

Pseudomyxoma peritonei –uppdatering av HTA-rapport 2009:22  
- Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

Brorson F, Breimer ME, Carlsson G, Daxberg E-L,  
Hjalmarsson Y, Jivegård L, Ludwigs K, Skullman S,  
Strandell A

# Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22 - Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

[Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei]

Brorson F<sup>1\*</sup>, Breimer ME<sup>2</sup>, Carlsson G<sup>3</sup>, Daxberg E-L<sup>4</sup>,  
Hjalmarsson Y<sup>4</sup>, Jivegård L<sup>6</sup>, Ludwigs K<sup>2</sup>, Skullman S<sup>5</sup>,  
Strandell A<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Verksamhet plastikkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset(SU)/Sahlgrenska, Göteborg

<sup>2</sup>Verksamhet kirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset /Östra, Göteborg

<sup>3</sup>Verksamhet onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

<sup>4</sup>Medicinska biblioteken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

<sup>5</sup>Verksamhet kirurgi, Skaraborgs Sjukhus, Skövde

<sup>6</sup>HTA-centrum i Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

\*Projektledare/Corresponding author

Publicerad april 2013  
2013:58

---

Suggested citation: Brorson F, Breimer ME, Carlsson G, Daxberg E-L, Hjalmarsson Y, Jivegård L, Ludwigs K, Skullman S, Strandell S. Titel Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22 - Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika. [Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei]

Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2013. HTA-rapport 2013:58

## Innehållsförteckning

Ordlista.....	4
Sammanfattning .....	5
Aktuell sjukdom och vård .....	7
Aktuell teknologi.....	9
Evidensprövning .....	11
Etiska aspekter.....	14
Organisationen .....	15
Ekonomiska aspekter.....	16
Kunskapsluckor.....	16

Utlåtande från HTA-kvalitetssäkringsgrupp - 2013-02-27

Statement from the Regional HTA Centrum - 2013-02-27

### Bilagor:

Appendix 1. Inkluderade artiklar

Appendix 2. Resultattabeller per utfallsmått

Appendix 3. Exkluderade artiklar

Appendix 4. Litteratursökningsprocessen

Appendix 5. Etisk analys

Appendix 6. Pseudomyxoma peritonei, HTA-centrum 2009:22

HTA-centrum

## Ordlista

CRS	cytoreductive surgery (cytoreduktiv kirurgi)
HIPEC	hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (hyperterm intraperitoneal cytostatikaterapi)
EPIC	early post-operative intraperitoneal chemotherapy (tidig postoperativ intraperitoneal cytostatikaterapi)
PMP	pseudomyxoma peritonei
PCI	Peritoneal Cancer Index
CC-score	Completeness of Cytoreduction-score
NCI CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
MCP-L	mucinous carcinoma peritonei-low grade
MCP-H	mucinous carcinoma peritonei-high grade
DPAM	dissiminated peritoneal adenomucinous
PMCA	peritoneal mucinous carcinomatosis
PMCA-I	peritoneal mucinous carcinomatosis- intermediary
LAMN I, II	low-grade appendiceal mucinous neoplasm type I, II

## Sammanfattning

### Metod och målgrupp:

Pseudomyxoma peritonei är en långsamväxande mucinbildande buktumör som inte metastaserar eller växer infiltrativt. Däremot kan den ge upphov till obstruktioner i magtarmkanalen. Tidigare gängse behandling har enbart varit rent kirurgisk och då framför allt inriktad mot komplikationer. Den nya behandlingen innebär extensiv bukkirurgi med tillägg av intraperitoneal cytostatika i kurativt syfte.

### Frågeställning P I C O:

Leder behandling med extensiv kirurgi kombinerad med hyperterm intra-abdominell cytostatika till bättre överlevnad och livskvalitet än gängse behandling (systemisk cytostatika och begränsad ”debulking kirurgi”) hos patienter med pseudomyxoma peritonei?

PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

**P** = Patienter med pseudomyxoma peritonei (PMP)

**I** = Peritonektomi med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika (CRS+HIPEC/EPIC)

**C** = Begränsad kirurgi (debulking) med eller utan cytostatika

**O** = Överlevnad, progressionsfri överlevnad, livskvalitet, komplikationer, biverkningar

### Studerad patientnytta och risker:

I registerstudier, där patienterna i kontrollgruppen har mer avancerad sjukdom, beskrivs en förbättrad överlevnad efter CRS+HIPEC. Det saknas studier där patienterna i kontrollgruppen har samma förutsättningar som de som behandlas med CRS+HIPEC. I fallserier rapporteras femårsöverlevnad till 40-94%. Komplet cytoreduktion, dvs att all tumör är möjlig att ta bort, är en prognostiskt gynnsam faktor för förlängd överlevnad, Ca en tredjedel av rapporterade fall har genomgått komplett cytoreduktion. För VGR är skattningen att en av två patienter som genomgår behandlingen per år skulle kunna ha en gynnsam prognos. Behandlingen medför en hög risk för allvarliga komplikationer. Metoden tycks inte innebära någon försämring av livskvalitet mätt efter ett år.

### Etiska frågeställningar:

Cytoreduktiv kirurgi med intraperitoneal cytostatika är idag den mest väl beskrivna behandlingen för pseudomyxoma peritonei. Den uppfattas av drabbade patienter som livsförlängande. Metodens förespråkare hävdar att förbättrad långtidsöverlevnad erhålls. Vetenskapligt är det mycket svårt att påvisa om CRS+HIPEC ger en förlängd överlevnad, då tillståndet är så sällsynt att adekvat kontrollerade studier inte är praktiskt genomförbara.

### Ekonomiska aspekter:

Metoden är kostsam och resurskrävande. Det är oklart vad dessa patienters vård kostar idag.

### Sammanfattning och slutsats:

Komplett cytoreduktion med per- eller postoperativ intraperitoneal cytostatika (”Sugarbakermetoden”) vid pseudomyxoma peritonei (benign histopatologisk diagnos) är väl beskriven. God långtidsöverlevnad är rapporterad i befintliga studier, men det saknas studier med adekvata jämförande kontroller.

Det är osäkert huruvida överlevnaden förlängs av behandling med CRS+HIPEC jämfört med traditionell debulking. Det vetenskapliga stödet för metoden är otillräckligt (GRADE ⊕○○○).

- 1a Projektgrupp från verksamheten**  
Fredrik Brorson, specialist i allmänkirurgi, ST-läkare i plastikkirurgi, Plastikkirurgiska kliniken, SU/Sahlgrenska sjukhuset, Michael E Breimer, professor, överläkare, avd. Kirurgi, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet, Göran Carlsson, överläkare, onkologiska kliniken och kirurgkliniken, SU/Östra sjukhuset, Karin Ludwigs, ST-läkare kirurgi, kirurgkliniken SU/Östra sjukhuset, Stefan Skullman, överläkare, kirurgkliniken, Kärn sjukhuset Skövde.
- 1b Frågeställare**  
Sektorsrådet i kirurgi genom verksamhetschef Anders Hyltander, kirurgkliniken, SU/Östra sjukhuset.
- 1c Ytterligare frågeställare**  
Inga
- 1d Projektgrupp från HTA-centrum**  
Annika Strandell, docent, överläkare  
Lennart Jivegård, universitetslektor, överläkare  
Eva-Lotta Daxberg, medicinska biblioteket, SU/Östra sjukhuset  
Yommine Hjalmarsson, medicinska biblioteket, SU/Sahlgrenska sjukhuset  
**Konsult vid etisk analys**  
Lars Sandman, professor vid Institutionen för Vårdvetenskap, Högskolan i Borås samt övergripande handläggare vid Strategiska utvecklingsenheten, Göteborg  
**Externa granskare:**  
Lars-Erik Hansson, Överläkare, docent, verksamhet Kirurgi, SU/Östra sjukhuset  
Elisabeth Hansson, Med.dr, lektor, Institutionen för vårdvetenskap och hälsa Sahlgrenska akademien, Göteborgs Universitet
- 1e Föreligger bindningar och jäv för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?**  
Inga anmälda intressekonflikter.

**2a Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad**

Pseudomyxoma peritonei är en långsamväxande mucinbildande intraabdominell tumör. Sjukdomsbegreppet pseudomyxoma peritonei (PMP) har länge varit dåligt definierat och ofta betecknat 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.2005). Tillväxt av tumörmassan i bukhålan leder till progressiv obliteration och så småningom intestinal obstruktion (ileus) och död, trots upprepade operationer och systemisk behandling. Tidsförloppet är svårt att förutsäga, men vissa patienter lever med sin sjukdom i många år. Trots att många tumörer är ”godartade” i den meningen att de inte växer invasivt (se nedan) drabbas patienterna av lokala komplikationer till följd av den stora tumörmassan i buken.

