanced ovarian cancer: A case report with literature review. 2020;32(3):214-20. doi: [10.36129/jog.32.03.08](https://doi.org/10.36129/jog.32.03.08)

40. Gil A, Gomez Portilla A, Brun EA, Sugarbaker PH. Clinical perspective on desmoplastic small round-cell tumor. *Oncology*. 2004;67(3-4):231-42. doi: 10.1159/000081323.
41. Sorrentino L, Serra F, Cabry F, De Julis S, Barbieri E, Girardis M, Ceccarelli PL, Gelmini R. Cytoreductive surgery and HIPEC in a 14 years old patient with peritoneal recurrence of adenocarcinoma of the right colon. *Int J Surg Case Rep*. 2019;57:118-121. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.02.046.
42. Oyeniyi J, Wu J, Liu D, Yao JC, Green H, Albritton K, Huh W, Hayes-Jordan A. Treatment of carcinomatosis using cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in adolescents and young adults. *Am J Surg*. 2015 Apr;209(4):610-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.11.004.
43. Hayes-Jordan A, Green H, Lin H, Owusu-Agyemang P, Mejia R, Okhuysen-Cawley R, Cortes J, Fitzgerald NE, McAleer MF, Herzog C, Huh WW, Anderson P. Cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for children, adolescents, and young adults: the first 50 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1726-32. doi: 10.1245/s10434-014-4289-y.
44. Reingruber B, Boettcher MI, Klein P, Hohenberger W, Pelz JO. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion is an option for treatment of peritoneal carcinomatosis in children. *J Pediatr Surg*. 2007 Sep;42(9):E17-21. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.06.009.
45. Zmora O, Hayes-Jordan A, Nissan A, Kventse I, Newmann Y, Itskovsky K, Ash S, Levy-Mendelovich S, Shinhar D, Ben-Yaakov A, Toren A, Bilik R. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for disseminated intra-abdominal malignancies in children-a single-institution experience. *J Pediatr Surg*. 2018 Jul;53(7):1381-1386. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.09.014.
46. Stiles ZE, Murphy AJ, Anghelescu DL, Brown CL, Davidoff AM, Dickson PV, Glazer ES, Bishop MW, Furman WL, Pappo AS, Lucas JT Jr, Deneve JL. Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Long-Term Complications After Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jan;27(1):171-178. doi: 10.1245/s10434-019-07339-2.
47. Vermersch S, Arnaud A, Orbach D, Andre N, Berger C, Kepenekian V, Brigand C, Fresneau B, Poli-Merol ML, Habougat C, Varlet F, Scalabre A. Multicystic and diffuse malignant peritoneal mesothelioma in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun;67(6):e28286. doi: 10.1002/pbc.28286.
48. Gesche J, Beckert S, Neunhoeffer F, Kachanov D, Königsrainer A, Seitz G, Fuchs J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A safe treatment option for intraperitoneal rhabdomyosarcoma in children below 5 years of age. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Feb;66(2):e27517. doi: 10.1002/pbc.27517.

49. Zhu Z, Chang X, Wang J, Yang S, Qin H, Yang W, Cheng H, Meng D, Wang H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignant tumors in children: Initial experience in a single institution. *Front Surg*. 2023 Jan 11;9:1078039. doi: 10.3389/fsurg.2022.1078039.
50. Bautista F, Elias D, Pasqualini C, Valteau-Couanet D, Brugières L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis in pediatric solid malignancies: a single institution experience. *J Pediatr Surg*. 2014 Aug;49(8):1276-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.054.
51. Hayes-Jordan AA, Coakley BA, Green HL, Xiao L, Fournier KF, Herzog CE, Ludwig JA, McAleer MF, Anderson PM, Huh WW. Desmoplastic Small Round Cell Tumor Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Results of a Phase 2 Trial. *Ann Surg Oncol*. 2018 Apr;25(4):872-877. doi: 10.1245/s10434-018-6333-9.
52. Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, Xiao L, Anderson P. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *J Pediatr Surg*. 2010 May;45(5):1000-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.034.
53. Fan HS, I'Ons B, McConnell R, Kumar V, Alzahrani S, Morris DL. Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as treatment for desmoplastic small round cell tumour. *Int J Surg Case Rep*. 2015;7C:85-8. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.09.022.
54. Sjoberg Bexelius T, Chisholm JC, Okoye B, Cecil T, Angelini P, Dayal S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) as another treatment modality for desmoplastic round cell tumour patients: first paediatric experience from UK. *BMJ Case Rep*. 2021 Jan 28;14(1):e234876. doi: 10.1136/bcr-2020-234876.
55. Kartal I, Topgül, K, Aslan M.K, Dağdemir A, Özyürek E, Sarıkaya S. Addition of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after complete cytoreductive surgery in a child with desmoplastic small round cell tumour. *J. Exp. Clin. Med*. 2020;36:131-5. DOI: [10.5835/jecm.36.04.006](https://doi.org/10.5835/jecm.36.04.006)
56. Xiao J, Browning MB, Boyd KP, Suchi M, Turaga KK, Firat SY, Mortland LJ, Lal DR. Multimodal Therapy Including Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Can Result in Long-term Disease-free Survival in Pediatric Desmoplastic Small Round Cell Tumor With Extraperitoneal Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021 Aug 1;43(6):228-231. doi: 10.1097/MPH.0000000000001861.
57. Siddiqui A, Pinto N, Applebaum MA, Mak GZ, Cunningham JM, LaBelle JL, Nassin ML. The addition of autologous stem cell transplantation to neoadjuvant chemotherapy, radiation, and HIPEC for patients with unresectable desmoplastic small round cell tumor: a single center case series. *Int J Surg Oncol (N Y)*. 2020 Dec;5(6):e95. doi: 10.1097/ij9.0000000000000095.

