

Health Technology Assessment



HTA-rapport Pseudomyxoma peritonei

Tidigare publicerade HTA-rapporter

2009:21 SNS Sakralnervstimulering (SNS) vid fekal inkontinens

Är SNS en effektiv och kostnadseffektiv behandling vid fekal inkontinens jämfört med stoppande behandling med läkemedel, sjukgymnastik eller ingen behandling?

2009:20 TNF-hämmare vid tidig RA

Är behandling med TNF-hämmare+ metotrexat bättre avseende effekt på sjukdomsaktivitet, fysisk funktion, livskvalitet, skelettpåverkan och arbetsförmåga jämfört med behandling med metotrexat enbart, hos patienter med tidig RA som har en hög sjukdomsaktivitet och negativa prognostiska faktorer?

2009:19 ANP

Behandling av akut njursvikt med förmakspeptid ("atrial natriuretic peptide", ANP) för att minska behovet av dialys inom intensivvården.

2009:18 Klaffförsett stentgraft

Är klaffförsett stentgraft vid dys fungerande homograft mellan höger hjärtkammare och pulmonalartär likvärdigt eller bättre än öppen kirurgi avseende procedurrelaterade komplikationer, hemodynamiska variabler och hälsorelaterad livskvalitet?

2009:17 Kolonutredning

Vilken/vilka undersökningsmetoder är mest ändamålsenliga för undersökning av tjocktarmen hos patienter med misstänkt tjocktarmstumör?

2009:16 Probiotika

Kan profylaktisk probiotikatillförsel förhindra Clostridium Difficile-infektion (CDAD) eller ospecifik antibiotikaassocierad diarré (AAD) hos inneliggande vuxna patienter som behandlas med antibiotika?

2009:15 Cervixcancer

Är robotassisterad laparoskopisk kirurgi överlägset öppen kirurgi vid cervixcancer och är robotassisterad laparoskopisk kirurgi överlägset öppen kirurgi och laparoskopisk kirurgi vid corpuscancer avseende mortalitet/morbiditet?

2009:14 Akutkirurgi vid TIA

Är överlevnad med frihet från stroke hos patienter med symtomgivande karotisstenos bättre vid tidig (inom 48 tim) jämfört med senare trombektomi av arteria carotis interna (CEA)?

2009:13 Öronakupunktur vid narkomani

2009:12 Postpolio

Effekt av intravenöst immunglobulin (IvIG) hos patienter med postpolioproblematik

2008: 11 Vätskebaserad cytologi

2008: 10 ADHD - (Attention-deficit/hyperactivity disorder) – Jan Svedlund, Hans Holmberg
Behandling av ADHD hos vuxna, med centralstimulerande medel

2008:09 Obesitaskirurgi

2007:08 Barrett's esophagus

2007:07 Osseointegration

2007:06 PGD (Preimplantatorisk genetisk diagnostik)

2007:05 Screening avseende bukaortaaneurysm

2007:04 Vac (Vacuum Assisted Closure) vid fotsår hos diabetiker

2007:03 Överburenhet

2006:02 Ecmo

Kan behandling med mekaniska hjärtpumpar minska mortaliteten hos patienter med livshotande hjärtsvikt i samband med akut hjärtinfarkt

2006:01 Robotkirurgi vid lokaliserad prostatacancer

HTA-centrum



Vad är HTA?

HTA står för Health Technology Assessment – en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende.

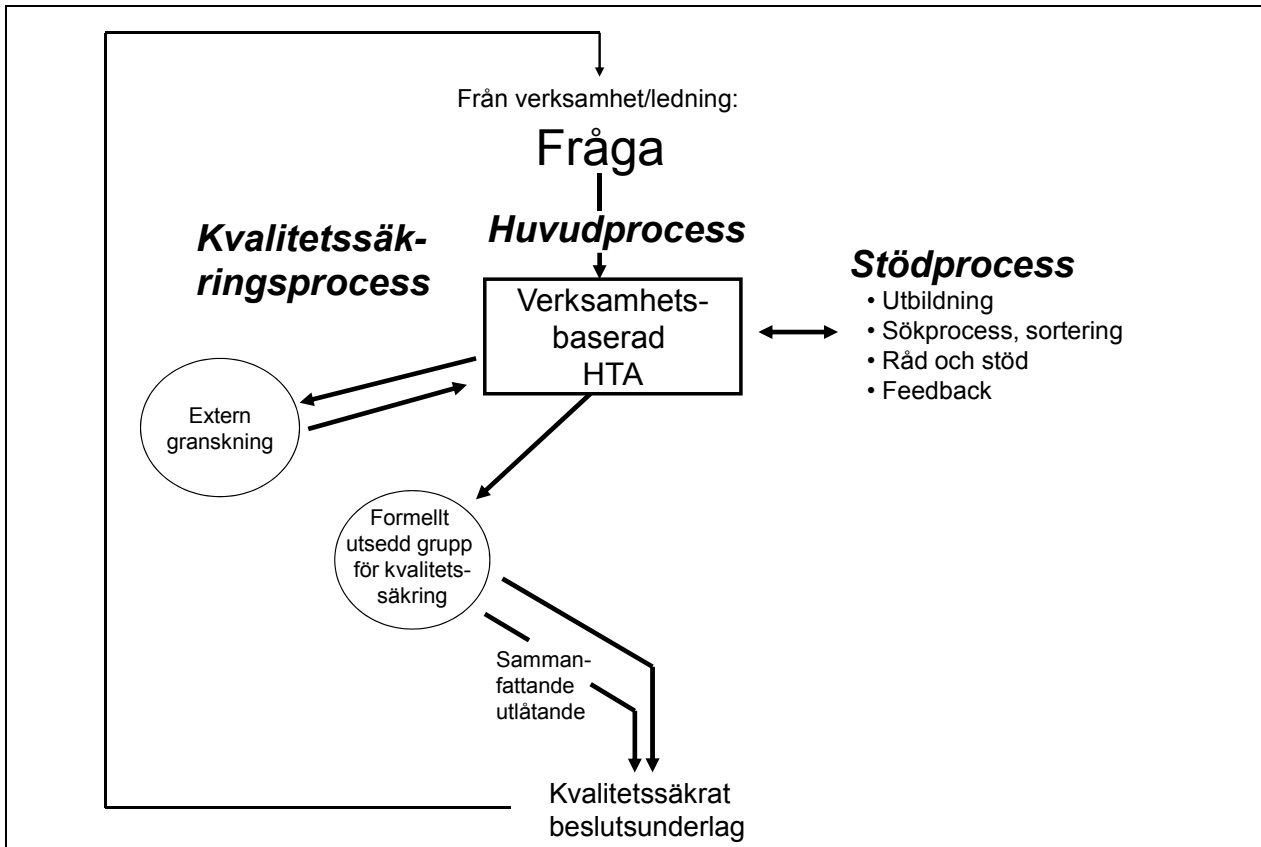
- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader

HTA-centrum använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer:

- ◆ Starkt vetenskapligt underlag = ⊕⊕⊕⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 1)
- ◆ Måttligt starkt vetenskapligt underlag = ⊕⊕⊕○ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 2)
- ◆ Begränsat vetenskapligt underlag = ⊕⊕○○ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 3)
- ◆ Otillräckligt vetenskapligt underlag = ⊕○○○ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 4)

I GRADE-systemet finns också en rekommendationsdel som inte används av HTA-centrum. Utvärderingen ger ändå vägledning för hälso- och sjukvården. Vid hög och måttlig evidensstyrka för slutsatsen att det finns en positiv effekt är underlaget gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas i hälso- och sjukvårdens kliniska vardag. Begränsad evidensstyrka för samma slutsats visar på att det finns ett visst vetenskapligt underlag som kan motivera att metoden används under förutsättning att andra krav på en acceptabel balans mellan nytta och risk, kostnadseffektivitet och etiska aspekter är uppfyllda. Om evidensstyrkan är otillräcklig indikerar det behov av mer forskning innan metoden börjar tillämpas i klinisk vardag.

Christina Bergh, professor, HTA-chef
HTA-centrum



Figuren visar schematisk HTA-centrums organisation uppdelat på huvudprocess, stödprocess och kvalitetssäkringsprocess.

Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

Behandling av pseudomyxoma peritonei, kirurgisk och medicinsk

HTA-kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerande teknologin.