Flera olika klassifikationer finns, den vanligaste idag tycks vara klassifikation enligt Ronnett - för beskrivning, se föregående HTA-rapport (Brorson et al.2009, Appendix 6). Sedan 2006 används även Bradleys klassifikation som kategoriserar tumörer antingen som mucinous carcinoma peritonei-low grade (MCP-L) eller mucinous carcinoma peritonei-high grade (MCP-H) (Bradley et al.2006). MCP-L motsvaras av DPAM och PMCA-I, enligt Ronnett och MCP-H motsvaras av PMCA (Brorson et al.2009, Appendix 6). Vissa studier använder sig även av begreppet low-grade appendiceal mucinous neoplasm type I och type II (LAMN I och II) som delvis tycks överlappa begreppet pseudomyxoma peritonei (McDonald et al.2012).

Sjukdomen är ungefär dubbelt så vanlig hos kvinnor som hos män.

- 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**

Prevalens och incidens av PMP i Västra Götaland (VGR) och Sverige är okända. Det är en sällsynt sjukdom och i publikationer från olika länder anges incidens inom intervallet 0,1-1 fall per miljon individer. Crawfords studie antyder att incidensen av PMP kan vara något högre än vad man tidigare uppskattat (Crawford et al.2013).

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

Den gängse behandlingen av PMP har länge varit enbart kirurgisk, så kallad ”debulking-kirurgi”, vilket räknas som ett palliativt ingrepp. Man avlägsnar 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 efterföljande lokal spridning i peritoneum rekommenderas högersidig hemikolektomi och omentektomi som minimum. Ofta utförs mer extensiva resektioner. Vid recidiv kan ny debulking utföras.

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

Antal patienter som behandlas för PMP i VGR är oklart, antas vara två till fyra per år.

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

PMP har vanligen sitt ursprung i appendix, men termen används ibland vid andra tillstånd med slembildande peritoneal carcinos. Beroende på ursprungstumörens lokalisation och symtomatologi handläggs PMP-patienterna primärt antingen på kirurgklinik (med kolorektalkirurgisk enhet) eller gynekologisk klinik.

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

Tillförlitliga uppgifter saknas.

I de flesta fall sker sannolikt en relativ snabb utredning men ibland diagnosticeras PMP först vid akut bukkirurgi p.g.a. ileus/perforation sekundärt till tumörtillväxten. På senare år har radiologisk utredning av buksmärta blivit den vanligaste vägen till diagnos (Järvinen et al.2010). Även om datortomografi av buken inte är tillförlitligt för att bekräfta eller utesluta peritoneal växt, så kan undersökningen inge misstanke och motivera ytterligare utredningar.

- 3a** **Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser.**  
Peritonektomi med cytoreduktiv kirurgi och (hyperterm) intraperitoneal cytostatika (CRC+HIPEC) vid pseudomyxoma peritonei.

Metoden kallas ofta Sugarbakers metod, efter den kirurg som först publicerade en större fallserie där patienter med PMP behandlats med extensiv kirurgi och hyperterm intraperitoneal peroperativ kemoterapi (HIPEC). Behandlingen skiljer sig från tidigare gängse debulking kirurgi, dels genom mer extensiva kirurgiska åtgärder för att uppnå radikalitet, dels genom att man peroperativt eller tidigt postoperativt (EPIC) instillerar cytostatika i bukhålan.

Ingreppet har sedermera modifierats. Framförallt har kirurgin blivit mer individualiserad. Ofta innebär det att patienter med en mindre tumörbörda inte utsätts för samtliga de resektioner som ingår i Sugarbakers originalmetod. Man utför istället endast den kirurgi som krävs för att få patienten makroskopiskt tumörfri eller med endast kvarvarande tumörer mindre än 2,5 mm. Ingreppen är trots detta i allmänhet mycket omfattande. En begränsande faktor är graden av tumörväxt på tunntarmen och ligamentum hepatoduodenale.

Idag benämns metoden istället cytoreduktiv kirurgi (CRS) med HIPEC (CRS+HIPEC). Se tidigare HTA-rapport (Brorson et al.2009, Bilaga 6) för ytterligare information kring kirurgi och patologisk klassifikation.

Tidigare har patienter med PMP bara behandlats med så kallad debulking kirurgi. Det är att betrakta som ett palliativt ingrepp där man avlägsnar mesta möjliga tumörmassa med minsta möjliga risk för patienten. Ingreppet kan upprepas vid behov. Det är svårvärderat huruvida det är jämförbart med den cytoreduktiva kirurgi som rapporteras vara icke-radikal men ibland också benämns debulking. Enligt vår mening bör man skilja studiernas debulking kirurgi från den traditionella, eftersom man i allmänhet tycks utföra mer extensiva åtgärder även vid icke-radikal cytoreduktiv kirurgi.

Tumörerna är cellfattiga och okänsliga för systemisk cytostatikaterapi bland annat eftersom mucinet påverkar cytostatikas löslighet. Om tumören är tillräckligt liten (< 2,5 mm) är hypotesen att den lokalt tillförda cytostatika, via diffusion, kan uppnå tillräckligt hög koncentration för att döda tumörcellerna. Om läkemedlet värms upp anses detta ge högre vävnadskoncentration och även ge en direkt termisk effekt på vävnaden. I de studier som granskats har patienter behandlats peroperativt med intraperitoneal hyperterm kemoterapi (HIPEC). Andra centra instillerar preparaten under det första postoperativa dygnet. Metoden kallas då IPEC eller EPIC.

**3b Verksamhetens uppfattning om teknologins potentiella värde.**

Metodens förespråkare hävdar förbättrad långtidsöverlevnad jämfört med enbart debulking kirurgi men jämförande studier saknas. Tillförlitliga data för incidens och prevalens saknas. Naturalförloppet är knapphändigt beskrivet och det finns historiska fallserier där man rapporterar långtidsöverlevnad med enbart debulking (Järvinen et al.2010, Nitecki et al.1994).

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

Leder behandling med extensiv kirurgi kombinerad med hyperterm intra-abdominell cytostatika till bättre överlevnad och livskvalitet än gängse behandling (systemisk cytostatika och begränsad ”debulking kirurgi” hos patienter med pseudomyxoma peritonei?

**3d Ange PICO**

PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

**P** = Patienter med pseudomyxoma peritonei (PMP)

**I** = Peritonektomi med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika (CRC+HIPEC/EPIC)

**C** = Begränsad kirurgi (debulking) med eller utan cytostatika

**O** = Överlevnad, progressionsfri överlevnad, livskvalitet, komplikationer, biverkningar

Gruppen har valt att använda PICO från föregående rapport; det är endast modifierat textmässigt. Redan vid tiden för föregående rapport var det dock uppenbart att intravenös cytostatika inte använts vid behandlingen av PMP på många år eftersom det saknar effekt.

#### 4 **Sammanfattning av litteratursökning**

Det här är en uppdatering av en tidigare HTA-rapport, se Appendix 6 (Brorson et al. 2009:22). Den baserades på 16 fallserier och en HTA-rapport.

De studier som tillkommit sedan dess har identifierats och granskats. Den aktuella litteratursökningen sträcker sig från 2009-09-28 till 2012-10-10. Förutom de tidigare använda databaserna (PubMed, Cochrane Library och ett antal HTA-databaser) användes även EMBASE. PICO har modifierats textmässigt. Samma sökord användes med två undantag, mesoteliom uteslöts eftersom begreppet inte genererade några artiklar i förra rapporten och söktermer för postoperativ intraperitoneal kemoterapi (EPIC/IPEC) lades till.

Sökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor i relevanta artiklar. Sammanlagt identifierades 397 artiklar efter att dubletter sorterats bort, varav 333 abstrakts kunde exkluderas av bibliotekarierna. 36 artiklar sorterades bort av bibliotekarierna efter fulltextläsning; 24 originalartiklar skickades vidare till gruppen. Gruppen exkluderade 12 artiklar som ej uppfyllde PICO (Appendix 3). Övriga tolv artiklar är fallserier och utgör tillsammans med den tidigare HTA 2009:22, underlag för rapporten. I fyra av dessa studier har resultaten presenterats uppdelat på behandlingsgrupp enligt PICO. Dessa artiklar har granskats enligt mall och resultaten har tabellerats. Artikelgranskningen baseras på en modifierad version av SBU's granskningsmall för kohortstudier med kontrollgrupp (se referenslista).

Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i Appendix 4, tillsammans med referenslistor. Två bibliotekarier (ELD och YH) utförde litteratursökningarna, läste och sorterade bort abstrakts samt fulltextartiklar i den första omgången, oberoende av varandra. Meningsskiljaktigheter avseende inklusion diskuterades gemensamt. Kvarvarande artiklar sändes till projektgruppen, liksom de artiklar där tveksamheter fanns kring inklusion. Deltagarna i projektgruppen läste artiklarna oberoende av varandra och avgjorde i ett gemensamt möte vilka artiklar som skulle ingå i rapporten.