58. Whitlock RS, Malik T, Smith V, Mahajan P, Hayes-Jordan A, Vasudevan SA. Sclerosing Encapsulating Peritonitis in a Pediatric Patient Treated With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021 Jul 1;43(5):e685-e688. doi: 10.1097/MPH.0000000000001899.
59. Cacciotti C, Samji N, Cox S, Yikilmaz A, Hann C, Marin JA, Fowler J, VanHouwelingen L, Athale U. Desmoplastic Small Round Cell Tumor With Ascending Intraspinal Metastasis at Recurrence: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Mar 1;44(2):e561-e566. doi: 10.1097/MPH.0000000000002138.
60. Msika S, Gruden E, Sarnacki S, Orbach D, Philippe-Chomette P, Castel B, Sabaté JM, Flamant Y, Kianmanesh R. Cytoreductive surgery associated to hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for desmoplastic round small cell tumor with peritoneal carcinomatosis in young patients. *J Pediatr Surg.* 2010 Aug;45(8):1617-21. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.03.002.
61. Subbiah V, Lamhamedi-Cherradi SE, Cuglievan B, Menegaz BA, Camacho P, Huh W, Ramamoorthy V, Anderson PM, Pollock RE, Lev DC, Qiao W, McAleer MF, Benjamin RS, Patel S, Herzog CE, Daw NC, Feig BW, Lazar AJ, Hayes-Jordan A, Ludwig JA. Multimodality Treatment of Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Chemotherapy and Complete Cytoreductive Surgery Improve Patient Survival. *Clin Cancer Res.* 2018 Oct 1;24(19):4865-4873. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0202.
62. Honoré C, Delhorme JB, Nassif E, Faron M, Ferron G, Bompas E, Glehen O, Italiano A, Bertucci F, Orbach D, Pocard M, Quenet F, Blay JY, Carrere S, Chevreau C, Mir O, Le Cesne A; French Network for Rare Peritoneal Malignancies (RENAPE), French Sarcoma Clinical Network (NETSARC). Can we cure patients with abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor? Results of a retrospective multicentric study on 100 patients. *Surg Oncol.* 2019 Jun;29:107-112. doi: 10.1016/j.suronc.2019.04.002.
63. Hayes-Jordan A, Green H, Ludwig J, Anderson P. Toxicity of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in pediatric patients with sarcomatosis/carcinomatosis: early experience and phase 1 results. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Aug;59(2):395-7. doi: 10.1002/pbc.24160.
64. Malekzadeh P, Good M, Hughes MS. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with cisplatin in pediatric patients with peritoneal mesothelioma: a single institution experience and long term follow up. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):326-331. doi: 10.1080/02656736.2020.1858194.
65. Orbach D, André N, Brecht IB, López Almaraz R, Ben-Ami T, Vermersch S, Carton M, Virgone C, Bisogno G, Schneider DT, Bajciová V, Reguerre Y, Galateau-Salle F, Stachowicz-Stencel T, Dvir R, Rees H, Bien E, Ferrari A, Ben Arush M. Mesothelioma in children and adolescents: the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT) contribution. *Eur J Cancer.* 2020 Nov;140:63-70. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.011.

66. Lamm AW, Hayes A, Sutherland R. Pediatric Patient Diagnosed With Testicular and Peritoneal Mesothelioma Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: From a Father's Asbestos Exposure? *Journal of Pediatric Surgical Nursing*. 2022;11(3):116-20. doi:10.1097/JPS.0000000000000349.
67. Brecht IB, Agaimy A, Besendörfer M, Carbon R, Thiel FC, Rompel O, Osinski D, Langer T, Metzler M, Holter W. Malignant peritoneal mesothelioma in a 16-year-old girl: presentation of a rare disease. *Klin Padiatr*. 2012 Apr;224(3):170-3. doi: 10.1055/s-0032-1308987.
68. Doctor JR, Solanki SL, Jain AR, Patil VP. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in a 2-YearOld Child with Abdominopelvic Rhabdomyosarcoma: A Case Report of Anaesthetic Concerns. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2022 Feb;50(1):68-71. doi: 10.5152/TJAR.2021.1118.
69. Kazi M, Qureshi SS. Primary Peritoneal Rhabdomyosarcomatosis in a 2-Year-Old Child Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy - Case Report and Review of Literature. *Indian J Surg Oncol*. 2021 Dec;12(Suppl 2):322-326. doi: 10.1007/s13193-021-01351-3.
70. Yee FZY, Tan GHC, Chia CS, Soo KC, Teo MCC. Uncommon indications for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Pleura Peritoneum*. 2017 Sep 1;2(3):129-136. doi: 10.1515/pp-2017-0017.
71. Hayes-Jordan A, Lopez C, Green HL, Xiao LC, Huh W, Herzog CE. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in pediatric ovarian tumors: a novel treatment approach. *Pediatr Surg Int*. 2016 Jan;32(1):71-3. doi: 10.1007/s00383-015-3814-9.
72. Pariury H, Golden C, Huh WW, Cham E, Chung T, Hayes-Jordan A. Pediatric ovarian angiosarcoma treated with systemic chemotherapy and cytoreductive surgery with heated intraperitoneal chemotherapy: Case report and review of therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jul;66(7):e27753. doi: 10.1002/pbc.27753.
73. Winer L, Macedo FI, Alfawaz A, Sommariva A, Cecchetto G, Podda A, Neville HL, Möller MG. Novel Therapy for Pediatric Angiosarcoma With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Nov;40(8):e505-e510. doi: 10.1097/MPH.0000000000001231.
74. El-Sharkawy F, Delgado PI, Podda A, Neville HL, Rojas CP. Angiosarcoma of the Pelvis in a 13-Year-Old Girl. *Pediatr Dev Pathol*. 2017 Mar-Apr;20(2):163-167. doi: 10.1177/1093526616686007.
75. Findlay BL, Gargollo PC, Granberg CF. Use of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Pediatric Sarcoma for Maximal Oncologic Control. *Urology*. 2020 Jul;141:139-142. doi: 10.1016/j.urology.2020.04.032.
76. Hayes-Jordan A, Green H, Prieto V, Wolff JE. Unusual cases: melanomatosis and nephroblastomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Pediatr Surg*. 2012 Apr;47(4):782-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.12.018.

77. Garnier H, Murawski M, Jastrzebski T, Pawinska-Wasikowska K, Balwierz W, Sinacka K, Gorecki W, Izycka-Swieszewska E, Czauderna P. Case Report: Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Application in Intraperitoneally Disseminated Inflammatory Myofibroblastic Tumor and in the Youngest Patient in the World: New Indication and Modification of Technique. *Front Surg*. 2021 Oct 12;8:746700. doi: 10.3389/fsurg.2021.746700.
78. Sandler G, Franklin A, Hayes-Jordan A. Histiocytic sarcoma in a child-successful management and long-term survival with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jul;65(7):e27054. doi: 10.1002/pbc.27054.
79. Vaz JA, Katebi Kashi P, Movahedi-Lankarani S, Piguet NB, Zeligs KP, Bijelic L, Rao UNM, Conrads TP, Maxwell GL, Darcy KM, Garg R. Sixteen year-old with leiomyosarcoma in a prior benign myomectomy site. *Gynecol Oncol Rep*. 2019 Aug 19;29:126-129. doi: 10.1016/j.gore.2019.08.002.
80. Morgan RB, Tun S, Eng OS. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a narrative review. *Dig Med Res* 2020;3:53.
81. Knotts CM, Osman MA, Aderonmu AA, Bahary N, Wagner PL, Bartlett DL, Allen CJ. Defining the Values and Quality of Life of Cancer Survivors Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: An International Survey Study. *Ann Surg Oncol*. 2023 Nov;30(12):7825-7832. doi: 10.1245/s10434-023-14034-w.
82. Chua TC, Martin S, Saxena A, Liauw W, Yan TD, Zhao J, Lok I, Morris DL. 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 Feb;251(2):323-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c9b53c.
83. Koole SN, van Lieshout C, van Driel WJ, van Schagen E, Sikorska K, Kieffer JM, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RH, de Hingh IH, van der Velden J, Arts HJ, Massuger LFAG, Aalbers AG, Verwaal VJ, Van de Vijver KK, Aaronson NK, van Tinteren H, Sonke GS, van Harten WH, Retèl VP. Cost Effectiveness of Interval Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Stage III Ovarian Cancer on the Basis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 10;37(23):2041-2050. doi: 10.1200/JCO.19.00594.
84. Kim JH, Chun SY, Lee DE, Woo YH, Chang SJ, Park SY, Chang YJ, Lim MC. Cost-effectiveness of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following interval cytoreductive surgery for stage III-IV ovarian cancer from a randomized controlled phase III trial in Korea (KOV-HIPEC-01). *Gynecol Oncol*. 2023 Mar;170:19-24. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.12.021.