Denna HTA har genomförts på begäran av Sektorsrådet i kirurgi genom verksamhetschef Ulf Angerås, kirurgkliniken, Östra sjukhuset, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU).

En arbetsgrupp bestående av Michael Breimer, professor, överläkare, Avdelningen för kirurgi., Inst. Kliniska Vetenskaper, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet, och Fredrik Brorson, Specialistläkare, Kirurgkliniken, Alingsås lasarett, har tillsammans med HTA-centrum tagit fram HTA rapporten.

Resurspersoner från HTA-centrum har varit Ola Samuelsson, docent, Annika Strandell, docent, Eva-Lotte Daxberg, bibliotekarie, Ulla-Britt Wikberg-Adania, bibliotekarie.

HTA-rapporten samt åberopad och förtecknad litteratur har granskats av Birgitta Archenholtz, leg. arbetsterapeut, med.dr, och Joacim Stalfors, docent, Öron-Näsa-Halskliniken, SU/Sahlgrenska.

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid Kvalitetssäkringsgruppens möte 2009-12-09.

Projektet har pågått under perioden 2009-04-15—2009-12-09.

Den systematiska litteratursökningen sträckte sig fram till och med september 2009.

Frågeställning:

Leder behandling med extensiv kirurgi kombinerad med hyperterm intra-abdominell cytostatika till en bättre överlevnad än gängse behandling (cytostatika iv, begränsande ”debulking kirurgi” och allmänt stödjande behandling) hos patienter med pseudomyxoma peritonei?

PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P = Patienter med pseudomyxoma peritonei (PMP)

I = Peritonektomi med cytoreduktiv kirurgi och hyperterm intraperitoneal cytostatika (CRC+HIPEC).

C = Adjuvant cytostatika behandling iv efter begränsande kirurgi

O = Primärt utfall:

Mortalitet, minst 1 års överlevnad eller mer

Sekundära utfall:

1) Tid till progress 2) Progressionsfri överlevnad 3) Tid till ”treatment failure”

4) Livskvalitet 5) Komplikationer 6) Biverkningar 7) Toxicitet

Resultatet av HTA-processen:

Metod och målgrupp:

PMP är ett mycket ovanligt sjukdomstillstånd med en mucinproducerande tumör som långsamt växer och breder ut sig i bukhålan. Detta leder så småningom till intestinal obstruktion och slutligen död. Behandlingen består i att kirurgiskt avlägsna tumörmassan. Den aktuella metoden som utvärderats är peritonektomi med cytoreduktiv kirurgi kombinerat med hyperterm intraperitoneal ,cytostatika (CRC+HIPEC).

Evidensläge för studerad patientnytta:

Den systematiska litteraturöversikten identifierade en brittisk HTA-rapport från 2004 och publicerade fallserier från 15 högspecialiserade centra som rapporterat långtidsresultat. Naturalförloppet av PMP finns ej dokumenterat. Ingen randomiserad, eller icke-randomiserad, kontrollerad studie eller någon observationsstudie med någon typ av jämförande kontrollmaterial har publicerats. De rapporterade patientserierna är heterogena avseende såväl histopatologisk svårighetsgrad av PMP som eventuell adjuvant behandling som kompletterat CRC + HIPEC behandlingen. De studier som följt patienter i 5 år rapporterar en 5-årsöverlevnad varierande mellan 52 – 94 % och de som har 10 års uppföljning rapporterar en 10-årsöverlevnad med stor spridning mellan 36 – 85 %.

Det vetenskapliga underlaget för behandling av PMP med CRC + HIPEC avseende patientnytta är otillräckligt (Evidensgrad enligt Grade-systemet: ⊕○○○).

Risker

CRC + HIPEC metoden är förenad med en hög komplikationsfrekvens. Enstaka centra rapporterar en dödlighet i samband med ingreppet (inom 30 dagar) upp till 7,6 %. Frekvensen postoperativa komplikationer anges ända upp till 70 % varav svåra komplikationer anges till ca 30%.

Etiska aspekter:

Är det försvarbart att med rådande kunskapsläge erbjuda en högspecialiserad, kostsam behandling med en hög risk för svåra komplikationer till selekterade patienter med PMP?

Ekonomiska aspekter

Kostnaden för den enskilde patienten kan bli mycket hög.

Sammanfattning och slutsats

Det vetenskapliga underlaget för behandling av PMP med CRC + HIPEC är otillräckligt (⊕○○○). Metoden har en hög risk för allvarliga komplikationer.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2009-12-09

Christina Bergh
Ordförande

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Eva Alopaeus,
Bibliotekschef
Magnus Hakeberg,
Professor
Hans Hedelin,
Professor
Peter Johansson
Med.dr, Överläkare

Lennart Jivegård,
Universitetslektor
Anders Larsson
Överläkare
Ola Samuelson,
Docent
Henrik Sjövall
Professor

Maria Skogby
M.dr, Vårdenhetschef
Annika Strandell
Docent
Therese Svanberg
HTA-bibliotekarie
Åsa Axelsson
Docent

Litteraturlista: enligt redovisning i HTA:n

Statement from the Regional HTA Centre of the Western Region in Sweden

TREATMENT OF PSEUDOMYXOMA PERITONEI

The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) of the Western Region in Sweden (Region Västra Götaland, VGR) has the task to make statements on HTA reports carried out in VGR. The statement should summarise the question at issue, level of evidence, efficacy, risks, and economical and ethical aspects of the particular health technology that has been assessed in the report.

Ulf Angerås, Head of Department of Surgery, Östra Hospital, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden, requested the present HTA.

A working group under the chairmanship of Michael Breimer, MD, professor, Department of Surgery, Sahlgrenska Academy at Göteborg University, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden produced the HTA report. The other member of the working group was Fredrik Brorson, MD, Department of Surgery, Alingsås Hospital, Alingsås, Sweden.

The participants from the HTA centre were Ola Samuelsson, MD, PhD, Annika Strandell, MD, PhD, Eva-Lotte Daxberg, librarian, and Eva Alopau, chief librarian.

Birgitta Archenholtz, PhD, Sahlgrenska University Hospital, and Joacim Stalfors, MD, PhD, Department of Otolaryngology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden, have critically appraised the report.

The project lasted during the time period 2009-04-15 – 2009-12-09.
The literature search covered the time up to September 2009.

Question at issue:

Does complete cytoreduction combined with heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (Sugarbaker procedure) lead to a better survival than usual treatment (chemotherapy i.v. and debulking surgery) in patients with pseudomyxoma peritonei?

PICO:

- P = Patients with pseudomyxoma peritonei
I = Peritonectomy combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRC+HIPEC; the Sugarbaker procedure)
C = Chemotherapy i.v. and debulking surgery
O = Primary outcome
Mortality, at least one year survival or more
Secondary outcomes
1. Quality of life 2. Time to progress 3. Time to “treatment failure” 4. Progression-free survival 5. Complications 6. Adverse effects 7. Toxicity

Summary of the health technology assessment:

Method and patient category:

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a rare and slowly progressive disease of a tumour arising from the appendix of colon. The tumour cells spread throughout the peritoneal cavity and produces large amounts of mucus. The large quantities of mucinous material produced over several years will eventually obliterate the peritoneal cavity and cause intestinal obstruction with finally fatal outcome. The treatment is surgical reduction of as much tumour mass as possible (debulking surgery). The current method for evaluation is peritonectomy with complete cytoreduction combined with heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy, the so-called, Sugarbaker procedure.

Level of evidence:

The systematic literature search identified one British HTA-report from 2004, and case series from 15 highly specialised surgical centres, which have reported long-term survival. The natural course of PMP without any kind of intervention has not been documented.

There has been no randomised or non-randomised controlled trial, or any observational study, which have compared the Sugarbaker procedure with any other kind of intervention or no intervention at all.

The case series are heterogeneous with regard to histopathology of PMP, stage of disease progression, and additional treatment to the Sugarbaker procedure. Centres, which have followed patients for 5 years or longer, report a 5-year survival rate of 52 – 94 %. Those with 10 years follow-up report a 10-year survival rate varying between 36 –85 %.

The level of evidence with regard to survival according to the GRADE system is ⊕000, i.e. insufficient.