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

HTA-rapporten 2009:22 är baserad på 16 fallserier (Appendix 1:1), och inga kontrollerade studier identifierades. Rapporten beskriver en femårsöverlevnad varierande mellan 52-94% och en 10-årsöverlevnad mellan 36-85%. Patientserierna är heterogena avseende tumörutbredning och histopatologisk svårighetsgrad av PMP. Frekvensen svåra postoperativa komplikationer anges till 30%. Enstaka centra har rapporterat 30-dagars mortalitet upp till 8%. Det vetenskapliga underlaget för behandling av PMP med CRS+HIPEC avseende patientnytta bedömdes som otillräckligt (GRADE ⊕○○○).

I föreliggande HTA-rapport 2013:58, har ytterligare 12 fallserier inkluderats (Appendix 1:2). Den systematiska litteratursökningen fann inga kontrollerade studier som jämfört överlevnad efter traditionell debulking med CRS+HIPEC. Bland fallserierna finns tre studier som rapporterar resultat uppdelat på behandlingsgrupp enligt PICO, liksom en mindre fallserie som studerat livskvalitet. I dessa fyra studier finns hög risk för selektionsbias, pga att patienterna i kontrollgrupperna har större tumörbörda och därmed sämre prognos. Det innebär att behandlingseffekten av CRS+HIPEC överskattas.

### *Överlevnad*

Chua har publicerat en registerstudie som sammanställer resultaten från 16 centra (Europa, Australien och USA) som utfört CRS+HIPEC (Appendix 1:2, Chua et al.2012a). Fallserien inkluderar 2298 patienter och redovisar en femårsöverlevnad på 74%, 24% risk för allvarlig komplikation och 2% postoperativ mortalitet. Man visade att komplett cytoreduktion (dvs fullständigt borttagande av tumör) är en oberoende viktig faktor för förlängd överlevnad. Femårslevnaden var 85% vid komplett cytoreduktion, 80% vid nästan komplett samt 24% där tumör inte kunde tas bort, motsvarande debulking. Artikeln inkluderar tidigare publicerade data från sexton centra (Chua et al.2012b). Medelåldern hos de opererade patienterna är i de flesta studier ungefär 53 år.

I England har behandlingen av PMP centraliserats till två centra, där registrering sker prospektivt. Registerstudier från dessa redovisar 78 - 86% femårs-överlevnad (n=101) efter CRS+HIPEC (Appendix 2:1). Dessa siffror kan inte jämföras med resultaten i kontrollgruppen (0-32% femårs-överlevnad), där patienterna hade större tumörutbredning och därmed sämre prognos.

*Progressionsfri överlevnad* har endast redovisats för de grupper som genomgått CRS+HIPEC men inte för kontrollgrupperna (Appendix 2:2). Chua redovisar i en multivariat analys att HIPEC är en oberoende viktig faktor för förbättrad progressionsfri överlevnad, men inte för den totala överlevnaden (Chua et al.2012a). Det tolkades som att HIPEC troligen förbättrar kontroll av tumören, men att optimal cytoreduktion (fullständigt avlägsnande av tumör) är viktigast för total överlevnad.

### *Livskvalitet*

Alves har redovisat livskvalitet före och efter CRS+HIPEC, samt för en grupp som genomgått debulking (Appendix 2:3). Detta är den enda studien med utfallet livskvalitet och resultaten talar för att metoden, liksom debulking, inte försämrar livskvaliteten på ett års sikt (Alves et al.2010).

### *Komplikationer*

Postoperativ mortalitet var 2% i den största registerstudien (Chua et al.2012a). Allvarliga komplikationer rapporteras i 7-51% (Appendix 1:1 samt 2:4).

### *Slutsatser:*

God långtidsöverlevnad rapporteras efter behandling med CRS+HIPEC. Resultaten kan inte jämföras med standardbehandling, debulking, då den senare behandlingen endast finns beskriven hos patienter med mer avancerad sjukdom och sämre prognos. Därmed är det osäkert huruvida CRS +HIPEC, jämfört med debulking, förlänger överlevnaden hos patienter med PMP. Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

Livskvalitet, mätt ett år efter operation, försämras inte efter behandling med CRS+HIPEC, inte heller efter debulking. Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○). Allvarliga komplikationer är vanligt förekommande.

### *Kommentarer:*

Pseudomyxoma peritonei är en sällsynt sjukdom vilket gör det praktiskt svårt att genomföra studier som kan ge ett starkt vetenskapligt underlag.

En av flera svårigheter inom forskningsområdet är problemet att uppnå tillräcklig radikalitet vid den cytoreduktiva kirurgin. Det medför att många studier redovisar överlevnad för grupper där indelningen baseras på om operationen var radikal eller ej. De icke-radikalt opererade erhåller dessutom emellanåt intraperitoneal cytostatika vilket

ytterligare försvårar bedömningen. Eftersom den cytoreduktiva kirurgin vid Sugarbakers metod skiljer sig från traditionell debulking, kan man inte heller förutsätta att patientmaterialen är jämförbara med de historiska material som presenteras av t.ex. Järvinen (Järvinen et al.2010).

I en amerikansk fallserie på 97 patienter med PMP har man försökt karakterisera handläggningen och identifiera viktiga prognostiska faktorer (Miner et al.2005). Debulking kirurgi var den vanligaste metoden, CRS utfördes i 39% och HIPEC gavs till endast fyra patienter. Två faktorer var av prognostiskt värde; histologisk gradering och komplett cytoreduktion. Att ha genomgått CRS var i sig inte prognostiskt gynnsamt. Trots att komplett cytoreduktion uppnåddes i 55%, återkom sjukdomen hos 91% av dessa. Tioårsöverlevnaden (68%) hos gruppen med god prognos (n=46 i denna serie), skiljde sig inte från dem med motsvarande god prognos som genomgått CRS+HIPEC (n=168 i annan fallserie).

Flera brittiska studier redovisar hur många patienter som remitterats till specialklinik och det förefaller som mellan en tredjedel och knappt hälften av fallen accepteras för försök till komplett cytoreduktion (Crawford et al.2013, Youssef et al.2011, Rout et al.2009). Av dem som blir opererade uppnås tillräcklig radikalitet i cirka två tredjedelar (Youssef et al.2011). Inom VGR skulle det innebära att endast en (till två) patienter per år förväntas uppnå komplett cytoreduktion och därmed en förbättrad prognos. Crawford's studie inkluderar enbart patienter från Irland och beskriver en högre incidens av PMP än förväntat enligt äldre incidenssiffror.

I flera fallserier redovisas PCI (Peritoneal Cancer Index), detta index används ofta som ett mått på tumörutbredning i bukhålan (Jacquet and Sugarbaker, 1996). Maximal poäng är 39, mellan noll och tre poäng tilldelas var och en av tretton definierade ytor av visceral och parietal peritoneum beroende på hur stor tumörbördan är. Högre PCI kräver följaktligen mer cytoreduktiv kirurgi, men för patienter med PMP av mer indolent typ (ffa DPAM) verkar man kunna uppnå goda resultat även vid höga PCI under förutsättning att den cytoreduktiva kirurgin är radikal (Harmon and Sugarbaker, 2005).

Verwaal har rapporterat peritoneal tumörbörda med ett likartat system kallat Simplified Peritoneal Cancer Index (Verwaal et al.2004).

Zhu och Chua rapporterar att CRS och HIPEC bör användas från början vid behandlingen av PMP, eftersom man funnit att överlevnad blev sämre om patienterna tidigare genomgått debulking (Zhu and Morris, 2009, Chua et al.2011a).

**5b Inkluderade studier samt sammanfattande resultat**

HTA-rapport 2009:22– Appendix 1:1

HTA-rapport 2013:58– Appendix 1:2

**Resultattabeller per utfallsmått** - Appendix 2 Outcome tables

**5c Exkluderade artiklar** - Appendix 3 Excluded articles

**5d Pågående vetenskapliga studier?**

En sökning i clinicaltrials.gov (2012-10-10) med sökorden ((pseudomyxoma peritonei) OR (peritoneal neoplasms) OR (peritoneal carcinomatosis) OR (peritoneal carcinosis) OR PMP) AND (sugarbaker OR debulking OR cytoreduction OR cytoreductive OR peritonectomy) gav 63 träffar. Vid granskning identifieras inte några pågående kontrollerade studier som uppfyller PICO.

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

Nationella rekommendationer saknas.

Etiska aspekter
-----------------

**7 Etiska aspekter**

Behandling med CRS och HIPEC är behäftad med en hög risk för allvarliga komplikationer samtidigt som förlängd överlevnad inte är vetenskapligt styrkt. Detta betonades i föregående HTA-rapport (Brorson et al.2009) med tanke på det otillräckliga vetenskapliga underlaget. Sedan dess har data tillkommit som visar att metoden på ett års sikt inte försämrar livskvaliteten vare sig patienterna genomgått komplett CRS eller debulking. Det etiska dilemmat grundar sig på svårigheten att genomföra kontrollerade studier avseende överlevnad eftersom sjukdomen är så sällsynt. Patienterna uppfattar metoden som potentiellt livsförlängande.