85. Lim SL, Havrilesky LJ, Habib AS, Secord AA. Cost-effectiveness of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at interval debulking of epithelial ovarian cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2019 May;153(2):376-380. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.025.
86. Penn CA, Carballo EV, Walsh CS, Zivanovic O, Kim KH. Cost-effectiveness of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at primary cytoreduction of epithelial ovarian cancer based on residual disease status. *Gynecol Oncol Rep*. 2022 May 25;41:101009. doi: 10.1016/j.gore.2022.101009.
87. Cashin PH, Mahteme H, Syk I, Frödin JE, Glimelius B, Graf W. Quality of life and cost effectiveness in a randomized trial of patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jul;44(7):983-990. doi: 10.1016/j.ejso.2018.02.012.
88. Lee ZJ, Chia SL, Tan G, Soo KC, Teo CCM. Cost Effectiveness of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Management of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug;25(8):2340-2346. doi: 10.1245/s10434-018-6508-4.
89. Hamilton TD, MacNeill AJ, Lim H, Hunink MGM. Cost-Effectiveness Analysis of Cytoreductive Surgery and HIPEC Compared With Systemic Chemotherapy in Isolated Peritoneal Carcinomatosis From Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019 Apr;26(4):1110-1117. doi: 10.1245/s10434-018-07111-y.
90. Naffouje SA, O'Donoghue C, Salti GI. Evaluation of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a community setting: A cost-utility analysis of a hospital's initial experience and reflections on the health care system. *J Surg Oncol*. 2016 Apr;113(5):544-7. doi: 10.1002/jso.24162.
91. Schwartz PB, Stahl CC, Vande Walle KA, Pokrzywa CJ, Cherney Stafford LM, Aiken T, Barrett J, Acher AW, Levenson G, Ronnekleiv-Kelly S, Weber SM, Abbott DE. What Drives High Costs of Cytoreductive Surgery and HIPEC: Patient, Provider or Tumor? *Ann Surg Oncol*. 2020 Dec;27(13):4920-4928. doi: 10.1245/s10434-020-08583-7.
92. Schwartz PB, Stahl CC, Vidri RJ, Levenson GE, Puckett Y, Zafar SN, Varley P, Ronnekleiv-Kelly SM, Al-Niaimi A, Weber SM, Abbott DE. Rethinking Routine Intensive Care After Cytoreductive Surgery With Heated Intraperitoneal Chemotherapy: The Fiscal Argument. *Ann Surg Oncol*. 2022 Oct;29(11):6606-6614. doi: 10.1245/s10434-022-11967-6.
93. Tentes AA, Pallas N, Korakianitis O, Mavroudis C, Spiridonidou A, Zorbas G, Popidis S, Papadoniou N, Darladima V, Smyrnis A, Siopis C. The cost of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal malignancy in one Greek institute. *J BUON*. 2012 Oct-Dec;17(4):776-80.

94. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, De SM, Deraco M, Cavaliere F, Palatini P, Guasti F, Scalerta R, Lise M. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: phase I study. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):492-9. doi: 10.1002/encr.10176.
95. Vanounou T, Garfinkle R. Evaluation of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin in the Era of Value-Based Medicine. *Ann Surg Oncol*. 2016 Aug;23(8):2556-61. doi: 10.1245/s10434-016-5096-4.
96. Bagnoli PF, Cananzi FC, Brocchi A, Ardito A, Strada D, Cozzaglio L, Mussi C, Brusa S, Carlino C, Borrelli B, Alemanno F, Quagliuolo V. Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: cost analysis and sustainability. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Mar;41(3):386-91. doi: 10.1016/j.ejso.2014.12.004.
97. Squires MH 3rd, Staley CA, Knechtle W, Winer JH, Russell MC, Perez S, Sweeney JF, Maithel SK, Staley CA 3rd. Association between hospital finances, payer mix, and complications after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: deficiencies in the current healthcare reimbursement system and future implications. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1739-45. doi: 10.1245/s10434-014-4025-7.
98. McBride KE, Steffens D, Solomon MJ, Koh C, Ansari N, Young CJ, Moran B. Cost-analysis of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal malignancy: An Australian perspective with global application. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Apr;47(4):828-833. doi: 10.1016/j.ejso.2020.09.010.
99. Abreu AA, Farah E, Nix R, Kethley D, Coble C, Wan Z, Alterio RE, Ngo F, Wadhwa A, Karagkounis G, Salgado Pogacnik J, Wang SC, Augustine M, Yopp AC, Zeh HJ 3rd, Polanco PM. Cost Analysis and Financial Implications of a Peritoneal Surface Malignancy Program in the USA. *Ann Surg Oncol*. 2024 Jan;31(1):630-644. doi: 10.1245/s10434-023-14442-y.
100. Hinkle NM, MacDonald J, Sharpe JP, Dickson P, Deneve J, Munene G. Cytoreduction with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an appraisal of outcomes and cost at a newly established peritoneal malignancy program. *Am J Surg*. 2016 Sep;212(3):413-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.022.
101. Baratti D, Scivales A, Balestra MR, Ponzi P, Di Stasi F, Kusamura S, Laterza B, Deraco M. Cost analysis of the combined procedure of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2010 May;36(5):463-9. doi: 10.1016/j.ejso.2010.03.005.
102. Kilian M, Hammerich R, Langelotz C, Raue W, Tsilimparis N, Rau B, Hartmann J. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie im G-DRG-System. Analyse der Fallkostenkalkulationen eines universitären Maximalversorgers [Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the German DRG system. Analysis of case cost calculations of a maximum care university]. *Chirurg*. 2010 Nov;81(11):1005-12. German. doi: 10.1007/s00104-010-1927-1.

103. Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, McIntyre BC, Lowy AM. Technology for the delivery of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy: a survey of techniques. *Recent Results Cancer Res.* 2007;169:75-82. doi: 10.1007/978-3-540-30760-0_6.
104. Los niños con carcinomatosis peritoneal pueden hacer vida normal al poco tiempo de ser operados gracias a una novedosa técnica. Disponible en: <https://farmacosalud.com/los-ninos-con-carcinomatosis-peritoneal-pueden-hacer-vida-normal-al-poco-tiempo-de-ser-operados-gracias-una-novedosa-tecnica/>.
105. Gómez Portilla A, Barrios P, Rufian S, Camps B, Bretcha P, Gonzalez Bayon L, Torres Melero J, García Polavieja M, Gonzalez Moreno S. Management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Aug;32(6):628-31. doi: 10.1016/j.ejso.2006.03.027.
106. Voron T, Eveno C, Jouvin I, Beaugier A, Lo Dico R, Dagois S, Soyer P, Pocard M. Cytoreductive surgery with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program: Safe after 40 cases, but only controlled after 140 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Dec;41(12):1671-7. doi: 10.1016/j.ejso.2015.09.005.
107. Durán-Martínez M, Gómez-Dueñas G, Rodríguez-Ortíz L, Sanchez-Hidalgo JM, Suárez AG, Casado-Adam Á, Rufián-Peña S, Andujar BR, Valenzuela-Molina F, Vázquez-Borrego MC, Romero-Ruiz A, Briceño-Delgado J, Arjona-Sánchez Á. Learning curve for minimal invasive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) procedures. *Langenbecks Arch Surg.* 2023 Apr 12;408(1):146. doi: 10.1007/s00423-023-02882-9.
108. Bekhor E, Carr J, Hofstedt M, Sullivan B, Solomon D, Leigh N, Bolton N, Golas B, Sarpel U, Labow D, Magge D. The Safety of Iterative Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Carcinomatosis: A High Volume Center Prospectively Maintained Database Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2020 May;27(5):1448-1455. doi: 10.1245/s10434-019-08141-w.
109. Verwaal VJ, Rau B, Jamali F, Gilly FN, de Hingh I, Takala H, Syk I, Pelz J, Mulsow J, van der Speeten K, Shigeki K, Iversen LH, Mohamed F, Glehen O, Younan R, Yarema R, Gonzalez-Moreno S, O'Dwyer S, Yonemura Y, Sugarbaker P. Registries on peritoneal surface malignancies throughout the world, their use and their options. *Int J Hyperthermia.* 2017 Aug;33(5):528-533. doi: 10.1080/02656736.2017.1315178.

IX. Anexos

Anexo I. Estrategias de búsqueda

Anexo I.1. Estrategia de búsqueda para eficacia y seguridad, RS

Estrategia de búsqueda – agosto 2023

Tipo de evidencia	Revisiones sistemáticas
Población	Niños/as y adolescentes con neoplasias peritoneales
Intervención	Cirugía citorreductora
Fuente	Epistemonikos Database
Fecha de búsqueda	30 de Agosto de 2023
Filtros	Sin filtro por fecha, estado de publicación o idioma

Reporte en bloque

Estrategia booleana
(((((peritone* OR oment* OR intraperitone*) AND ((cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR metasta* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR oncolog*) OR (carcinomat* OR carcinos*) OR (sarcomat*)))) OR (pseudomyxoma* AND peritonei*)) AND (child* OR "school-age" OR "school age" OR "school-aged" OR preschool* OR "pre-school" OR toddler* OR boy* OR girl* OR preadolescen* OR infan* OR schoolchildren* OR pediater* OR paediatric* OR adolescen* OR youth* OR young* OR teen* OR "all ages") AND (cytoreduct* OR debulk*) AND ("critical review" OR "electronic search" OR "evidence-based analysis" OR "evidence-based review" OR "literature search" OR "meta analysis" OR "meta synthesis" OR "meta-analyse" OR "meta-analytic review" OR "meta-study" OR "meta-synthesis" OR "metaanalysis" OR "metasynthesis" OR "meta-analysis" OR "pooled effect" OR "random-effects model" OR "systematic quantitative review" OR "systematically searched" OR "systemic review" OR (review AND randomized) OR (systematic AND review) OR MEDLINE OR "literature review" OR PubMed))

Reporte línea por línea

Componente	#	Estrategia booleana	Hits
Población	#1	"Peritoneal neoplasms"[EET]	9108
	#2	peritone* OR oment* OR intraperitone*	
	#3	cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR metasta* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR oncolog*	
	#4	carcinomat* OR carcinos*	
	#5	sarcomat*	
	#6	#2 AND (#3 OR #4 OR #5)	
	#7	pseudomyxoma* AND peritonei*	
	#8	#6 OR #7	63871
	#9	#1 OR #8	63871
	#10	"Children and adolescents"[EET]	460035
	#11	child* OR "school-age" OR "school age" OR "school-aged" OR preschool* OR "pre-school" OR toddler* OR boy* OR girl* OR preadolescenc* OR infan* OR schoolchildren* OR pediatri* OR paediatr*	
	#12	adolescen* OR youth* OR young* OR teen*	
	#13	"all ages"	
	#14	#11 OR #12 OR #13	672125
	#15	#10 OR #14	682538
Intervención	#16	"Cytorreductive surgery"[EET]	35
	#17	cytorreduct* OR debulk*	9568
	#18	#16 OR #17	9570
Diseño de estudio	#19	"Systematic review"[EET]	526760
	#20	"critical review" OR "electronic search" OR "evidence-based analysis" OR "evidence-based review" OR "literature search" OR "meta analysis" OR "meta synthesis" OR "meta-analyse" OR "meta-analytic review" OR "meta-study" OR "meta-synthesis" OR "metaanalysis" OR "metasynthesis" OR "meta-analysis" OR "pooled effect" OR "random-effects model" OR "systematic quantitative review" OR "systematically searched" OR "systemic review" OR (review AND randomized) OR (systematic AND review) OR MEDLINE OR "literature review" OR PubMed	851545
	#21	#19 OR #20	875138
Combinación de términos	#22	#9 AND #15 AND #18 AND #21	7
Nota: EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy) : es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.			

Anexo I.2. Estrategia de búsqueda para informes de ETS

Estrategia de búsqueda – junio 2023

Tipo de evidencia	Evaluaciones de tecnología sanitaria / Health Technology assessments
Población	Pacientes con neoplasias peritoneales
Intervención	Cirugía citorreductora
Fuente	Epistemonikos Database
Fecha de búsqueda	9 de Junio de 2023
Filtros	Sin filtro por fecha, estado de publicación o idioma

Reporte en bloque

Estrategia booleana
(((((peritone* OR oment* OR intraperitone*) AND ((cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR metasta* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR oncolog*) OR (carcinomat* OR carcinos*) OR (sarcomat*))) OR (pseudomyxoma* AND peritonei*)) AND (cytoreduct* OR debulk*) AND ((technolog* AND (assessment* OR report*)) OR “HTA assessment” OR “HTA report”)))

Reporte línea por línea

Componente	#	Estrategia booleana
Población	#1	“Peritoneal neoplasms”[EET]
	#2	peritone* OR oment* OR intraperitone*
	#3	cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR metasta* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR oncolog*
	#4	carcinomat* OR carcinos*
	#5	sarcomat*
	#6	#2 AND (#3 OR #4 OR #5)
	#7	pseudomyxoma* AND peritonei*
	#8	#6 OR #7
	#9	#1 OR #8
Intervención	#10	“Cytoreductive surgery”[EET]
	#11	cytoreduct* OR debulk*
	#12	#10 OR #11

Componente	#	Estrategia booleana
Diseño de estudio	#13	"Health technology assessments"[EET]
	#14	(technolog* AND (assessment* OR report*)) OR "HTA assessment" OR "HTA report"
	#15	#13 OR #14
Combinación de términos	#16	#9 AND #12 AND #15

Nota: **EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy)**: es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.