Risks

The Sugarbaker procedure is associated with a high rate of complications. The 30-day mortality has been reported to be as high as 7.6 %. Postoperative complications are reported to occur in up to 70 % of all patients, and 30 % are considered as being serious.

Ethical aspects:

Is it acceptable to offer a highly specialised and expensive treatment in selected patients when the level of evidence is insufficient and the risk of complications is substantial?

Economical aspects

The cost per patient can be very high.

Concluding remarks

The scientific documentation of the eventual beneficial effect on survival of peritonectomy combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (Sugarbaker procedure) in patients with pseudomyxoma peritonei is insufficient (⊕000).

The procedure is associated with a high rate of serious complications.

On behalf of HTA-centrum Göteborg, Sweden, 2009-12-09

Christina Bergh, Professor, MD.

Head of HTA-centre

The HTA-centre:

Eva Alopaeus,

Cheif librarian

Åsa Axelsson

RN, PhD

Magnus Hakeberg,

Professor, OD

Hans Hedelin,

Professor

Peter Johansson

MD, PhD

Lennart Jivegård,

MD, PhD

Anders Larsson

MD, PhD

Ola Samuelson,

MD, PhD

Henrik Sjövall

Professor, MD

Maria Skogby

RN, PhD

Annika Strandell

MD, PhD

Therese Svanberg

Librarian

Innehållsförteckning

Vilken metod vill ni utvärdera?.....	6
Aktuell sjukdom och vård	7
Aktuell teknologi.....	9
Evidensprövning	11
Etiska aspekter.....	13
Organisationen	14
Ekonomi	15
Obesvarade frågeställningar.....	16
Sammanfattning	16

Bilagor:

Bilaga 1 Utfallstabell baserad på inkluderade artiklar

Bilaga 2 Exkluderade artiklar

Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen

Vilken metod vill ni utvärdera?

BEHANDLING AV PSEUDOMYXOMA PERITONEI

1 Vem skall leda projektet?

Fredrik Brorson, Specialistläkare, kirurgkliniken, Alingsås lasarett

1a. Vem har ställt frågan?

Sektorsrådet i kirurgi genom verksamhetschef Ulf Angerås, kirurgkliniken, Östra sjukhuset.

1b. Ytterligare frågeställare?

Nej.

1c. Övriga medverkande, från HTA-centrum och externa granskare

Medarbetare:

Michael Breimer, professor, överläkare, Avdelningen för kirurgi., Inst. Kliniska Disciplinerna, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet

Resurspersoner HTA-centrum:

Ola Samuelsson, docent, HTA-centrum

Annika Strandell, docent, HTA-centrum

Eva-Lotte Daxberg, bibliotekarie, SU/Östra

Ulla Wikberg-Adania, bibliotekarie, SU/Mölndal

Externa granskare:

Birgitta Archenholtz, Leg. Arbetsterapeut, Med.dr, t.f. direktör Kommunikation och kansli.

Joacim Stalfors, docent, Öron-Näsa-Halskliniken, SU/Sahlgrenska

1d. Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?

Nej.

Aktuell sjukdom och vård

2a. **Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad**

Sjukdomsbegreppet pseudomyxoma peritonei (PMP) har länge varit dåligt definierat och ofta blivit använd för att beteckna peritoneal carcinos och mucinös ascites från vilken slemproducerande buktumör som helst. Man har på senare år föreslagit att beteckningen PMP endast ska användas för mucinproducerande adenom som har sitt ursprung i appendix och som leder till en spridd peritoneal adenomucinos (Bryant et al. Br J Surgery 2005). Tillväxten av tumörmassa i bukhålan leder till en progressiv obliteration med så småningom intestinal obstruktion (ileus) och slutligen dödlig utgång. Trots att många tumörer är ”godartade” i den meningen att de inte växer invasivt (se nedan) drabbas patienterna sålunda av lokala komplikationer till följd av den stora tumörmassan i buken.

PMP delas in i tre kategorier efter sitt mikroskopiska utseende och växtsätt:

- DPAM (disseminerad peritoneal adenomucinos) är definitionsmässigt en benign tumör. Den växer inte invasivt och ger inte metastasering i parenkymatösa organ eller lymfkörtlar.
- PMCA (peritoneal mucinös carcinomatos) är mer aggressiv i sitt tillväxtsätt. Den liknar huvudsakligen DPAM i sin lokala växt men kan ge metastaser och växer emellanåt lokalt aggressivt invaderande bukhinna eller organ.
- PMCA-I/D (peritoneal mucinös carcinomatos med intermediär eller diskordanta former) betecknar intermediära former med egenskaper från de båda andra.

Sjukdomens svårighetsgrad och konsekvenser

- ✓ Risk för förtida död
- ✓ Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- ✓ Påverkan för funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

2b. **Aktuella sjukdomens prevalens och incidens**

Prevalensen och incidensen av PMP i Västra Götaland och i Sverige är båda okända. Det är en ovanlig sjukdom och i olika publikationer från olika länder anges en årlig incidens inom intervallet 0,1-1 fall per miljon individer. Den ICD-kod som används i Sverige för PMP är C78.6 ”Annan sekundär tumör i bukhåla eller retroperitoneum”. Totalt anges denna kod hos cirka 1000 patienter per år i Sverige. Hur många av dessa som är PMP enligt nuvarande definition (se pkt 2a ovan) är okänt. Därför kan inte denna kod användas för att bestämma den specifika PMP prevalensen eller incidensen. Inom VGR uppskattas dock antalet nya PMP fall till högst 2-4 per år.

2c. **Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom primärvård och slutenvård**

Den gängse behandlingen av PMP har länge varit enbart kirurgisk åtgärd då man utför så kallad ”debulking-kirurgi”. Man avlägsnar då så mycket synlig tumörvävnad som bedöms säkert för att inte allvarliga per- och postoperativa komplikationer skall uppkomma. Eftersom tumören vanligen har sitt ursprung i ett rupturerat mucocele i appendix med därefter lokal spridning i peritoneum rekommenderas högersidig hemikolektomi och omentektomi som en minimum åtgärd. Ofta utförs mer extensiva peritonektomier. Vid recidiv kan ny ”debulking-kirurgi” utföras.

PMP växer långsamt och har därmed få celldelningar. P.g.a. detta svarar PMP dåligt på behandling med intravenöst tillförd cytostatika. Eftersom tumören tillväxer så långsamt följs patienterna under många år.

2d. **Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år**

Antal patienter som behandlas för PMP i VGR är oklart.

2c. **Patientens normala väg genom vården**

PMP har vanligen sitt ursprung i appendix eller i ovarierna. Beroende på ursprungstumörens lokalisering och symtomatologi handläggs PMP patienterna primärt på antingen kirurgklinik (med kolorektalkirurgisk enhet) eller på gynekologisk klinik.

2f. **Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar**

Det saknas tillämpliga uppgifter p.g.a. att endast enstaka fall av PMP inträffar varje år. I de flesta fall sker sannolikt en relativ snabb utredning och inte sällan diagnosticeras PMP först vid akut bukkirurgi p.g.a. ileus/perforation sekundärt till tumörtillväxten.

3a. **Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser**

Peritonektomi med cytoreduktiv kirurgi och (hyperterm) intraperitoneal cytostatika (CRC+HIPEC) vid pseudomyxoma peritonei.

Efter sin upphovsman kallas behandlingen även ”Sugarbaker procedure” och kan beskrivas på följande sätt:

Som standardingrepp gör man först peritonektomi på höger och vänster diafragma-valv, högersidig hemikolektomi, splenektomi och omentektomi. Därtill görs andra tarmresektioner, peritonektomier på andra lokaler, oforektomi, salpingektomi, distal gastrektomi, elektrokoagulation mm. allt efter vad som krävs för att åstadkomma kirurgisk radikalitet. innan man påbörjar den intraperitoneala cytostatikabehandlingen. Målet är att kirurgiskt avlägsna all tumörvävnad som överstiger 2,5 mm. Därefter ges en intraperitoneal cytostatikabehandling. Bukhålan fylls med cytostatika med avsikt att döda eventuella lösa tumörceller och tumörceller på återstående fläckar med solid tumörmassa. Cytostatikan, som ofta är en kombination av två olika cytostatika, tillförs ibland först postoperativt. Lösningen med cytostatika är hyperterm (dvs. har en temperatur på 41-42 °C). Den förhöjda temperaturen ger en ökad vävnadspenetration.