Vid gruppens diskussioner har frågor lyfts kring nationellt jämlik vård och utlandsvård inom EU. Man kan föreställa sig en situation där patienter söker sig utomlands för att ta del av behandling som inte erbjuds i Sverige eller att man begär ”second opinion” från ett landsting som har infört metoder som inte tillämpas inom det egna landstinget.

Den etiska diskussionen sammanfattas i Bilaga 5.

## Organisationen

- 8a När kan den nya teknologin börja användas?**  
CRS vid PMP har påbörjats i begränsad omfattning. HIPEC-utrustning är under upphandling.
- 8b Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?**  
I Sverige har metoden tidigare använts enbart vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Ett behandlingscenter i privat regi på Samariterhemmet, Uppsala har nyligen öppnat. Det finns uppgifter om att enstaka operationer genomförts i Malmö/Lund och på Karolinska sjukhuset. Kolorektalenheten vid Östra sjukhuset har beviljats medel för inköp av den utrustning som krävs för den intraperitoneala cytostatikabehandlingen men har hittills inte påbörjat CRS med HIPEC.
- 8c Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?**  
Metoden är i princip densamma som vid behandlingen av peritoneal carcinos från kolorektal cancer; en HTA rapport för den senare patientgruppen publiceras samtidigt med denna uppdatering. Kirurgisk kompetens för utredning och genomförande av CRS+HIPEC håller på att utvecklas inom enheten för kolorektal cancer på Östra sjukhuset. Patientgruppen med kolorektal cancer med peritoneal carcinos är ca tio gånger större än gruppen PMP-patienter. Konsekvenser för personalen beskrivs därför ur ett metodperspektiv och inte specifikt för patienter med PMP.  
Det team som skall samarbeta om denna patientgrupp inklusive onkolog, kirurg, operationspersonal, narkosläkare, IVA-personal, patolog och röntgenläkare kan komma att behöva ytterligare utbildning. Även annan personal som avdelningspersonal och övriga kirurger, narkosläkare och röntgenläkare har behov av information om ingreppets art och postoperativ vård.
- 8d Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?**  
Om CRS+HIPEC införs för PMP-patienter behöver information om metoden, remittering, ingreppets art, post-operativ vård mm spridas till kirurg- och kvinnokliniker i VGR. Förmodligen skulle preoperativ stadielindegning komma att tillämpas vilket skulle innebära ökade krav på radiologiska undersökningar, operationsutrymme för diagnostisk laparoskopi och eventuellt även mer extensiv patologisk analys av biopsier. Anestesi/intensivvård skulle komma att påverkas till följd av långa operationstider och risken för allvarliga postoperativa komplikationer.

## Ekonomiska aspekter

### 9a Nuvarande kostnader?

Uppgifter saknas avseende kostnader för gängse vård av patienter med PMP. Kostnaden var totalt 653 114 SEK för en 42-årig kvinna med PMP som först utvärderades en gång och därefter genomgick CRS+HIPEC i två seanser (utan komplikationer) på Uppsala Akademiska Sjukhus under 2008.

### 9b Förväntade kostnader med nya teknologin?

Svåra att uppskatta då individuella patientkostnader sannolikt varierar inom ett relativt brett kostnadsintervall. Eftersom apparaturen är densamma som kan komma att användas vid behandling med CRS+HIPEC vid kolorektal carcinos är det troligtvis kostnader för IVA-vård och operationstid som tillkommer.

### 9c Totala kostnadsförändringar?

Kan inte beräknas med den information som finns tillgänglig.

### 9d Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? verksamhet/område/sjukhus)

Nej

### 9e Finns publicerade hälsoekonomiska analyser?

Nej

## Kunskapsluckor

### 10a Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?

Det är oklart hur överlevnaden påverkas vid debulking respektive CRS+HIPEC vid jämförbar tumörutbredning. Likaså saknas kunskap om den relativa betydelsen av kirurgin respektive cytostatikabehandlingen vid Sugarbakers metod. Naturalförlopp är ofullständigt beskrivet. Prospektiv nationell registrering kan bidra till att förbättra kunskap och handläggning av sjukdomen.

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

Patientunderlaget är otillräckligt för att genomföra kontrollerade studier inom såväl VGR som nationellt, men en nationell registrering synes angelägen.

## Statement from HTA-centrum of Region Västra Götaland, Sweden

### Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei

#### Question at issue:

Does complete cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy improve survival and quality of life in patients with pseudomyxoma peritonei (PMP) compared to debulking surgery with or without systemic chemotherapy?

PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

**P** = Patients with pseudomyxoma peritonei

**I** = Complete cytoreductive surgery (CRS) with intraperitoneal chemotherapy (HIPEC/EPIC)

**C** = Debulking surgery, systemic chemotherapy

**O** = Survival, disease-free survival, quality of life, complications, side-effects

#### **Summary of the health technology assessment:**

##### Method and patient category:

PMP is a rare, semi-malignant, intra-abdominal mucous-producing tumor. It causes progressive abdominal obliteration and intestinal obstruction but not extra-abdominal metastases. The traditional treatment with debulking surgery, with or without systemic chemotherapy, often necessitates additional surgery due to progressive tumor growth. The method of extensive (cytoreductive) surgery, aiming at complete tumor removal, combined with intraperitoneal chemotherapy was evaluated in a previous HTA-report (Brorson et al.2009). This is updated in the present report.

##### Quality of evidence:

Twelve new case series, in addition to 16 previous case series and one HTA-report, were identified. No controlled studies had been published. In four case series, the results were presented based on treatment groups according to PICO. However, the control patients undergoing debulking surgery, had more advanced disease and a worse prognosis. Due to the lack of well-balanced control groups, any conclusion is based on very low quality of evidence. High long-term survival was reported in selected cases treated with CRS+HIPEC. In a large registry study, complete cytoreduction was independently associated with improved survival (85% at five years) in comparison to cases where complete cytoreduction was not possible, corresponding to major debulking (24%). Thus, the extent of tumour growth at the time of surgery is highly predictive of survival, while the efficacy of CRS+HIPEC/EPIC is unclear.

Only one study reported on quality of life. One year after surgery, quality of life was somewhat improved both among patients having had CRS+HIPEC and patients who had undergone debulking surgery.

Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy is associated with a high risk of serious complications (9-51%). The postoperative mortality was 2 % in the largest registry study.

### Ethical aspects:

It is unclear whether CRS+ HIPEC/EPIC is of long-term benefit to the patients. Moreover, it is associated with rather high peri- and postoperative morbidity and mortality. Patients however, often believe that the treatment will improve survival. It is unlikely that controlled trials, aiming at studying survival, ever will be conducted in rare diseases like PMP.

### Economical aspects

Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy is expensive. It requires large resources regarding surgical competence, personnel, and intensive care.

### Concluding remarks

Pseudomyxoma peritonei is a rare disease. Thus, it is unlikely that adequately sized studies, evaluating treatment effects on survival, will be conducted. High long-term survival has been reported in selected cases. However, patients having had CRS+HIPEC have not been compared to adequate controls. Since PMP is a very rare disease, it is unlikely that controlled trials with an adequate sample size will be performed. There is no indication that quality of life is negatively affected by CRS+HIPEC. The method is expensive, and is associated with a high risk of serious complications.

Conclusions: It is uncertain whether treatment with CRS+HIPEC/EPIC increases survival or affects quality of life in comparison to debulking surgery. Very low quality of evidence (GRADE ⊕○○○).

The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) of Region Västra Götaland, Sweden (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.

HTA was accomplished during the period of 2012-05-22 – 2013-02-27.