Anexo I.3. Estrategia de búsqueda para evidencia económica

Estrategia de búsqueda – junio 2023

Tipo de evidencia	Evidencia económica
Población	Pacientes con neoplasias peritoneales
Intervención	Cirugía citorreductora
Fuente	Epistemonikos Database
Fecha de búsqueda	9 de Junio de 2023
Filtros	Sin filtro por fecha, estado de publicación o idioma

Reporte en bloque

Estrategia booleana
(((peritone* OR oment* OR intraperitone*) AND ((cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR metasta* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR oncolog*) OR (carcinomat* OR carcinos*) OR (sarcomat*))) OR (pseudomyxoma* AND peritonei*)) AND (cytoreduct* OR debulk*) AND (cost* OR economic* OR pharmacoeconomic* OR "pharmaco-economic" OR "pharmaco-economics" OR budget* OR expenditures* OR icer* OR qaly OR dollar* OR euro OR euros OR price* OR pricing OR financ* OR ((societal OR payer OR "health care system") AND perspective) OR (value AND mone*) OR markov* OR montecarlo* OR "monte carlo"))

Reporte línea por línea

Componente	#	Estrategia booleana
Población	#1	“Peritoneal neoplasms”[EET]
	#2	peritone* OR oment* OR intraperitone*
	#3	cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR metasta* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR oncolog*
	#4	carcinomat* OR carcinos*
	#5	sarcomat*
	#6	#2 AND (#3 OR #4 OR #5)
	#7	pseudomyxoma* AND peritonei*
	#8	#6 OR #7
	#9	#1 OR #8
Intervención	#10	“Cytoreductive surgery”[EET]
	#11	cytoreduct* OR debulk*
	#12	#16 OR #17
Diseño de estudio	#13	“Economic analysis”[EET]
	#14	cost* OR economic* OR pharmacoeconomic* OR “pharmaco-economic” OR “pharmaco-economics” OR budget* OR expenditures* OR icer* OR qaly OR dollar* OR euro OR euros OR price* OR pricing OR financ* OR ((societal OR payer OR “health care system”) AND perspective) OR (value AND mone*) OR markov* OR montecarlo* OR “monte carlo”
	#15	#13 OR #14
Combinación de términos	#16	#9 AND #12 AND #15

Nota: **EET (Epistemonikos Evidence Taxonomy)**: es el sistema utilizado en la base de datos Epistemonikos para indexar artículos. Se compone de distintos descriptores, ordenados en categorías, que se relacionan de manera jerárquica entre ellos. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de las preguntas en formato PICO o equivalentes.

Anexo II. Lista de estudios incluidos y excluidos para eficacia y seguridad

Estudios incluidos	Razones
Byrwa DJ, Twist CJ, Skitzki J, Repasky E, Ham PB 3rd, Gupta A. A Review of the Use of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Malignancy in Pediatric Patients. <i>Cancers</i> (Basel). 2023 May 18;15(10):2815. doi: 10.3390/cancers15102815.	RS que responde a la pregunta clínica.
Sorrentino L, Serra F, Cabry F, Cauteroq N, Zmora O, Gelmini R. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer in the pediatric population: Cytoreductive surgery and HIPEC. A systematic review. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2021 Feb;47(2):211-215. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.021.	RS que responde parcialmente a la pregunta clínica.

Estudios incluidos	Razones
Tao J, Ji PT, Shen JJ, Lu Y. Survival and complications of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> . 2021 Sep;25(17):5330-5348. doi: 10.26355/eurrev_202109_26640.	Pacientes ancianos.
Papageorgiou D, Manatakis DK, Papakonstantinou K, Kyriazanos ID. A comprehensive review of childbearing after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. <i>Arch Gynecol Obstet</i> . 2020 Oct;302(4):793-799. doi: 10.1007/s00404-020-05687-z.	Efecto en la maternidad.
López-López V, Cascales-Campos PA, Schneider MA, Gil J, Gil E, Gomez-Hidalgo NR, Parrilla P. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in elderly patients. A systematic literature review. <i>Surg Oncol</i> . 2016 Dec;25(4):378-384. doi: 10.1016/j.suronc.2016.09.002.	Pacientes ancianos.
Gil A, Gomez Portilla A, Brun EA, Sugarbaker PH. Clinical perspective on desmoplastic small round-cell tumor. <i>Oncology</i> . 2004;67(3-4):231-42. doi: 10.1159/000081323.	No es una RS.
Vargiu V, Turco LC, Zannoni GF, Inzani F, Ferrandina G, Scambia G, Costantini B. Malignant rhabdoid tumor of the peritoneum, mimicking an advanced ovarian cancer: A case report with literature review. 2020 Sep; 32 (3): 214-220. doi: 10.36129/jog.32.03.08	No es una RS.

Referencias

Tao J, Ji PT, Shen JJ, Lu Y. Survival and complications of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Sep;25(17):5330-5348. doi: 10.26355/eurrev_202109_26640.

Papageorgiou D, Manatakis DK, Papakonstantinou K, Kyriazanos ID. A comprehensive review of childbearing after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Oct;302(4):793-799. doi: 10.1007/s00404-020-05687-z.

López-López V, Cascales-Campos PA, Schneider MA, Gil J, Gil E, Gomez-Hidalgo NR, Parrilla P. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in elderly patients. A systematic literature review. *Surg Oncol*. 2016 Dec;25(4):378-384. doi: 10.1016/j.suronc.2016.09.002.

Sorrentino L, Serra F, Cabry F, Cauteroq N, Zmora O, Gelmini R. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer in the pediatric population: Cytoreductive surgery and HIPEC. A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Feb;47(2):211-215. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.021.

Byrwa DJ, Twist CJ, Skitzki J, Repasky E, Ham PB 3rd, Gupta A. A Review of the Use of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Malignancy in Pediatric Patients. *Cancers (Basel)*. 2023 May 18;15(10):2815. doi: 10.3390/cancers15102815.

Vargiu V, Turco LC, Zannoni GF, Inzani F, Ferrandina G, Scambia G, Costantini B. Malignant rhabdoid tumor of the peritoneum, mimicking an advanced ovarian cancer: A case report with literature review. 2020 Sep; 32 (3): 214-220. doi: 10.36129/jog.32.03.08.

Gil A, Gomez Portilla A, Brun EA, Sugarbaker PH. Clinical perspective on desmoplastic small round-cell tumor. *Oncology*. 2004;67(3-4):231-42. doi: 10.1159/000081323.

Anexo III. Características de las intervenciones en estudios primarios (obtenidos de Byrwa *et al.*, 2023)