En vanlig operationstid för CRC+HIPEC är vid första ingreppet mellan 6-10 timmar.

3b. **Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde**

Äldre studier som rapporterat ”naturalförloppet” av PMP har hävdade att mortaliteten hos obehandlade patienter är 100 % inom 2-3 år. Med upprepad så kallad ”debulking-kirurgi” utan samtidigt intraperitoneal tillfört cytostatika där all synlig tumörvävnad avlägsnas har man kunnat uppnå en 5-årsöverlevnad på cirka 50 % och en 10-års överlevnad på ungefär 30 % (Nagarajan et al, The Cochrane Collaboration). I dessa studier saknas dock analys av samband mellan histopatologisk typ av tumören och prognosen efter kirurgin vilket försvårar tolkningen av resultaten. Kirurgiska centra som använder det nya behandlingskonceptet där ”debulking kirurgi” kombineras med att cytostatika ges intraperitonealt peroperativt, eller nära i tiden postoperativt, (CRC+HIPEC) har rapporterat en bättre överlevnad på såväl kortare (3-5 år) som längre tid (10 år) för patienter med PMP. Dessa kliniska erfarenheter indikerar att prognosen skulle kunna förbättras i selekterade fall.

Eftersom PMP är en sällsynt sjukdom och behandlingstekniken (CRC+HIPEC) har en lång ”learning curve” måste man fråga sig om den kan bedrivas på regional nivå eller om den som i Storbritannien (Bryant et al, referens nummer 5 i Inkluderade artiklar) ska centraliseras till vissa nationella centra.

I Sverige används metoden sedan drygt tio år vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, där har man rapporterat att man behandlat 50 patienter under tio år. Man har även använt behandlingsmetoden för ytterligare ett antal patienter med peritoneal carcinos av annat ursprung men här är resultaten (liksom i flera internationella rapporter) avsevärt sämre.

3c. **Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening**

Leder behandling med extensiv kirurgi kombinerad med hyperterm intra-abdominell cytostatika till en bättre överlevnad än gängse behandling (cytostatika iv, begränsande ”debulking kirurgi” och allmänt stödjande behandling) hos patienter med pseudomyxoma peritonei?

3d. **Ange PICO**

P = Patienter med pseudomyxoma peritonei

I = HIPEC i kombination med kirurgi (peritonektomi enligt Sugarbakers protokoll)

C = Adjuvant cytostatika behandling i.v. efter begränsande kirurgi

O = Primärt utfall:
Mortalitet, minst 1 års överlevnad eller mer

Sekundära utfall:

1. Livskvalitet
2. Tid till progress
3. Tid till ”treatment failure”
4. Progressionsfri överlevnad
5. Komplikationer
6. Biverkningar
7. Toxicitet

3e. **Ämnesord**
pseudomyxoma peritonei, mortalitet, hyperterm intraperitoneal cytostatika

4. **Systematisk litteratursökning - utförd av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum - Bilaga 3**

Biblioteket utförde i slutet av april 2009 litteratursökning i PubMed, Cochrane och ett antal HTA-databaser. Sökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor i relevanta artiklar.

Sökningen uppdaterades i början av september 2009. Sammanlagt identifierades 428 artiklar, varav 351 sorterades bort på abstract- respektive fulltextnivå. 55 artiklar skickades vidare till gruppen.

Den aktuella HTA-rapporten utgår från en brittisk HTA-rapport som publicerades år 2004 (Bryant et al, referens nummer 5 i Inkluderade artiklar). Därutöver överensstämde flera artiklar från 15 olika högspecialiserade centra med PICO. Den senaste publicerade redovisningen från respektive centra har granskats och utgör underlag för denna rapport (se Bilaga 1).

Sökstrategier, databaser, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3. I bilagan ingår även referenslistor (Inkluderade och exkluderade artiklar). Sökning samt bortsortering av abstracts genomfördes av två bibliotekarier i samråd med HTA-centrum och projektgrupp.

5a. **Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin**

Den systematiska litteratursökningen identifierade 55 artiklar med behandlingsresultat av CRC + HIPEC vid PMP. En av dessa var en brittisk HTA rapport från 2004 (Bryant et al, referens nummer 5 i Inkluderade artiklar). Ingen randomiserad kontrollerad studie har genomförts, och inte heller har någon icke-randomiserad kontrollerad studie eller någon observationsstudie där någon typ av jämförande kontrollmaterial finns med publicerats.

Utöver HTA-rapporten från 2004 var tre artiklar systematiska översikter som omfattade samma dokumentation och resterande 52 artiklar var publicerade fallserier. I många fall har ett och samma behandlingscenter publicerat sina resultat upprepat över tiden då alltfler patienter tillkommit i deras fallserier. De 15 olika högspecialiserade centra som redovisat sina uppföljningsresultat efter CRC+HIPEC är presenterade i Bilaga 1. I den är bara resultaten som rapporterats i den senaste publikationen från respektive center sammanställda.

Liksom man konstaterar i den brittiska HTA rapporten är patientmaterialen i de olika rapporterade fallserierna mycket heterogena. De har olika fördelning av histopatologiska karakteristika av PMP (se ovan punkt 2a). Eventuell cytostatikaterapi före och efter kirurgi varierar såväl inom patientserierna som mellan olika fallserier. I vissa patientserier har en del patienter redan tidigare genomgått ”debulking” innan CRC + HIPEC behandlingen utförts.

De studier som följt patienter i 5 år rapporterar en 5-årsöverlevnad mellan 52 – 94 % och andelen patienter med s.k. progressionsfri överlevnad under 5 år varierar mellan 37 – 80 %. De studier som har 10 års uppföljning rapporterar en 10-årsöverlevnad med en stor spridning mellan 36 – 85 %. De faktorer som rapporterats ha stor prognostisk betydelse är genomgående i alla studier den histopatologiska bilden där patienter med DPAM har mycket bättre överlevnad än de med PMCA, samt hur framgångsrik ”debulking-kirurgi” har varit. Hos de patienter där man inte lyckas med komplett borttagande av all tumörvävnad är prognosen mycket sämre.

Fallserierna redovisar att CRC + HIPEC metoden är förenad med en hög komplikationsfrekvens. Enstaka centra rapporterar en dödlighet i samband med ingreppet (inom 30 dagar) upp till 7,6 %. Frekvensen postoperativa komplikationer anges ända upp till 70 % varav svåra (anastomosläckage mm) anges till ca 30%. Därav följer att den totala kostnaden i enskilda fall kan bli mycket hög (se nedan 9).

Det vetenskapliga underlaget för behandling av PMP med CRC + HIPEC avseende patientnytta är otillräckligt (Evidensgrad enligt Grade-systemet: ⊕○○○). Den kliniska beprövade erfarenheten indikerar att prognosen kan förbättras i selekterade fall. Metoden har en hög risk för allvarliga komplikationer men förefaller också kunna hålla vissa patienter tumörfria under lång tid.

Inga studier har rapporterat data avseende livskvalitet.

5b. **Utfallet i de inkluderade studierna - bilaga 1**

Överlevnad
Progressionsfri överlevnad
Komplikationer

5c. **Exkluderade artiklar - bilaga 2**

5d. **Pågående vetenskapliga studier**

Inga kända.

6. **Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?**

Det saknas nationella rekommendationer.

Etiska aspekter

7a. **Etiska konsekvenser**

Pseudomyxoma peritonei är en sällsynt sjukdom som kan drabba relativt unga personer och som i äldre publikationer rapporterats leda till döden inom tre till fem år om man inte utför någon kirurgisk åtgärd. Tumören svarar dåligt på systemiskt tillförd cytostatika. ”Debulking-kirurgi” utan HIPEC har förbättrat överlevnaden. CRC+HIPEC kan kanske ge bättre resultat i selekterade fall. En etisk viktig fråga är då om det är rimligt att regionalt inom VGR eller vid ett nationellt högspecialiserat centrum erbjuda en mycket specialiserad, dyr behandling med hög risk för svåra komplikationer till selekterade patienter med PMP då det vetenskapliga underlaget för behandlingens positiva effekt bedöms vara otillräckligt?