Last search updated in June 2012

On behalf of the HTA quality assurance group, in Region Västra Götaland, Sweden  
Göteborg, Sweden, 2012-02-27

Christina Bergh, Professor, MD  
Head of HTA-centrum of Region Västra Götaland, Sweden

HTA quality assurance group, Region Västra Götaland, Sweden

Christina Bergh  
MD, Professor  
Thomas Franzén  
Head of hospital library  
Magnus Hakeberg  
OD, Professor  
Lennart Jivegård  
MD, Senior university lecturer  
Peter Johansson  
MD, PhD

Anders Larsson  
MD, PhD  
Christian Rylander  
MD, PhD  
Ola Samuelsson  
MD, Associate professor  
Henrik Sjövall  
MD, Professor  
Petteri Sjögren  
DDS, PhD

Maria Skogby  
RN, PhD  
Annika Strandell  
MD, Associate professor  
Therese Svanberg  
HTA-librarian  
Margareta Warrén Stomberg  
Senior university lecturer  
Kjell-Arne Ung  
MD, PhD

## Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

### Pseudomyxoma peritonei –uppdatering av HTA-rapport 2009:22

- Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

#### Frågeställning:

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

#### PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

**P** = Patienter med pseudomyxoma peritonei (PMP)

**I** = Peritonektomi med cytoreduktiv kirurgi och hyperterm intraperitoneal cytostatika (CRS+HIPEC/EPIC)

**C** = Begränsad kirurgi (debulking) med eller utan cytostatika

**O** = Överlevnad, progressionsfri överlevnad, livskvalitet, komplikationer, biverkningar

#### **Resultatet av HTA-processen:**

#### Metod och målgrupp:

Pseudomyxoma peritonei är en långsamväxande mucinbildande buktumör som inte metastaserar eller växer infiltrativt. Däremot kan den ge upphov till obstruktioner i magtarmkanalen. Tidigare gängse behandling har enbart varit rent kirurgisk och då framför allt inriktad mot komplikationer. Den nya behandlingen innebär extensiv bukkirurgi med tillägg av intraperitoneal cytostatika i kurativt syfte.

#### Kunskapsläge för studerad patientnytta:

Sedan litteratursökningen för föregående HTA-rapport i ämnet 2009 (16 fallserier och en HTA-rapport), har det tillkommit tolv fallserier. Fyra av dessa presenterar resultat baserat på behandlingsgrupper enligt PICO. Patienterna som genomgick debulking är dock inte jämförbara med de patienter som genomgick CRS+HIPEC, pga att de hade en mer avancerad sjukdom och därmed en sämre prognos. Dessa studier har rapporterat en förlängd överlevnad efter behandling med CRS+HIPEC. Totalt har det rapporterats ca 3000 PMP patienter som behandlats med CRS+HIPEC/EPIC. Dessutom finns det en registerstudie med 2298 dubbelredovisade patienter. I den redovisas att komplett cytoreduktion (dvs fullständigt borttagande av tumör) är en oberoende viktig faktor för förlängd överlevnad. Femårsöverlevnaden var 85% vid komplett cytoreduktion, 80% vid nästan komplett samt 24% där tumör inte kunde tas bort, motsvarande debulking. Dvs, tumörens utbredning vid operationstillfället är avgörande för prognosen, medan betydelsen av CRS+HIPEC/EPIC är oklar.

*Slutsats.* Det är osäkert huruvida behandling med CRS+HIPEC/EPIC jämfört med debulking kirurgi förlänger överlevnaden. Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

En studie har redovisat livskvalitet. Något förbättrad livskvalitet kunde efter ett år påvisas hos både CRS+HIPEC behandlade patienter och kontrollgruppen.

*Slutsats.* Livskvaliteten försämrades inte på ett års sikt, varken för patienter som fått CRS+HIPEC eller genomgått debulking. Det vetenskapliga stödet är otillräckligt (GRADE ⊕○○○).

### Risker

Metoden är behäftad med allvarliga risker. Risken för en allvarlig kirurgisk komplikation är hög (9-51%) och den post-operativa mortaliteten rapporterades vara 2 % i den största registerstudien.

### Etiska aspekter:

Cytoreduktiv kirurgi med intraperitoneal cytostatika är idag den mest beskrivna behandlingen vid PMP. Den uppfattas av drabbade patienter kunna förlänga livet. Det är dock mycket svårt att studera överlevnad vid denna typ av sjukdom som är så sällsynt att kontrollerade studier knappast är möjliga att genomföra.

### Ekonomiska aspekter

Sjukdomen är sällsynt och incidensen uppskattas till två till fyra fall årligen i VGR. Metoden är kostsam och resurskrävande, bland annat på grund av hög komplikationsrisk.

### Sammanfattning och slutsats

Pseudomyxoma peritonei är en mycket sällsynt sjukdom. Detta medför stora svårigheter att få tillräckligt stora patientmaterial till kontrollerade studier som kan värdera behandlingseffekter. Behandlingen med extensiv kirurgi och intra-abdominell cytostatika är den mest beskrivna för PMP, men adekvata kontrollerade studier saknas. Risken för allvarliga komplikationer är hög. Metoden är kostsam. God långtidsöverlevnad är rapporterad i selekterade fall, men det vetenskapliga stödet för metoden är otillräckligt.

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

Projektet har pågått under perioden 2012-05-22 – 2013-02-27.  
Sista uppdatering av artikelsökning juni 2012.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2013-02-27

Christina Bergh  
Ordförande

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Christina Bergh  
Professor, överläkare  
Thomas Franzén  
Bibliotekschef  
Magnus Hakeberg  
Professor, övertandläkare  
Lennart Jivegård  
Universitetslektor, överläkare  
Peter Johansson  
Med dr, överläkare

Anders Larsson  
Med dr, överläkare  
Christian Rylander  
Med dr, överläkare  
Ola Samuelson  
Docent, överläkare  
Petteri Sjögren  
Med dr, tandläkare  
Henrik Sjövall  
Professor, överläkare

Maria Skogby  
Med dr, vårdenhetschef  
Annika Strandell  
Docent, överläkare  
Therese Svanberg  
HTA-bibliotekarie  
Kjell-Arne Ung  
Docent, överläkare  
Margareta Warrén Stomberg  
Universitetslektor

Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22

-Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

Appendix 1:1 Sammanfattning av inkluderade artiklar, från HTA-rapport 2009:22, senaste sökning 2009-09-28.

Studie	Publ. år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppföljningstid (månader)	Överlevnad (månader/median)	Årsöverlevnad	Recidiv	”Progression free survival” (månader/median)	Komplikationer	Kommentar
Baratti <sup>1</sup>	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 24%  Alla hade komplett CR 18 % tidigare genomgått kirurgisk ”debulking” enl. ref. 7, 8
Cioppa <sup>6</sup>	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 <sup>9</sup>	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 <sup>15</sup>	2008	Fallserie	47 53 (22-82)	- 39	X	3-år: 66,7 %	X	X	X	Studien inkluderade 122 pat. varav 47 hade PMP

Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22

-Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

Appendix 1:1 Sammanfattning av inkluderade artiklar, från HTA-rapport 2009:22, senaste sökning 2009-09-28.

Studie	Publ. år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppföljningstid (månader)	Överlevnad (månader/median)	Årsöverlevnad	Recidiv	”Progression free survival” (månader/median)	Komplikationer	Kommentar
Hansson <sup>16</sup>	2009	Fallserie	52 54 (14-77)	1 – 156	30	X	X	X	X	Studien inkluderade 123 pat. varav 52 hade PMP
Smeenk <sup>25</sup>	2007	Fallserie	103 57 (30-77)	0,1 – 99,5	X	3-år: 70,9 % 5-år: 59,5 %	44 %	3-år: 43,6 % 5-år: 37,4 %		DPAM 66% PMCA 34%  24 % hade tidigare genomgått ”debulking surgery” 12 % hade tidigare erhållit i.v. cytostatika 29% fick i.v. cytostatika efter CR + HIPEC
Stewart <sup>31</sup>	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 50 %  59 % hade tidigare genomgått ”debulking surgery” 25 % hade tidigare erhållit i.v. cytostatika

Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22

-Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

Appendix 1:1 Sammanfattning av inkluderade artiklar, från HTA-rapport 2009:22, senaste sökning 2009-09-28.

Studie	Publ. år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppföljningstid (månader)	Överlevnad (månader/median)	Årsöverlevnad	Recidiv	”Progression free survival” (månader/median)	Komplikationer	Kommentar
Sugarbaker <sup>32</sup>	2006	Fallserie	356 48 (29-72)	- 84 m	X	X	X	X	Postop mortalitet: 2 % Någon postop. kompl. 74,2 %	DPAM 59 % PMCA 41 %  89 % hade tidigare genomgått bukkirurgi varav 1/3 ”extensive prior CR” enl. ref. 34.  Pat. som krävt reop. efter CR + HIPEC är exkluderade
Sugarbaker <sup>34</sup>	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 42 %  65 % hade komplett CR 35 % hade inkomplett CR  Pat. m. PMCA beh. dessutom med tillägg av i.v. cytostatika

Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22

-Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

Appendix 1:1 Sammanfattning av inkluderade artiklar, från HTA-rapport 2009:22, senaste sökning 2009-09-28.

Studie	Publ. år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppföljningstid (månader)	Överlevnad (månader/median)	Årsöverlevnad	Recidiv	”Progression free survival” (månader/median)	Komplikationer	Kommentar
Yan <sup>43</sup>	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 <sup>51</sup>	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-I 10 %
Güner <sup>48</sup>	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 % erhöll inte HIPEC

Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22

-Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

Appendix 1:1 Sammanfattning av inkluderade artiklar, från HTA-rapport 2009:22, senaste sökning 2009-09-28.