Paper Referenced	Type of Malignancy	Type of HIPEC *	Temperature and Duration of HIPEC
Bautista et al. [7]	Ovarian tumors (3), mesothelioma (2), fibrolamellar hepatocellular carcinoma (2), other types (2)	Oxaliplatin 300 mg/m ² + Irinotecan 200 mg/m ²	43 °C, 30 min
Gesche et al. [8]	RMS (6)	Cisplatin 37.5-75 mg/m ² (6) Doxorubicin 15 mg/m ² (4)	42.5 °C, 60 min
Hayes-Jordan et al. 2010 [9]	DSRCT (8)	Cisplatin 100-150 mg/m ² (8) + Mitoxantrone (1)	40-41 °C, 90 min
Hayes-Jordan et al. 2015 [10]	DSRCT (21), RMS (7), mesothelioma (4), other (18)	Cisplatin 100 mg/m ²	41 °C, time unspecified
Hayes-Jordan et al. 2012 [11]	Melanoma (1), Wilms tumor (1)	Cisplatin 100 mg/m ²	41 °C, 90 min
Hayes-Jordan et al. 2012 [12]	DSRCT (13), mesothelioma (5), RMS (2), Wilms tumor (2), other (5)	Cisplatin 150 mg/m ²	40.5-41 °C, 90 min
Hayes-Jordan et al. 2016 [13]	Ovarian tumors (8)	Cisplatin 100 mg/m ²	41 °C, 90 min
Hayes-Jordan et al. 2018 [14]	DSRCT (14), RMS (2), undifferentiated sarcoma (2), other (2)	Cisplatin 100 mg/m ²	41 °C, 90 min
Pariury et al. [15]	Angiosarcoma (1)	Paclitaxel 40 mg/m ²	41.5 °C, 90 min
Sorrentino et al. [16]	Colon adenocarcinoma (1)	Mitomycin C	42 °C, 60 min
Winer et al. [17]	Angiosarcoma (2)	Mitomycin C 18 mg/m ² then 9 mg/m ² × 2 (1) Cisplatin 30 mg/m ² + Doxorubicin 100 mg/m ² (1)	41.5-42 °C 60-90 min
Zmora et al. [18]	RMS (3), mesothelioma (2), other (4)	Cisplatin 100 mg/m ² (7), Doxorubicin 20 mg/m ² (1), Mitomycin C (1)	41 °C, 90 min
Malekzadeh et al. [19]	Peritoneal mesothelioma (7)	Cisplatin 250 mg/m ² (7) + Paclitaxel 125 mg/m ² and 5-FU (3)	41.1-43 °C time unspecified
Reingruber et al. [20]	Colon adenocarcinoma (1)	Mitomycin C 30 mg/m ²	41.2 °C, 90 min
Whitlock et al. [21]	DSRCT (1)	Cisplatin 100 mg/m ²	40.0 °C, 90 min
Stiles et al. [22]	DSRCT (10)	Cisplatin 100 mg/m ² (8), Mitomycin-C (1), Melfalphan (1)	42 °C, 60-90 min
Findlay et al. [23]	Undifferentiated sarcoma (1)	Cisplatin 100 mg/m ²	42.5 °C, 90 min
Kazi et al. [24]	RMS (1)	Cisplatin 100 mg/m ²	41.5-42 °C, 90 min
Scalabre et al. [25]	Mesothelioma (7), DSRCT (7), RMS (1), ovarian tumors (2), other types (5)	Oxaliplatin 300 mg/m ² + Irinotecan 200 mg/m ² (7), Cisplatin + Doxorubicin (2), Oxaliplatin (2), Mitomycin + Cisplatin (9), Cisplatin + Ametecyn (1), Cisplatin 200 mg/m ² (1)	41-44 °C, 30-90 min
Boxelius et al. [26]	DSRCT (1)	Cisplatin 100 mg/m ²	41 °C, 90 min
Zhu et al. [27]	RMS (7), Wilms tumor (2), clear cell sarcoma of kidney (2), sarcoma (2), other types (6)	Doxorubicin 15 mg/m ² + Ifosfamide 1 g/m ² (11), Doxorubicin 15 mg/m ² + Cisplatin 50 mg/m ² (5), Cisplatin 50 mg/m ² (3)	40.5-41.5 °C, 60 min
Doctor et al. [28]	RMS (1)	Cisplatin	41.5-42.0 °C, 60 min
Xiao et al. [29]	DSRCT (1)	Cisplatin	40.5 °C, 90 min
Kartal et al. [30]	DSRCT (1)	Irinotecan 200 mg/m ² + Oxaliplatin 300 mg/m ²	41.0 °C, 60 min
Fan et al. [31]	DSRCT (2)	Cisplatin	41.5 °C, 90 min
Oyeniyi et al. [32]	Colon carcinoma (5)	Mitomycin C (3), Oxaliplatin (2)	NR
Orbach et al. [33]	Mesothelioma (27)	Cisplatin + Doxorubicin (9), Cisplatin + Mitomycin (5), Cisplatin (3), Oxaliplatin + Irinotecan (2), Cisplatin + Paclitaxel (1), unspecified (3)	NR
Siddiqui et al. [34]	DSRCT (3)	Cisplatin 100 mg/m ²	Temperature unspecified, 90 min
Cacciotti et al. [35]	DSRCT (1)	Cisplatin	NR
Lamm et al. [36]	Mesothelioma (1)	Cisplatin	NR
Msika et al. [37]	DSRCT (3)	Cisplatin 75 mg/m ² + Mitomycin C	41.0-43.0 °C, 30 min
Vermersch et al. [38]	Mesothelioma (9)	Cisplatin + Mitomycin (4), Oxaliplatin + Irinotecan (2), Cisplatin + Doxorubicin (2), Methotrexate (1)	42.0-43.0 °C, 30-60 min
Sandler et al. [39]	Histiocytic sarcoma (1)	Cisplatin	NR
Brecht et al. [40]	Mesothelioma (1)	Cisplatin	41.0 °C, 60 min
El-Sharkawy et al. [41]	Angiosarcoma (1)	Mitomycin C	Temperature unspecified, 90 min
Vaz et al. [42]	Leiomyosarcoma (1)	Cisplatin + Doxorubicin	42.0 °C, 60 min
Garnier et al. [43]	Inflammatory myofibroblastic tumor (1)	Doxorubicin	Temperature unspecified, 30 min

DSRCT: desmoplastic small round cell tumor; RMS: rhabdomyosarcoma; NR: not reported; min: minutes. * Concentration specified, otherwise not reported. Number included in parentheses is the number of patients who received that HIPEC if not all patients received the same HIPEC.

Anexo IV. Valoración de la calidad de los estudios

Anexo IV.1. Valoración de la calidad de RS

AMSTAR 2 CHECKLIST	Byrwa <i>et al.</i> 2023	Sorrentino <i>et al.</i> 2021
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo? **	No	No
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva? **	Sí	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	No
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	No
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? **	No	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes	Yes
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión? **		
Ensayos clínicos aleatorizados	NA	NA
Estudios No Aleatorizados de Intervención	Sí Parcial	No
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	No
11. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? **		
Ensayos clínicos aleatorizados	NA	NA
Estudios No Aleatorizados de Intervención	NA	NA
12. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?	NA	NA
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?**	No	No

AMSTAR 2 CHECKLIST	Byrwa et al. 2023	Sorrentino et al. 2021
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No	Sí
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*	NA	NA
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí
CONCLUSIÓN FINAL	CRÍTICAMENTE BAJA	CRÍTICAMENTE BAJA

Tabla 1. Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión

CONFIANZA	Nº sesiones diarias o semanales
Alta	Ninguna debilidad crítica y hasta uno no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios.
Media	Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles.
Baja	Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles.
Críticamente Baja	Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos: la RS no es confiable.