7b. **Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?**

Kostnaderna för det kirurgiska ingreppet, cytostatikabehandlingen och den postoperativa vården är höga (se nedan 9). Om dessa ska betalas av den enskilda kliniken är det sannolikt att vård av andra patienter/sjukdomstillstånd då får stå tillbaka.

Organisationen

8a. **När kan den nya teknologin börja användas?**

Inom 2 – 4 år från datum för beslut att behandlingsmetoden ska införas i VGR. Detta förutsätter nya resurser för utbildning.

8b. **Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?**

På Akademiska sjukhuset, Uppsala (UAS).

8c. **Medför den nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?**

Kirurgisk kompetens för ingreppet måste tillföras organisationen. Det tycks vara ett omfattande åtagande för den enskilde operatören och kräver upplärning/ studiebesök på klinik med stor erfarenhet av behandlingsmetoden. Även för den postoperativa vården på IVA respektive på vårdavdelning kommer det att krävas en del ny kunskap. Den s.k. ”learning curve” för hela organisationen uppskattas i de flesta fall till upp mot 10 år. Erfarenhet av peroperativ hyperterm cytostatikabehandling finns redan idag inom SU/S i form av regional perfusion av extremiteter (kirurgkliniken) samt lever (Transplantationscentrum).

8d. **Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR**

Anestesi/intensivvård kommer att påverkas till följd av långa operationstider och hög risk för allvarliga postoperativa komplikationer. Allvarliga komplikationer kommer sannolikt kräva resurskrävande IVA-vård.

Ekonomi

9a **Nuvarande kostnader**

Den kostnad som debiteras av Akademiska sjukhuset, Uppsala (UAS), varierar från patient till patient beroende på operationens omfattning och antalet vård dagar på IVA och vårdavdelning.

Kostnaden för en 42-årig kvinna med PMP som först utvärderades en gång och därefter genomgick operation i två seanser (utan komplikationer) på UAS under 2008 var totalt 653.114 SEK.

9b. **Förväntade kostnader med nya teknologin**

Mycket svåra att uppskatta då de individuella patientkostnaderna med stor sannolikhet varierar inom ett relativt brett kostnadsintervall. Kostnaden för patienten redovisad i pkt 9a får betraktas som en miniminivå då inga postoperativa komplikationer uppstod i detta fall.

9c. **Totala kostnadsförändringar**

Kan inte beräknas p.g.a. individuella skillnader hos enskilda patienter.

9d. **Finns utrymme för merkostnader inom egen budget (verksamhet/ område/ sjukhus) ?**

Nej.

9e. **Finns hälsoekonomiska analyser?**

I den brittiska HTA rapporten 2004 gjordes en förenklad ekonomisk analys (Bryant et al. HTA, NHS R&D HTA Programme 2004;8:No 7). Under antagandet att bara var 20:e patient vårdas på IVA postoperativt under en veckas tid, blev den uppskattade kostnaden per patient £ 9.700 (motsvarar ca 110.000 SEK). Om alla patienter kräver en veckas postoperativ vård på IVA uppskattades den totala kostnaden per patient till £ 16.700 (motsvarar ca 190.000 SEK).

I en amerikansk ekonomisk analys (Sugarbaker et al. Adv Surg 1996;30:233-280) uppskattades kostnaden per patient till ca 10 gånger högre än i den brittiska analysen.

Skillnaden i ekonomiskt utfall mellan den brittiska och amerikanska analysen illustrerar svårigheterna med hälsoekonomiska analyser av en ovanlig sjukdom med stora individuella varierande kostnader samt då olika ersättningssystem ligger till grund för beräkningarna.

Obesvarade frågeställningar

10a. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor

Det är oklart om ”debulking kirurgi” med HIPEC förbättrar överlevnaden och ger mindre eller mer postoperativa komplikationer än enbart ”debulking kirurgi”. Då PMP är en ovanlig sjukdom och patienterna har varierande histopatologi är det mycket osannolikt att en adekvat designad randomiserad, kontrollerad studie avseende överlevnad någonsin kommer att kunna utföras. Även data avseende ”Quality of Life” saknas.

10b. Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?

Nej. Ej genomförbart (se pkt 10a).

Sammanfattning

Metod och målgrupp:

Pseudomyxoma peritonei är ett ovanligt sjukdomstillstånd med en mucinproducerande tumörmassa som långsamt växer och breder ut sig i bukhålan. Detta leder till en progressiv obliteration och intestinal obstruktion med så småningom dödlig utgång. Behandlingen består i att kirurgiskt avlägsna tumörmassan. Den aktuella behandlingsmetoden som utvärderats är peritonektomi med cytoreduktiv kirurgi kombinerat med (hyperterm) intraperitoneal cytotatika (CRC + HIPEC) hos patienter med PMP.

Frågeställning :

Leder behandling med extensiv kirurgi kombinerad med hyperterm intra-abdominell cytotatika till en bättre överlevnad än gängse behandling (cytotatika iv, begränsande ”debulking kirurgi” och allmänt stödjande behandling) hos patienter med pseudomyxoma peritonei?

PICO

P = Patienter med pseudomyxoma peritonei

I = HIPEC i kombination med kirurgi (peritonektomi enligt Sugarbakers protokoll)

C = Adjuvant cytotatika behandling iv efter begränsande kirurgi

O = Primärt utfall:

Mortalitet, minst 1 års överlevnad eller mer

Sekundära utfall:

1) Livskvalitet 2) Tid till progress 3) Tid till ”treatment failure” 4) Progressionsfri överlevnad 5) Komplikationer 6) Biverkningar 7) Toxicitet

Studerad patientnytta och risker:

Den systematiska litteraturoversikten identifierade en brittisk HTA-rapport från 2004 och 55 övriga artiklar avseende behandlingsresultat av CRC kombinerat med HIPEC. Utöver HTA-rapporten har endast den senaste rapporten från varje enskilt kirurgiskt behandlingscentrum inkluderades i slutbedömningen. Samtliga dessa 15 högspecialiserade centra har rapporterat resultaten från fallserier. Ingen randomiserad kontrollerad studie har genomförts, och inte heller har någon icke-randomiserad kontrollerad studie eller någon observationsstudie där någon typ av jämförande kontrollmaterial finns med publicerats.

De studier som följt patienter i 5 år rapporterar en 5-årsöverlevnad mellan 52 – 94 % och de som har 10 års uppföljning har en 10-årsöverlevnad med en stor spridning mellan 36 – 85 %. Studiepopulationerna är heterogena avseende såväl histopatologisk svårighetsgrad av PMP som eventuell adjuvant behandling som kompletterat CRC + HIPEC.

Det vetenskapliga underlaget för behandling av PMP med CRC + HIPEC avseende patientnytta är otillräckligt (Evidensgrad enligt Grade-systemet: ⊕○○○).

Etiska frågeställningar:

Är det rimligt att med rådande kunskapsläge erbjuda en högspecialiserad, kostsam behandling med en hög risk för svåra komplikationer till selekterade patienter med PMP?

Ekonomiska aspekter:

Kostnaden för den enskilde patienten kan bli mycket hög.

Samlad bedömning av evidensläget:

Det vetenskapliga underlaget för behandling av PMP med CRC + HIPEC är otillräckligt. (Evidensgrad enligt Grade-systemet: ⊕○○○).

Metoden har en hög risk för allvarliga komplikationer men kan kanske hålla vissa patienter tumörfria under lång tid.

Då PMP är en ovanlig sjukdom och patienterna har varierande histopatologi är det osannolikt att en adekvat designad randomiserad, kontrollerad studie någonsin kommer att kunna utföras.