Studie	Publ. år	Design	Antal pat. Ålder (år)	Uppföljningstid (månader)	Överlevnad (månader/median)	Årsöverlevnad	Recidiv	”Progression free survival” (månader/median)	Komplikationer	Kommentar
Loungnarath <sup>49</sup>	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% erhöLL postop. i.v. cytostatika
Vaira <sup>52</sup>	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 <sup>53</sup>	2005	Fallserie	83 52 (30-77)	- 60 Median: 27	X	X	X	5-år: 75 %	Postop mort.: 4 %	DPAM 81 % PMCA-I 19 %  29 % erhöLL normoterm IPEC och 71 % HIPEC
Lanuke <sup>54</sup>	2009	Fallserie	55	- 55	X	3-år: 88%	X	3-år: 58%	Allvarlig kompl.: 39 %	

Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22

-Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

Appendix 1:2 Sammanfattning av inkluderade artiklar, publicerade 2009-09-28 till 2012-06-12.

Författare Studietyp	År	Land	Patienter	Bortfall	Uppföljningstid	Postop. mortalitet	Komplikationer	Överlevnad	Övrigt
Alves Fallserie (uppdelad i icke-jämförbara kohorter)**	2010	UK	N=49 CRS+HIPEC=26 Icke-radikalt=20 (3 icke-radikala fick HIPEC) M:Kv 13:36	6%	1 år	1 ej relaterat till sjukdomen	9% allvarliga*	X	Livskvalitet påverkas ej negativt av CRS+HIPEC eller icke-radikal kirurgi
Arjona-Sanchez Fallserie	2011	Spanien	N=30 28 radikalt 2 icke-radikalt M:Kv 8:22	X	8-144 månader	1 död efter 45 dagar	30% allvarliga*	X	5 var ovarialcancer 24 från appendix, 1 okänd 12 återfall
Chua (b) Fallserie	2012	Australien	N=262 Av dessa 108 PMP M:Kv 45:63	X	2-170 månader	X	44% allvarliga*	86% 5-årig	Jämför olika regimer av intraperitoneal cytostatika.
Chua (a) Fallserie Registerstudie	2012	Australien	N=2298 M:Kv 1305:993	X	1-220 mån (median 36)	2%	24% allvarliga*	74% 5-årig Median 16,3 år	Multicenter. Tid separata publikationer
Crawford (uppdelad i icke-jämförbara kohorter)**	2012	UK	N=120 remitterades Varav 48 gjorde exploration, av dessa 32 PMP 30/48 fick CRS+HIPEC Övriga debulking, M:Kv 32:16	0	X	0	15% pneumoni 8% sårinf. 8% DVT	CRS+HIPEC: 77,8% 5-årig Debulking: 13 månader	Redovisar inte utfall för icke-opererade
Elias Fallserie	2010	Frankrike	N=301, 91% PMP, M:Kv 111:190 Radikalt: 219 255 fick HIPEC	X	X	13/301 (4,4%)	40% allvarliga*	72,6% 5-årig	Multicenter Många olika regimer

Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22

-Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

Appendix 1:2 Sammanfattning av inkluderade artiklar, publicerade 2009-09-28 till 2012-06-12.

Författare Studietyp	År	Land	Patienter	Bortfall	Uppföljningstid	Postop. mortalitet	Komplikationer	Överlevnad	Övrigt
Goslin Fallserie	2012	USA	N=57 varav 34 PMP	X	X	0	51% allvarliga* 35% ileus 22,8% läckage	63% 4-årig	Resultat från klinik utan högspecialisering på CRS+HIPEC
Halabi A Fallserie	2012	USA	N=134 M:Kv 44:33 Varav 77 PMCA som fick CRS/HIPEC	X	X	X	13% pneumoni 10,4%pan kreas- läckage 2,6 njusvikt	40% 5-årig	
Omohwo Fallserie	2009	USA	N=56 M:Kv 26:30	X	X	X	2 reoperatio ner för blödning	80% 3-årig för low grade 68% 3-årig för high grade	
Rout Fallserie Prospektivt register (uppdelad i icke- jämförbara kohorter)**	2009	UK	101 PMP blev op Av 278 remitterade för carcinos blev totalt 118 op, 81 CRS+HIPEC	X	X	X	9% allvarliga*	86% 5-årig för radikal- opererade  65% 5-årig för low-grade 25% för high grade	Utförlig komplika- tionstabell. Algoritm för hand- läggning.l
Van Leeuwen Fallserie	2008	Sverige	N=103 M:Kv 48:55 47 PMP	X	X	X	21/47	X	

Pseudomyxoma peritonei – uppdatering av HTA-rapport 2009:22

-Behandling med cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika

Appendix 1:2 Sammanfattning av inkluderade artiklar, publicerade 2009-09-28 till 2012-06-12.

Författare Studietyp	År	Land	Patienter	Bort- fall	Uppfölj- ningstid	Postop. mortalitet	Komplika- tioner	Överlevnad	Övrigt
Youssef Prospektivt register (uppdelad i icke- jämförbara kohorter)**	2011	UK	864/1200 av inremitterade var PMP 456 opererades 289 fick CRS+ 152 debulking M:Kv 182:259	X	X	1,6%	7% allvarliga*	X	

\* Komplikationer grad 3 eller mer enligt WHO \*\*Grupperna är inte jämförbara från start pga att kontrollerna har en mer avancerad sjukdom

Project: Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei

Appendix 2:1

Outcome: Survival – studies published between 2009-09-28 and 2012-06-12

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention CRS+HIPEC	Control Debulk		
Crawford, 2013	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	48	0	N=23 with PMP 77,8% 5 year survival Mean 109 months (86,4-131,6)	N=13 with PMP 32% 5 year survival Mean 41,7% months (27,3-56,3)	37/48 had PMP 1 case with PMP had biopsy only, survival was 22 months.  No data provided for non-surgical cases.  Study suggests that PMP incidence is underestimated.  Non-comparable cohorts	Low
Rout, 2009	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	118	3/118	N=78 94% 3 year survival 86% 5 year survival	N=37 (4 received HIPEC) 48% 3 year survival 0% 5 year survival	278 referrals, 118 suitable for surgery, 101 of those were PMP. 4 debulk patients received HIPEC  53% tumor related 5 year survival Low grade tumours 65% 5 year survival High grade tumours had 25% 5 year survival  No data for non-surgical cases  Non-comparable cohorts.	Low

\*Control groups had more advanced disease and thus a worse prognosis.

Project: Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei

Appendix 2:2

Outcome variable: Disease-free survival– studies published between 2009-09-28 and 2012-06-12

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result (not available for controls)	Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention CRS+HIPEC		
Crawford, 2013	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	48	0	N=23 5 year DFS in 68,4% Mean 98,7 (71,3-126) months.	120 referrals, 48 with intention to treat 3/48 patients had biopsy only, 37 PMP  No data provided for non-surgical cases.  Study suggests that PMP incidence is underestimated.	Low
Rout, 2009	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	101	3/118	N=78 22% recurrence rate at 3 years	278 referrals, 118 suitable for surgery, 101 of those were PMP. 4 debulk patients received HIPEC  13 patients w disease confined to the appendix were actively monitored with no sign of progression for a median 13 (5-37) months	Low
Youssef, 2011	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	441		N=289 (?) –number of cases that received HIPEC is not stated  Mean DFS 9,2 years  70% 3 year DFS 61% 5 year DFS	1200 referrals, 864 were PMP/appendiceal, 456 were explored, 15% were open-and-close. 441 cases had cytoreductive surgery.  No data on non-surgical cases	Low

\*Control groups had more advanced disease and thus a worse prognosis.

Project: Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei

Appendix 2:3

Outcome variable: Quality of Life – studies published between 2009-09-28 and 2012-06-12

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention CRS+HIPEC	Control Debulk		
Alves, 2010	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	49	3 (6%)	N=26 Global and emotional QoL improved one year after surgery as compared to preoperatively Improved appetite Less pain	N=20 Global and emotional QoL improved one year after surgery as compared to preoperatively Improved appetite More diarrhoea	One year follow-up Both cohorts experienced reduced QoL at 3 months. No formal testing between groups.	Medium-low

\*Control group had more advanced disease and thus a worse prognosis.