Para citar esta herramienta:

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Anexo IV.2. Valoración de la calidad de reportes de caso, series de casos y estudios de caso-control

Anexo IV.2.1. Reportes de caso

Teniendo en cuenta la Lista de Verificación para Reportes de Caso 2020 del JBI (https://jbi.global/sites/default/files/2020-08/Checklist_for_Case_Reports.pdf), se han utilizado los siguientes criterios para clasificar la calidad de los estudios individuales: los artículos que cumplen más del 80 % de los criterios (siete o más preguntas respondidas como “SI”) se consideran de alta calidad; si hay tres o menos respuestas “SI” (40 %), se clasificarían como de baja calidad; y los que se encuentran entre estas dos categorías serían de calidad media. En resumen: nivel de calidad bajo: $\leq 3/8$; nivel de calidad promedio: 4-6/8; alto nivel de calidad: $\geq 7/8$.

Reportes de caso n = 17;

Opciones: Yes/No/Unclear/Not applicable

Nº	Item	Pariury et al.	Sorrentino et al.	Reingrub et al.	Whitlock et al.	Findlay et al.	Kazi et al.	Sjöberg Bevelius et al.	Doctor et al.	Xiao et al.	Kata et al.	Cacciotti et al.	Lamm et al.	Sandler et al.	Brecht et al.	El-Sharkawy et al.	Vaz et al.	Garnier et al.
1	Were patient's demographic characteristics clearly described?	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
2	Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	YES	YES	NO	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
3	Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES

.../...

Nº	Item	Pariury <i>et al.</i>	Sorrentino <i>et al.</i>	Reingrub <i>et al.</i>	Whitlock <i>et al.</i>	Findlay <i>et al.</i>	Kazi <i>et al.</i>	Sjöberg Bevelius <i>et al.</i>	Doctor <i>et al.</i>	Xiao <i>et al.</i>	Karta <i>et al.</i>	Cacciotti <i>et al.</i>	Lamm <i>et al.</i>	Sandler <i>et al.</i>	Breth <i>et al.</i>	Ei- Sharkawy <i>et al.</i>	Vaz <i>et al.</i>	Garnier <i>et al.</i>
4	Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
5	Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	UNCLEAR	UNCLEAR	YES	YES	YES	UNCLEAR	YES
6	Was the post-intervention clinical condition clearly described?	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	UNCLEAR	UNCLEAR
7	Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	UNCLEAR	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	UNCLEAR	NO
8	Does the case report provide takeaway lessons?	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	YES
CALIDAD GENERAL		ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	MEDIA	MEDIA	MEDIA
COMENTARIOS (incluyendo razones de exclusión)		7 YES	8 YES	7 YES	8 YES	8 YES	8 YES	8 YES	8 YES	8 YES	8 YES	7 YES	7 YES	8 YES	7 YES	6 YES	4 YES	6 YES

Anexo IV.2.2. Series de caso y estudios de caso control

Teniendo en cuenta la Lista de Verificación para la Serie de Casos/Caso Control 2020 del JBI (https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Control_Studies2017_0.pdf), el método de calificación de la calidad de los estudios ha sido el siguiente: Nivel de calidad bajo: $\leq 3/10$; nivel de calidad promedio: 4-7/10; alto nivel de calidad: $\geq 8/10$.

Reportes de caso n = 19

Opciones: Yes/No/Unclear/Not applicable

N	Item	Baifista et al.	Geste et al.	Hayes-Jordan et al. 2015	Hayes-Jordan et al. 2012b	Hayes-Jordan et al. 2012a	Hayes-Jordan et al. 2016	Hayes-Jordan et al. 2018	Winer et al.	Zimra et al.	Menzapeli et al.	Stiles et al.	Scobbie et al.	Zhu et al.	Fan et al.	Qiyani et al.	Ordan et al.	Sidiqi et al.	Misra et al.	Vermersch et al.
1	Were there clear criteria for inclusion in the case series?	YES	YES	YES	UNCLEAR	UNCLEAR	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES	YES	NO	YES
2	Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
3	Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	YES	UNCLEAR	YES	YES	UNCLEAR	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
4	Did the case series have consecutive inclusion of participants?	YES	UNCLEAR	YES	NO	UNCLEAR	YES	YES	UNCLEAR	YES	YES	YES	YES	YES	UNCLEAR	YES	YES	YES	UNCLEAR	YES
5	Did the case series have complete inclusion of participants?	YES	NO	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	YES	UNCLEAR	YES	YES	YES	YES	YES	UNCLEAR	YES	YES	YES	UNCLEAR	UNCLEAR

.../...

N	Item	Bullista et al.	Gesche et al.	Hayes-Jordan et al. 2015	Hayes-Jordan et al. 2012b	Hayes-Jordan et al. 2012a	Hayes-Jordan et al. 2016	Hayes-Jordan et al. 2018	Winer et al.	Zimra et al.	Mackenzie et al.	Stiles et al.	Scabane et al.	Zhu et al.	Fa et al.	Ogunji et al.	Ochoa et al.	Sobuj et al.	Moh et al.	Vamerschi et al.
6	Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	YES	YES	NO	YES	NO	UNCLEAR	NO	YES	NO	YES	NO	YES	YES	YES	NO	YES	YES	YES	YES
7	Was there clear reporting of clinical information of the participants?	YES	YES	YES	YES	UNCLEAR	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
8	Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
9	Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	NO	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR
10	Was statistical analysis appropriate?	YES	UNCLEAR	YES	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR	YES	UNCLEAR	YES	YES	YES	YES	NO	UNCLEAR	YES	YES	UNCLEAR	UNCLEAR	UNCLEAR
CALIDAD GENERAL		ALTA	MEDIA	MEDIA	MEDIA	BAJA	MEDIA	ALTA	MEDIA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	MEDIA	ALTA	ALTA	ALTA	MEDIA	MEDIA
COMENTARIOS (incluyendo razones de exclusión)		9 YES	5 YES	7 YES	5 YES	2 YES	6 YES	8 YES	6 YES	8 YES	9 YES	8 YES	9 YES	8 YES	6 YES	8 YES	8 YES	8 YES	6 YES	7 YES

Caso control n = 1

Opciones: Yes/No/Unclear/Not applicable

Nº	Item	Hayes-Jordan 2010
1	Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	UNCLEAR
2	Were cases and controls matched appropriately?	UNCLEAR
3	Were the same criteria used for identification of cases and controls?	YES
4	Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	YES
5	Was exposure measured in the same way for cases and controls?	YES
6	Were confounding factors identified?	UNCLEAR
7	Were strategies to deal with confounding factors stated?	UNCLEAR
8	Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	YES
9	Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	UNCLEAR
10	Was appropriate statistical analysis used?	UNCLEAR
CALIDAD GENERAL		MEDIA
COMENTARIOS (incluyendo razones de exclusión)		4 YES