Studie	Publ år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppfölj- ningstid (månader)	Över- levnad (månader/ median)	Års- överlevnad	Reci- div	"Progression free survival" (månader/ median)	Komplikationer	Kommentar
Baratti ¹	2009	Fallserie	102 53,5 (24-76)	1-131 Median: 45	X	5-år: 84,4 % 10-år: 79,4 %	X	5-år: 48,3 % 10-år: 48,3 %	X	DPAM 76% PMCA-I } 24% PMCA } Alla hade komplett CR 18 % tidigare genomgått kirurgisk "debulking" enl. ref. 7, 8
Bryant ⁵	2004									Brittisk HTA rapport
Cioppa ⁶	2008	Fallserie	53 58 (32-72)	-120	X	5-år: 94 % 10-år: 84,6 %		5-år: 80% 10-år: 70%	Perop. mortalitet 0 % Annan postop. kompl inom 30d: 45%	
Elias ⁹	2008	Fallserie	105 48,1 (sd 9,9)	12 - 146 Median: 48	X	5-år: 80,2 %	24 %	5-år: 68,4 %	Perop. mortalitet 7,6 % Annan postop. kompl inom 30d: 67,6 %	DPAM 50% PMCA 50% Enbart pat. med "complete cytoreductive surgery"; 81% av alla pat. som remitterats med PPM fick HIPEC 90/105 pat. erhöll även cytostatika i.v
Gusani ¹⁵	2008	Fallserie	47 53 (22-82)	- 39	X	3-år: 66,7 %	X	X	X	Studien inkluderade 122 pat. varav 47 hade PMP
Hansson ¹⁶	2009	Fallserie	52 54 (14-77)	1 – 156	30	X	X	X	X	Studien inkluderade 123 pat. varav 52 hade PMP

Studie	Publ .år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppfölj- ningstid (månader)	Över- levnad (månader/ median)	Års- överlevnad	Reci- div	”Progression free survival” (månader/ median)	Komplikationer	Kommentar
Smeenk ²⁵	2007	Fallserie	103 57 (30-77)	0,1 – 99,5 Median: 51,5	X	3-år: 70,9 % 5-år: 59,5 %	44 %	3-år: 43,6 % 5-år: 37,4 %		DPAM 66% PMCA-I 29% PMCA 7% 24 % hade tidigare genomgått ”debulking surgery” 12 % hade tidigare erhållit i.v. cytostatika 29% fick i.v. cytostatika efter CR + HIPEC
Stewart ³¹	2006	Fallserie	110 52 (25-88)	- 132 m	63,6 m	3-år: 59 % 5-år: 53 %			Postop mortalitet: 4 % Postop ”morbidity” inom 30 d: 38 %	DPAM 50 % PMCA-I 16 % PMCA 27% High-grade non-mucinous 7% 59 % hade tidigare genomgått ”debulking surgery” 25 % hade tidigare erhållit i.v. cytostatika

Studie	Publ. år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppföljningstid (månader)	Överlevnad (månader/ median)	Års- överlevnad	Recidiv	"Progression free survival" (månader/ median)	Komplikationer	Kommentar
Sugarbaker ³²	2006	Fallserie	356 48 (29-72)	- 84 m	X	X	X	X	Postop mortalitet: 2 % Någon postop. kompl. 74,2 %	DPAM } 59 % PMCA-I } 41 % PMCA } 89 % hade tidigare genomgått bukkirurgi varav 1/3 "extensive prior CR" enl. ref. 34. Pat. som krävt reop. efter CR + HIPEC är exkluderade
Sugarbaker ³⁴	2001	Fallserie	385	- ca 100 m.	X	<u>Komplett CR av DPAM</u> 5-år: 86 % <u>Komplett CR av PMCA</u> 5-år : 50 % <u>Inkomplett CR av DPAM</u> 5-år: 20 % <u>Inkomplett CR av PMCA</u> 5-år: 0 %	X	X	Postop mort.: 2,7 % Allvarlig kompl. (Grade III/IV): 27 %	DPAM } 58 % PMCA-I } 42 % PMCA } 65 % hade komplett CR 35 % hade inkomplett CR Pat. m. PMCA beh. dessutom med tillägg av i.v. cytotatika

Studie	Publ . år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppföljningstid (månader)	Överlevnad (månader/median)	Årsöverlevnad	Recidiv	”Progression free survival” (månader/median)	Komplikationer	Kommentar
Yan ⁴³	2007	Fallserie	402 52 (sd 12)	1 – 149 Median: 66 m		5-år: 90 % 10-år: 85 %		5-år: 70 % 10-år: 63 %		100 % hade komplett CR 62 % hade tidigare genomgått ”debulking surgery” Uppföljning av Sugarbaker 2001 Ref 34
Chua ⁵¹	2009	Fallserie	106 53 (22-86)	0 – 140 m Median: 23	För DPAM: 97 PMCA-I: 104 PMCA-I: 33	5-år: 75 % 10-år: 36%	41 %	40 För DPAM: 45 PMCA-I: 25 PMCA-I: 34	Postop mort.: 3 % Måttlig -allvarlig postop kompl.: 49 %	DPAM 69 % PMCA-I 21 % PMCA 10 %
Güner ⁴⁸	2005	Fallserie	28 56 (28-79)	- 90	51	X	X	X	Postop mort.: 7 % Måttlig -allvarlig kompl. 36 %	89 % hade tidigare genomgått ”debulking surgery” 35% hade tidigare erhållit i.v. cytostatika 25 % erhöill inte HIPEC

Studie	Publ. år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppföljningstid (månader)	Överlevnad (månader/ median)	Års- överlevnad	Recidiv	”Progression free survival” (månader/ median)	Komplikationer	Kommentar
Loungnarath ⁴⁹	2005	Fallserie	27 58 (28-72)	3 – 82 Median: 23	X	3-år: 78 % 5-år: 52 % 5-år för: DPAM 100 % PMCA-I/PMCA 32 %	X	X	Postop mort.: 0 % Allvarlig kompl. (Grade III/IV): 22 %	DPAM 30 % PMCA-I 37 % PMCA 33 % 26 % hade tidigare erhållit i.v. cytostatika 41% erhöill postop. i.v. cytostatika
Vaira ⁵²	2009	Fallserie	60 58 (32-72)	- 96	X	5-år: 94 % 10-år: 85 % 10-år för: DPAM 100 % PMCA: 54 %	X	5-år: 80 % 10-år: 70 %	Postop mort.: 0 % Allvarlig kompl.: 45 %	51 % hade tidigare erhållit i.v. cytostatika
Murphy ⁵³	2005	Fallserie	83 52 (30-77)	- 60 Median: 27	X	X	X	5-år: 75 %	Postop mort.: 4 %	DPAM 81 % PMCA-I 19 % 29 % erhöill normoterm IPEC och 71 % HIPEC
Lanuke ⁵⁴	2009	Fallserie	55	- 55	X	3-år: 88%	X	3-år: 58%	Allvarlig kompl.: 39 %	

Bilaga 2

Redovisa exkluderade artiklar efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell.

nr	Studie	Anledning till exklusion
2	Baratti 2008	Delresultat av Barrati 2009 (referens 1 – inkluderade artiklar)
3	Baratti 2007	Delresultat av Barrati 2009 (referens 1 – inkluderade artiklar)
4	Bryant 2005	Samma data som i HTA-rapporten 2004 (referens 5 – inkluderade artiklar)
7	Deraco 2004	Delresultat av Barrati 2009 (referens 1 – inkluderade artiklar)
8	Deraco 2006	Delresultat av Barrati 2009 (referens 1 – inkluderade artiklar)
10	Elias 2007	Delresultat av Elias 2008 (referens 9 – inkluderade artiklar)
11	Esquivel 2001	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
12	Glehen 2004	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
13	Glehen 2004	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
14	Gough 1994	Inga resultat av cytoreducerande kirurgi kombinerat med hyperterm intraperitoneal cytostatika
17	Jayne 2002	Fel patientmaterial
18	Kusamura 2006	Delresultat av Barrati 2009 (referens 1 – inkluderade artiklar)
19	Marcotte 2008	För litet patientmaterial.
20	McQuellon 2007	Fel patientmaterial
21	Nagarajan 2006	Inga data.

Bilaga 2

Redovisa exkluderade artiklar efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell.

22	NICE 2005	Annan patientkategori
23	NICE 2004	Ingår helt i HTA-rapporten (referens 5 – inkluderade artiklar)
24	Pestieau 2000	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
26	Smeenck 2007	Delresultat av Smenck 2007 (referens 25 – inkluderade artiklar)
27	Smeenck 2006	Delresultat av Smenck 2007 (referens 25 – inkluderade artiklar)
28	Smeenck 2006	Delresultat av Smenck 2007 (referens 25 – inkluderade artiklar)
29	Smith 1992	<i>Ska kompletteras</i>
30	Stephens 1991	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
33	Sugarbaker 2002	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
35	Sugarbaker 1999	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
36	Sugarbaker 1995	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
37	Sugarbaker 1993	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
38	van Ruth 2003	Delresultat av Smenck 2007 (referens 25 – inkluderade artiklar)
39	Verwaal 2004	Fel patientmaterial
40	Verwaal 2003	Fel patientmaterial
41	Witkamp 2001	Delresultat av Smenck 2007 (referens 25 – inkluderade artiklar)

Bilaga 2

Redovisa exkluderade artiklar efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell.