Project: Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei

Appendix 2:4

Outcome variable: Postoperative mortality and complications – studies published between 2009-09-28 and 2012-06-12

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention CRS+HIPEC	Control Debulk		
Alves, 2010	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	49	3 (6%)	Overall rate of serious complications for both groups 9% 1 leak, 3 percutaneously drained abscesses			Medium-low
Crawford, 2013	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	48 23 vs 13 with PMP treated with surgery	0	Complications not separate. Global rate of postoperative respiratory infection was 14,6%, wound infection 8,3%, deep venous thrombosis 8,3%.		120 referrals, 48 with intention to treat 3/48 patients had biopsy only 37 patients w PMP, one had biopsy only  No data provided for non-surgical cases.  Study suggests that PMP incidence is underestimated.	Low
Rout, 2009	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	118	3/118	N=78 36% grade 1 or 2 complications (mainly caused by thrombocytosis secondary to splenectomy) No reoperations	N=37 (4 received HIPEC) Grade 1 or 2 complications were significantly lower (16%) – splenectomy were fewer  2 reoperations-1 anastomotic failure, 1 hemorrhage	278 referrals, 118 suitable for surgery, 101 of those were PMP. 4 debulk patients received HIPEC  Global rate of major complications (grade 3 or 4) was 9%, no significant difference between cohorts. Postoperative mortality 0 in both groups.  No data for non-surgical cases	Low
Youssef, 2011	UK	Observational study with non-comparable cohorts*	441		N=289 (?) – number of cases that received HIPEC is not stated  9 reoperations for bleeding 6 anastomotic leaks 8 pulmonary embolism 37 pneumonias 4 intestinal fistula	N=152  1 reoperation for bleeding 1 anastomotic leak 1 pulmonary embolism 11 pneumonias 1 intestinal fistula	1200 referrals, 864 were PMP/appendiceal, 456 were explored, 15% were open-and-close. 441 cases had cytoreductive surgery.  Postoperative mortality 1,6% (7/441) Grade 3-4 complications in 7% Reoperations 3,6%	Low

\*Control groups had more advanced disease and thus a worse prognosis.

Project: Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei  
 Appendix 3. Excluded articles

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Arakelian E, Eur J Surg Oncol.2011	PICO not applicable
Baratti D, Eur J Surg Oncol. 2010	PICO not applicable
Chua TC. J Am Coll Surg. 2010	Data relevant to HTA available in later publication from same centre.
Chua TC, Ann Surg. 2011	Data relevant to HTA available in later publication from same centre.
Chua TC, Am J Surg. 2011	Data relevant to HTA available in later publication from same centre
Cooksley TJ, World J Surg Oncol. 2011	PICO not applicable
Deraco M, Eur J Exp Clin Cancer Res 2003	Data relevant to HTA available in later publication from same centre
Glehen O, Cancer. 2010	Data relevant to HTA available in later publication from same centre
Halabi HE, Am Surgeon 2012	Data relevant to HTA available in later publication from same centre
Kusamura S J Exp Cancer Res 2003	Data relevant to HTA available in later publication from same centre
Wagner PL Dis Colon Rectum. 2012	PICO not applicable
Zhu KJ, Surgeon. 2009	PICO not applicable

# **Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei**

## **Appendix 4. Search strategy, study selection and references**

### **Question at issue**

Does complete cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy improve survival and quality of life for patients with pseudomyxoma as compared to debulking surgery with or without palliative systemic chemotherapy?

**PICO:** (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

**P** = Patients with pseudomyxoma peritonei

**I** = Complete cytoreductive surgery (CRS) with intraperitoneal chemotherapy (HIPEC/EPIC)

**C** = Debulking surgery, palliative chemotherapy

**O** = Survival, disease-free survival, quality of life, complications, side-effects

### **Eligibility criteria**

#### **Study design:**

Randomised controlled trials

Systematic reviews

Cohort studies with some kind of controls

Case series  $\geq 25$  (for outcome: risks/complications)

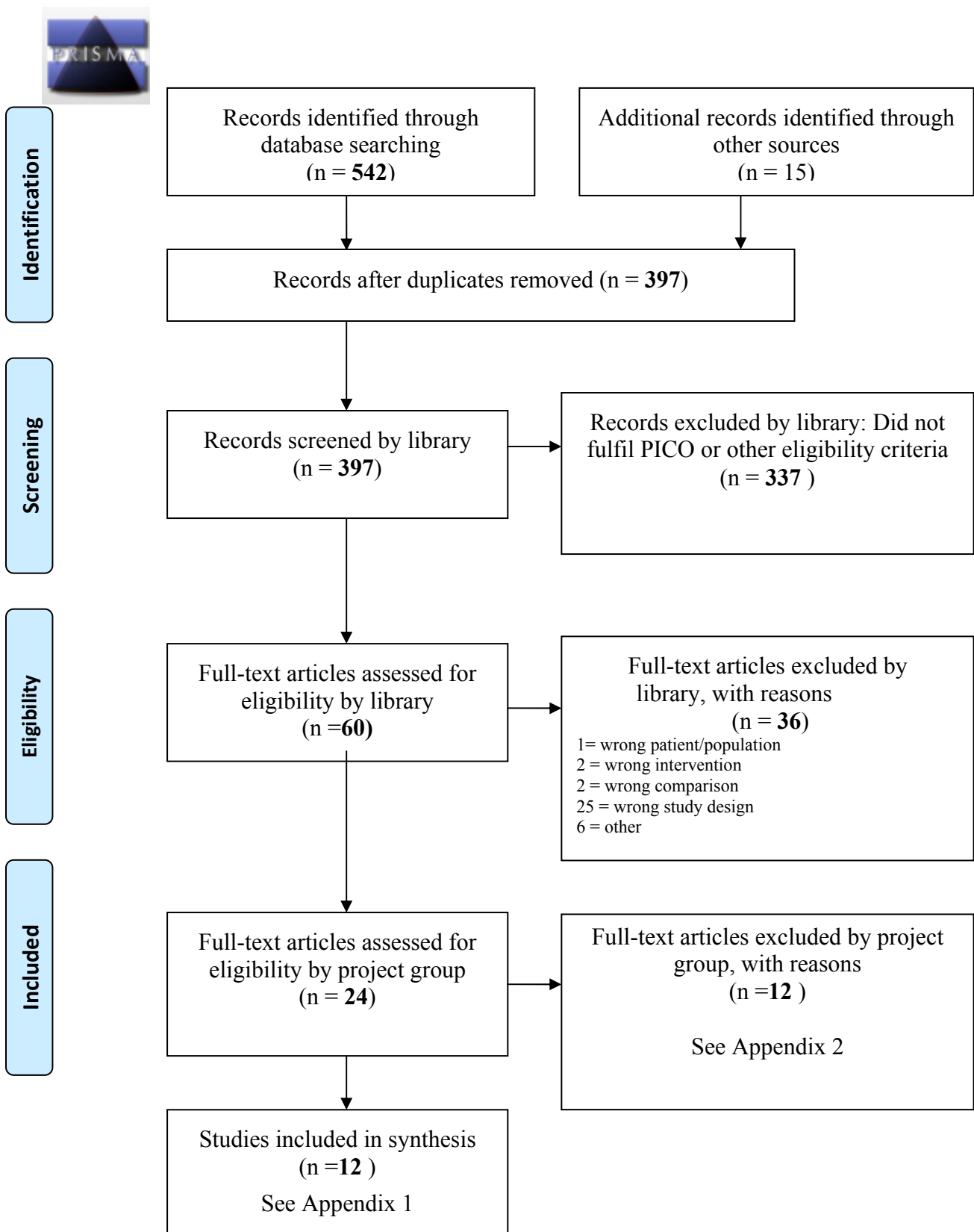
No case reports or review articles

#### **Language:**

English, Danish, Norwegian, Swedish; French, German

**Publication date:** Publication date from 2009/09/28

**Selection process – flow diagram**



## Search strategies

**Database:** PubMed

**Date:** 2012-06-12

**No of results:** 201

Search	Query	Items found
<b>#36</b>	<b>Search #33 AND #34 Filters: Publication date from 2009/09/28</b>	<b>201</b>
#35	Search #33 AND #34	616
#34	Search English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang]	19111128
#33	Search #31 NOT #32	692
#32	Search Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Comment[ptyp]	1172493
#31	Search #29 NOT #30	714
#30	Search (animals[mh]) NOT (animals[mh] AND humans[mh])	3679302
#29	Search #6 AND #15 AND #28	744
#28	Search #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	3099
#27	Search Continuous Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion	2
#26	Search CIIPHCP	2
#25	Search continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy	71
#24	Search CHPPC	5
#23	Search continuous hyperthermic peritoneal perfusion	80
#22	Search chemohyperthermic peritoneal perfusion	16
#21	Search CHPP	80
#20	Search hyperthermic intraperitoneal chemotherapy	1121
#19	Search HIPEC	373
#18	Search early postoperative intraperitoneal chemotherapy	227
#17	Search early post-operative intraperitoneal chemotherapy	68
#16	Search EPIC	1680
#15	Search #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3224207
#14	Search Sugarbaker*[tiab]	60
#13	Search CRS	4587
#12	Search cytoreduction	2104
#11	Search cytoreductive surgery	2830
#10	Search peritonectomy	260
#9	Search surgical techniques	1091395
#8	Search surgery	3173422
#7	Search debulking surgery	3131
#6	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	23332
#5	Search mucocoele AND appendi*	769
#4	Search peritoneal carcinosis	9605
#3	Search peritoneal carcinomatosis	10396
#2	Search peritoneal neoplasms	20281
#1	Search pseudomyxoma peritonei	1011