Anexo V. Datos reportados por Byrwa *et al.* de los estudios individuales

Estudio	Supervivencia en último seguimiento (meses)		Morbilidad postoperatoria		No evidencia de enfermedad	
	n	%	n	%	n	%
Bautista <i>et al.</i>	4/9	44,45 % (58,8 m)	7/9	77,7 %	3/9	33,33 %
Gesche <i>et al.</i>	6/6	100 % (12 m)	2/6	33,33 %	6/6	100 %
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2010	5/8	62.5 % (36,3 m)	3/8	37,5 %	1/8	12,5 %
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2015	NR	NR (21,9 m)	28/50	56 %	NR	NR
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2012b	2/2	100 % (9,5 m)	1/2	50 %	0/2	0 %
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2012a	NR	NR	16/23	69,56 %	NR	26 %
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2016	5/8	62.5 % (32 m)	2/8	25 %	5/8	62,5 %
Hayes-Jordan <i>et al.</i> 2018	NR	79 % (36 m) en TDCPR	NR	NR	NR	NR
Pariury <i>et al.</i>	1/1	100 % (43 m)	0/1	0 %	1/1	100 %
Sorrentino <i>et al.</i>	1/1	100 % (11 m)	0/1	0 %	1/1	100 %
Winer <i>et al.</i>	2/2	100 % (12 m)	NR	NR	1/2	50 %
Zmora <i>et al.</i>	7/9	77.77 % (28 m)	4/9	44,44 %	4/9	44,44 %
Maelkzadeh <i>et al.</i>	5/7	71.43 % (104 m)	4/7	63,49 %	1/7	14,28 %
Reingruber <i>et al.</i>	0/1	0 % (muerte a 30 m)	1/1	100 %	0/1	0 %
Whitlock <i>et al.</i>	1/1	100 % (13 m)	0/1	0 %	1/1	0 %
Stiles <i>et al.</i>	2/9	22,22 % (34 m)	9/9	100 %	1/9	11,11 %
Findlay <i>et al.</i>	1/1	100 % (14 m)	1/1	100 %	1/1	100 %
Kazi <i>et al.</i>	1/1	100 % (10 m)	0/1	0 %	1/1	100 %
Scalabre <i>et al.</i>	13/22	59,09 % (57,5 m)	14/22	63,64 %	6/22	27,27 %
Sjoberg Bexelius <i>et al.</i>	1/1	100 % (26 m)	0/1	0 %	1/1	100 %
Zhu <i>et al.</i>	14/19	73,68 % (14 m)	2/19	10,53 %	13/19	68,42 %
Doctor <i>et al.</i>	0/1	NR	0/1	0 %	NR	NR
Xiao <i>et al.</i>	1/1	100 % (72 m)	1/1	100 %	1/1	100 %
Kartal <i>et al.</i>	0/1	0 % (8 m)	0/1	0 %	0/1	0 %
Fan <i>et al.</i>	2/2	100 % (22 m)	2/2	100 %	0/2	0 %
Oyenyi <i>et al.</i>	3/5	60 % (10 m)	NR	NR	3/5	60 %
Orbach <i>et al.</i>	20/27	74,07 % (80,4 m)	NR	NR	17/27	62,96 %
Siddiqui <i>et al.</i>	0/3	0 % (37,5 m)	0/3	0 %	0/3	0 %

Estudio	Supervivencia en último seguimiento (meses)		Morbilidad postoperatoria		No evidencia de enfermedad	
	n	%	n	%	n	%
Cacciotti <i>et al.</i>	0/1	0 % (38 m)	1/1	100 %	0/1	0 %
Lamm <i>et al.</i>	NR	NR	1/1	100 %	NR	NR
Msika <i>et al.</i>	1/3	33,33 % (10 m)	1/3	33,33 %	1/3	33,33 %
Vermersch <i>et al.</i>	9/9	100 % (7 m)	3/9	33,33 %	6/9	66,67 %
Sandler <i>et al.</i>	1/1	100 % (72 m)	NR	NR	1/1	100 %
Breth <i>et al.</i>	1/1	100 % (17 m)	0/1	0 %	1 out of 1	100 %
El-Sharkawy <i>et al.</i>	1/1	100 % (12 m)	NR	NR	1 out of 1	100 %
Vaz <i>et al.</i>	NR	NR	0/1	0 %	NR	NR
Garnier <i>et al.</i>	1/1	100 % (12 m)	NR	NR	1 out of 1	100 %

Anexo VI. Perfil GRADE para CRS e HIPEC en pacientes en edad pediátrica con CP

Comparación: CRS e HIPEC vs. Atención habitual (quimioterapia)

Bibliografía: Byrwa *et al.*, 2023

Evaluación de la calidad					Nº de pacientes	Efecto			Confianza	Importancia		
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta		Imprecisión	Otras consideraciones	CRS e HIPEC*			QT	Relativo (IC 95%)
Supervivencia general al final del seguimiento (de 7 a 104 meses)												
12	Estudios observacionales	Seria ¹	No seria	Seria ²	Seria ³	No serias	De 22,2 a 100% (n = 138)	–	No metanalizado	No metanalizado	MUY BAJA ⊖○○○	CRITICA
Supervivencia libre de enfermedad al final del seguimiento (de 7 a 104 meses)												
12	Estudios observacionales	Seria ¹	No seria	No seria	Seria ³	No serias	De 11,11 a 100% (n = 141)	–	No metanalizado	No metanalizado	MUY BAJA ⊖○○○	CRITICA
Morbilidad post-operatoria												
12	Estudios observacionales	Seria ¹	No seria	No seria	Seria ³	No serias	De 10,53 a 77,7% (n = 179)	–	No metanalizado	No metanalizado	MUY BAJA ⊖○○○	CRITICA

CRS: Cirugía Citorreductora; HIPEC: Quimioterapia hipertérmica intraabdominal; QT: Quimioterapia

¹ La información obtenida de las series de casos que incluyen cinco o más pacientes, hay diferencias en los tiempos de seguimiento entre los estudios, algunos estudios reportan la supervivencia tras el diagnóstico y otros tras el procedimiento, hay diferencias en el PCI y en el tipo de neoplasia detrás de la CP.

² El resultado que estábamos buscando era la supervivencia a los 3 y a los 5 años.

³ Muy pocos pacientes.

* Los datos presentados no son resultado de un metaanálisis. Se proporcionan los valores mínimo y máximo reportado por cada estudio.

Anexo VII. Listado de centros adscritos a GECOP

Desde fundación hasta 2007	
1	Hospital QuironSalud Torrevieja
2	Hospital Torrecárdenas, Almería
3	Hospital de Sant Joan Despi Moises Broggi, Barcelona
4	Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
5	Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
6	MD Anderson Cancer Center, Madrid
7	Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid
8	Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia
9	Policlínica San José, Vitoria
10	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia
2011	
11	Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca
12	Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife
2013	
13	Consortio Hospitalario Provincial de Castellón
14	Instituto Valenciano de Oncología, Valencia
15	Clínica Universidad de Navarra, Pamplona
2015	
16	Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa
17	Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid
18	Hospital Univesitario de Ciudad Real
19	Hospital Río Hortega, Valladolid
2016	
20	Hospital Quirón Málaga
21	Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas
22	Hospital La Fe, Valencia
23	Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia
24	Fundación Jiménez Díaz, Madrid
25	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

2017	
26	Complejo Hospitalario Insular Materno, Las Palmas
27	Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña
28	Hospital Universitario Central, Asturias
29	Hospital General Universitario, Elche
30	Hospital Infanta Cristina, Badajoz
31	Hospital Universitario La Paz, Madrid
2018	
32	Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
33	Quenet Torrent Institute, Barcelona
2019	
34	Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Zaragoza
2021	
35	HM Universitario Sanchinarro, Madrid
36	Hospital Regional Universitario de Málaga
37	Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid
38	Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid
39	Hospital General Universitario de Castellón

Disponible en: <https://seoq.org/gecop/>