42	Yan 2007	Systematisk översikt utan nya data jämfört med HTA-apporten av Bryant et al. 2004 (referens 5 – inkluderade artiklar)
44	Yan 2006	Delresultat av Yan 2007 (referens 42 – inkluderade artiklar)
45	Younan 2005	Fel patientmaterial
46	Zoetmulder 1996	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
47	Gonzales-Moreno 2004	Delresultat av Sugarbaker 2006 (referens 32 – inkluderade artiklar)
50	Chua 2009	Fel patientmaterial
55	Elias 2004	Delresultat av Elias 2008 (referens 9 – inkluderade artiklar)

Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen

Fokuserad fråga

Leder behandling med extensiv kirurgi kombinerad med hyperterm intra-abdominell cytostatika till en bättre överlevnad än gängse behandling (cytostatika iv, begränsad ”debulking kirurgi” och allmänt stödjande behandling) hos patienter med pseudomyxoma peritonei?

P = Patienter med pseudomyxoma peritonei

I = HIPEC i kombination med kirurgi (peritonektomi enligt Sugarbakers protokoll)

C = Adjuvant cytostatikabehandling i.v. efter begränsande kirurgi

O = Primärt utfall:
Mortalitet, minst 1 års överlevnad eller mer

Sekundära utfall:

1) Livskvalitet 2) Tid till progress 3) Tid till ”treatment failure” 4) Progressionsfri överlevnad 5) Komplikationer 6) Biverkningar 7) Toxicitet

6 a) Sökstrategi

PubMed 2009-04-20 (senast uppdaterad 2009-09-28)

(pseudomyxoma peritonei OR peritoneal neoplasms OR peritoneal carcinomatosis OR peritoneal carcinosis OR cystic mesothelioma OR (mucocele AND append*))

AND

((Debulking surgery OR Surgery OR Surgical techniques OR Peritonectomy) AND (HIPEC OR Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) OR (CHPP AND (Cytoreductive surgery OR CRS) OR (CHPP OR CHPPC OR Cytoreductive surgery with continuous hyperthermic perfusion peritoneal chemotherapy) OR (CIIPHCP OR Cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic hemoperfusion)) OR Sugarbaker*[ti,ab])

AND

Human

AND

English[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR German[lang] OR French[lang]

223 träffar

Cochrane 2009-04-20 (senast uppdaterad 2009-09-28)

Samma sökord som i PubMed, ingen språkbegränsning

Cochrane reviews

Other Reviews	1
Clinical Trials	7
Technology Assessments	4

14 träffar

HTA-databaser

Clinical Trials	4
CRD	9
INAHTA	1

14 träffar

Genomgång av litteraturlistor från det totala sökresultatet i alla databaser

177 träffar

b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar

Artiklar om behandling av mesoteliom

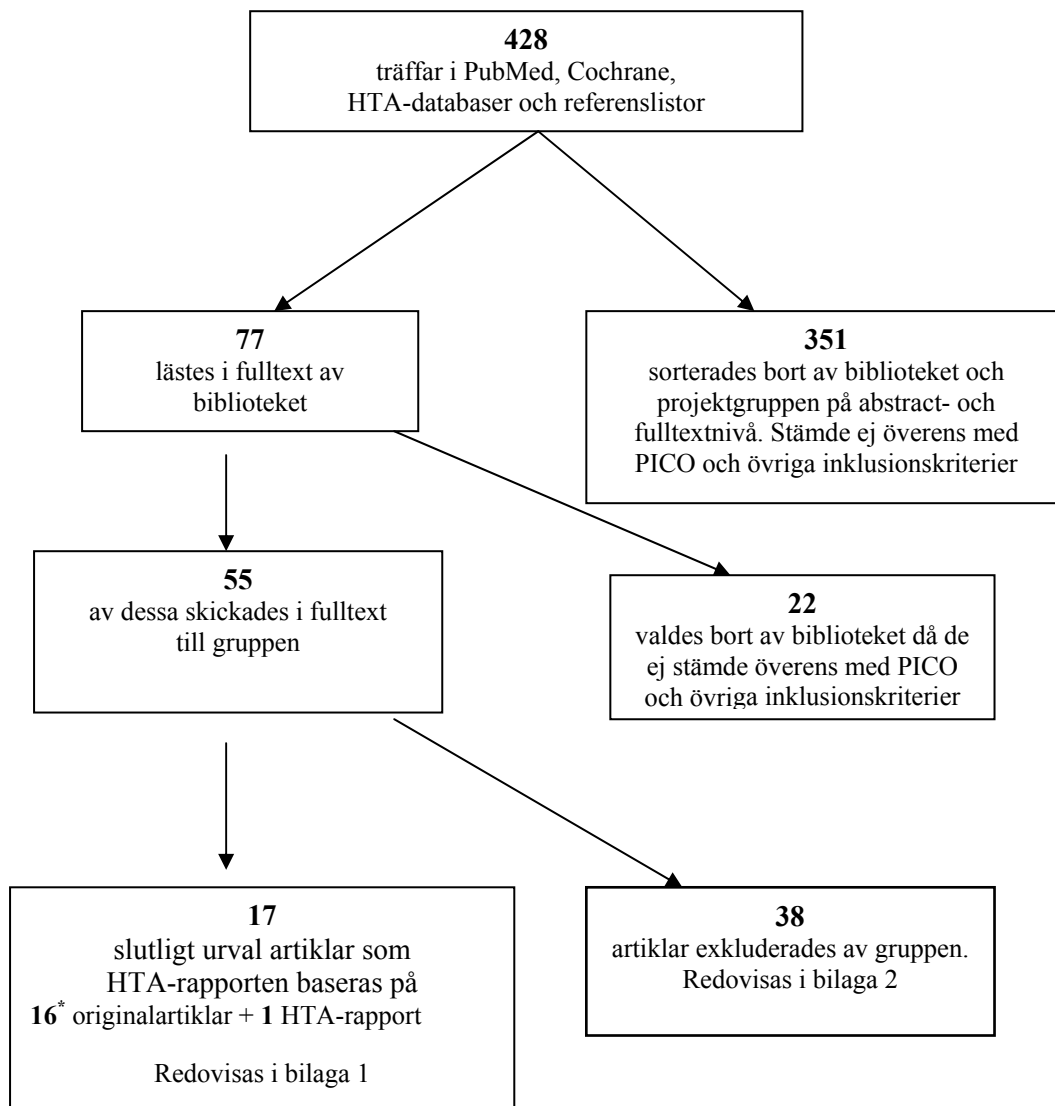
Alla studietyper, fallserier med > 25 patienter, RCT-studier – ingen begränsning av antalet patienter

c) Limitering

Språk: eng, sv, da, no, ty, fra

Human

d) Urvalsprocessen



* 2 artiklar från samma kirurgiska centrum som redovisar två olika utfall, dvs. originalartiklar från 15 olika centra

e) Litteraturförteckning

Inkluderade artiklar

- 1. Baratti D**, Kusamura S, Nonaka D, Cabras AD, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.
Ann Surg. 2009 Feb;249(2):243-9.
- 5. Bryant J**, Clegg AJ, Sidhu MK, Brodin H, Royle P, Davidson P. Clinical effectiveness and costs of the Sugarbaker procedure for the treatment of pseudomyxoma peritonei.
Health Technol Assess 2004 Feb;8(7):iii, 1-54 [HTA-rapporten]
- 6. Cioppa T**, Vaira M, Bing C, D'Amico S, Bruscano A, De Simone M. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei.
World J Gastroenterol. 2008 Nov 28;14(44):6817-23.
- 9. Elias D**, Honoré C, Ciuchendéa R, Billard V, Raynard B, Lo Dico R, Dromain C, Duvillard P, Goéré D. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.
Br J Surg. 2008 Sep;95(9):1164-71.
- 15. Gusani NJ**, Cho SW, Colovos C, Seo S, Franko J, Richard SD, Edwards RP, Brown CK, Holtzman MP, Zeh HJ, Bartlett DL. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center.
Ann Surg Oncol. 2008 Mar;15(3):754-63. Epub 2007 Dec 12.
- 16. Hansson J**, Graf W, Pählman L, Nygren P, Mahteme H. Postoperative adverse events and long-term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy.
Eur J Surg Oncol. 2009 Feb;35(2):202-8. Epub 2008 Jun 2.
- 25. Smeenk RM**, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.
Ann Surg. 2007 Jan;245(1):104-9.
- 31. Stewart JH 4th**, Shen P, Russell GB, Bradley RF, Hundley JC, Loggie BL, Geisinger KR, Levine EA. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.
Ann Surg Oncol. 2006 May;13(5):624-34. Epub 2006 Mar 14.
- 32. Sugarbaker PH**, Alderman R, Edwards G, Marquardt CE, Gushchin V, Esquivel J, Chang D. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy.
Ann Surg Oncol. 2006 May;13(5):635-44. Epub 2006 Mar 10.
- 34. Sugarbaker PH**. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome.
Eur J Surg Oncol. 2001 Apr;27(3):239-43.
- 43. Yan TD**, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination

from appendiceal mucinous neoplasms.

Ann Surg Oncol. 2007 Aug;14(8):2289-99. Epub 2007 Jun 1.

48. Guner, Z, Schmidt U, Dahlke MH, Schlitt HJ, Klempnauer J., Piso P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei.

Int J Colorectal Dis 2005; 20: 155-60.

49. Loungnarath R., Causeret S., Bossard N., Faheez M, Sayag-Beaujard AC., Brigand C et al.

Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study.

Dis Colon Rectum 2005; 48: 1372-79.

51. Chua TC, Yan TD, Smigielski ME, Zhu KJ,Ng KM, Zhao J, Morris DL. Long-term survival in patients with pseudomyxoma peitonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution.

Ann Surg Oncol 2009;16(7);1903-11.

52. Vaira M, Cioppa T, DE Marco G, Bing C, D'Amico S, D*Alessandro M, Fiorentini G, DE Simone M. Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction + HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy): results analysis of a twelve-year experience.

In Vivo 2009;23(4):639-44.

53. Murphy EM, Sexton R, Moran BJ. Early results of surgery in 123 patients with pseudomyxoma peritonei from a perforated appendiceal neoplasms.

Dis Colon Rectum 2007;50(1):37-42.

54. Lanuke K, Mack, LA, Temple WJ. Phase II study of regional treatment for peritoneal carcinomatosis.

Ann Surg 2009;197(5):614-8.

Exkluderade artiklar

2. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Langer M, Andreola S, Favaro M, Gavazzi C, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

Ann Surg Oncol. 2008 Feb;15(2):526-34. Epub 2007 Nov 28.

3. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, Seregini E, Laterza B, Oliva DG, Deraco M. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Ann Surg Oncol. 2007 Aug;14(8):2300-8. Epub 2007 May 18.

4. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK, Brodin H, Royle P, Davidson P.

Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei.

Br J Surg. 2005 Feb;92(2):153-8

7. Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Allaria B, Andreola S, Gavazzi C, Kusamura S. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei.

Ann Surg Oncol. 2004 Apr;11(4):393-8.

8. Deraco M, Kusamura S, Laterza B, Favaro M, Fumagalli L, Costanzo P, Baratti D. Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of pseudomyxoma

peritonei: ten years experience in a single center.
In Vivo. 2006 Nov-Dec;20(6A):773-6.

10. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, Raynard B. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients.
Ann Surg Oncol. 2007 Jun;14(6):1818-24. Epub 2007 Mar 14.

11. Esquivel J, Sugarbaker PH. Second-look surgery in patients with peritoneal dissemination from appendiceal malignancy: analysis of prognostic factors in 98 patients.
Ann Surg. 2001 Aug;234(2):198-205

12. Glehen O, Mohamed F, Sugarbaker PH. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy.
Ann Surg. 2004 Aug;240(2):278-85.

13. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study.
J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22(16):3284-92.

14. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, Naessens JM, O'Brien PC, van Heerden JA. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach.
Ann Surg. 1994 Feb;219(2):112-9

17. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.
Br J Surg. 2002 Dec;89(12):1545-50.

18. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique.
Cancer 2006 Mar 1;106(5):1144-53.

19. Marcotte E, Sideris L, Drolet P, Mitchell A, Frenette S, Leblanc G, Leclerc YE, Dubé P. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis arising from appendix: preliminary results of a survival analysis.
Ann Surg Oncol. 2008 Oct;15(10):2701-8. Epub 2008 Jul 25.

20. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, Shen P, Fenstermaker J, Stewart JH, Levine EA. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis.
Ann Surg Oncol. 2007 Mar;14(3):1105-13. Epub 2007 Jan 6.

21. Nagarajan P, Renehan A, Saunders MP, Wilson MS, O'Dwyer ST. Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005659. DOI: 10.1002/14651858.CD005659.

22. National Inst for Clin Excellence (NICE)

Complete cytoreduction and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (Sugarbaker technique) for peritoneal carcinomatosis
Cochrane HTA 2005:2. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/ip256overview.pdf>

23. National Inst for Clin Excellence (NICE)

Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique) Cocchrane HTA 2004:2.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/079overview.pdf>

24. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management

Dis Colon Rectum. 2000 Oct;43(10):1341-6; discussion 1347-8.

26. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA. Progression of pseudomyxoma peritonei after combined modality treatment: management and outcome.

Ann Surg Oncol. 2007 Feb;14(2):493-9. Epub 2006 Nov 11.

27. Smeenk RM, Bex A, Verwaal VJ, Horenblas S, Zoetmulder FA. Pseudomyxoma peritonei and the urinary tract: involvement and treatment related complications.

J Surg Oncol. 2006 Jan 1;93(1):20-3.

28. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei--a report of 103 procedures.

Eur J Surg Oncol. 2006 Mar;32(2):186-90. Epub 2005 Nov 21.

29. Smith JW, Kemeny N, Caldwell C, Banner P, Sigurdson E, Huvos A. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience.

Cancer. 1992 Jul 15;70(2):396-401.

30. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique.

Ann Surg Oncol. 1999 Dec;6(8):790-6.

33. Sugarbaker PH. Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei.

Br J Surg. 2002 Feb;89(2):208-12.

35. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy.

Ann Surg Oncol. 1999 Dec;6(8):727-31.

36. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy.

Ann Surg. 1995 Feb;221(2):124-32.

37. Sugarbaker PH, Zhu BW, Sese GB, Shmookler B. Peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer: results in 69 patients treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy.

Dis Colon Rectum. 1993 Apr;36(4):323-9.

38. van Ruth S, Acherman YI, van de Vijver MJ, Hart AA, Verwaal VJ, Zoetmulder FA.

Pseudomyxoma peritonei: a review of 62 cases.

Eur J Surg Oncol. 2003 Oct;29(8):682-8

39. Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy.

J Surg Oncol. 2004 Feb;85(2):61-7.

40. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 15;21(20):3737-43.

41. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg.* 2001 Mar;88(3):458-63.

42. Yan TD. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei
Ann Surg Oncol, 2007; 14(2): 484-492.

44. Yan TD, Links M, Xu ZY, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms.
Br J Surg. 2006 Oct;93(10):1270-6.

45. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Oliva GD, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M. Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion.
Ann Surg Oncol. 2005 Nov;12(11):910-8. Epub 2005 Sep 21.

46. Zoetmulder FA, Sugarbaker PH. Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin.
Eur J Cancer. 1996 Sep;32A(10):1727-33.

47. Gonzales-Moreno S., Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding.
Br J Surg 2004; 91:304-11.

50. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality.
Ann Surg 2009; 249(6):900-7.

55. Elias D., Matsuhisa L., Sideris L., Liberale G., Drouard-Troalen L., Raynard B. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis : pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance.
Ann Oncol 2004;15:1558-65.

Övrig litteratur

Sugarbaker, PH. Pseudomyxoma peritonei syndrome
Adv Surg 30(1996):233-80