**Database:** EMBASE (OVID SP)

**Date:** 2012-06-12

**No of results:** 313

#	Searches	Results
1	peritoneum pseudomyxoma/	1152
2	pseudomyxoma peritonei.ti,ab,kw.	1093
3	peritoneum tumor/	4582
4	peritoneal neoplasms.ti,ab,kw.	92
5	peritoneum cancer/	2005
6	peritoneum cancer.ti,ab,kw.	11
7	carcinomatous peritonitis/	1754
8	carcinomatous peritonitis.ti,ab,kw.	146
9	peritoneal carcino\$.ti,ab,kw.	3049
10	mucocele appendi\$.ti,ab,kw.	6
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	10401
12	cytoreductive surgery/	4381
13	debulking surgery.ti,ab,kw.	1250
14	cytoreducti\$.ti,ab,kw.	6415
15	peritonectomy.ti,ab,kw.	410
16	sugarbaker.ti,ab,kw.	69
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	9590
18	HIPEC.ti,ab,kw.	588
19	hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.ti,ab,kw.	555
20	CHPP.ti,ab,kw.	85
21	chemohyperthermic peritoneal perfusion.ti,ab,kw.	13
22	continuous hyperthermic peritoneal perfusion.ti,ab,kw.	81
23	CHPPC.ti,ab,kw.	7
24	continuous hyperthermic peritoneal perfusion chemotherapy.ti,ab,kw.	5
25	CIIPHCP.ti,ab,kw.	3
26	Continuous Intraoperative Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion.ti,ab,kw.	3
27	EPIC.ti,ab,kw.	2176
28	early post-operative intraperitoneal chemotherapy.ti,ab,kw.	1
29	early postoperative intraperitoneal chemotherapy.ti,ab,kw.	98
30	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	3074
31	11 and 17 and 30	528
32	limit 31 to (danish or english or french or german or norwegian or swedish)	510
33	limit 32 to yr="2009 -Current"	337
34	limit 33 to animals	9
35	limit 33 to animal studies	8
36	34 or 35	11
37	33 not 36	326
38	limit 37 to (book or book series or editorial or letter or note)	13
<b>39</b>	<b>37 not 38</b>	<b>313</b>

**Database:** The Cochrane Library (Wiley)

**Date:** 2012-06-12

**No of results:** 15

ID	Search	Hits
#1	(pseudomyxoma NEAR/3 peritonei):ti,ab,kw	7
#2	(peritoneal NEAR/3 neoplasms):ti,ab,kw	149
#3	(peritoneal NEAR/3 carcino*):ti,ab,kw	86
#4	(mucocele NEAR/3 appendi*):ti,ab,kw	0
#5	(#1 OR #2 OR #3)	188
#6	(debulking):ti,ab,kw	153
#7	(peritonectomy):ti,ab,kw	4
#8	(cytoreducti*):ti,ab,kw	235
#9	(Sugarbaker):ti,ab,kw	8
#10	(#6 OR #7 OR #8 OR #9)	375
#11	(#5 AND #10)	40
<b>#12</b>	<b>(#11), from 2009 to 2012</b>	<b>15</b>

Cochrane Reviews 1  
Other Reviews 4  
Clinical Trials 6  
Technology Assessments 3  
Economic Evaluations 1

---

**Database:** CRD

**Date:** 2012-06-12

**No of results:** 13

DARE 7  
NHS EED 2  
HTA 4

Line	Search	Hits
1	pseudomyxoma peritonei	6
2	peritoneal neoplasms	34
3	peritoneal carcino*	20
4	mucocele appendi*	0
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	38
6	peritonectomy	9
7	cytoreducti*	41
8	debulking	29
9	sugarbaker	12
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	69
11	#5 AND #10	23
12	* FROM 2009 TO 2012	16574
<b>13</b>	<b>#11 AND #12</b>	<b>13</b>

---

## Reference lists

15 results

The web-sites of SBU, Kunnskapssenteret, Sundhedsstyrelsen and NHS Evidence were visited. Nothing relevant to the question at issue was found

---

## **Reference lists**

### **Included studies:**

Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G, Youssef H, Moran BJ. Prospective longitudinal study of quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36(12): 1156-61.

Arjona-Sanchez A, Munoz-Casares FC, Rufian-Pena S, Diaz-Nieto R, Casado-Adam A, Rubio-Perez MJ, et al. Pseudomyxoma peritonei treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: results from a single centre. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13(4): 261-7.

Chua TC, Liauw W, Zhao J, Morris DL. Comparative analysis of perioperative intraperitoneal chemotherapy regimen in appendiceal and colorectal peritoneal carcinomatosis. *Int J Clin Oncol*. 2012b. Epub 2012/03/15. DOI: 10.1007/s10147-012-0397-5.

Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and Long-Term Outcome Data of Patients With Pseudomyxoma Peritonei From Appendiceal Origin Treated by a Strategy of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012a; 30(20):2449-56.

Crawford C, Janjua AZ, Chandrakumaran K, Moran B. Operability and early outcome in 48 Irish patients with peritoneal malignancy treated by surgery and intraperitoneal chemotherapy in a specialized centre. *Surgeon*. 2013; 11(1):30-4.

Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sideris L, Mansvelt B, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36(5): 456-62.

Goslin B, Sevak S, Siripong A, Onesti J, Wright GP, Melnik M, et al. Outcomes of cytoreduction with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: our experience at a midwest community hospital. *Am J Surg*. 2012; 203(3): 383-6; discussion 7.

Halabi HE, Gushchin V, Francis J, Athas N, Macdonald R, Nieroda C, et al. Prognostic significance of lymph node metastases in patients with high-grade appendiceal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012a; 19(1): 122-5.

Omohwo C, Nieroda CA, Studeman KD, Thieme H, Kostuik P, Ross AS, et al. Complete Cytoreduction Offers Longterm Survival in Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Appendiceal Tumors of Unfavorable Histology. *J Am Coll Surg*. 2009; 209(3): 308-12.

Rout S, Renehan AG, Parkinson MF, Saunders MP, Fulford PE, Wilson MS, et al. Treatments and outcomes of peritoneal surface tumors through a centralized national service (United kingdom). *Dis Colon Rectum*. 2009; 52(10): 1705-14.

van Leeuwen BL, Graf W, Pahlman L, Mahteme H. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2008 ; 15(3): 745-53.

Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54(3): 293-9.

### **Excluded studies**

Arakelian E, Gunningberg L, Larsson J, Norlen K, Mahteme H. Factors influencing early postoperative recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(10): 897-903.

Baratti D, Scivales A, Balestra MR, Ponzi P, Di Stasi F, Kusamura S, et al. Cost analysis of the combined procedure of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36(5): 463-9.

Chua TC, Al-Zahrani A, Saxena A, Liauw W, Zhao J, Morris DL. Secondary cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy after initial debulking of pseudomyxoma peritonei: A study of timing and the impact of malignant dedifferentiation. *J Am Coll Surg*. 2010; 211(4): 526-35.

Chua TC, Liauw W, Zhao J, Morris DL. Upfront compared to delayed cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei is associated with considerably lower perioperative morbidity and recurrence rate. *Ann Surg*. 2011; 253(4): 769-73.

Chua TC, Liauw W, Saxena A, Al-Mohaimed K, Fransi S, Zhao J, et al. Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: Single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2011; 201(2): 149-56.

Cooksley TJ, Haji-Michael P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol*. 2011; 9: 169.

Deraco M, De Simone M, Rossi CR, Cavaliere F, Di Filippo F, Vaira M, et al. An Italian Multicentric Phase II study on peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP) to treat patients with pseudomyxoma peritonei. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003; 22(4 Suppl): 35-9.

Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010; 116(24): 5608-18.

Halabi HE, MacDonald R, Studeman K, Francis J, Nieroda C, Gushchin V, et al. Delay of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy in patients with appendiceal neoplasm. *Am Surg*. 2012b; 78(7): 745-8.

Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Costanzo P, Favaro M, et al. Cytoreductive surgery followed by intra peritoneal hyperthermic perfusion in the treatment of peritoneal surface malignancies: morbidity and mortality with closed abdomen technique. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003; 22(4 Suppl): 207-12.

Wagner PL, Jones D, Aronova A, Shia J, Weiser MR, Temple LK et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery for appendiceal mucinous neoplasms with isolated peritoneal metastasis. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55(4):407-15.

Zhu KJ, Morris DL. Primary peritonectomy/HIPEC for disseminated peritoneal adenomucinosis achieves much lower recurrence rates and better survival than secondary procedures. *Surgeon*. 2009; 7(6):3: 45-50.

## Other

Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G, Youssef H, Moran BJ. Prospective longitudinal study of quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36(12): 1156-61.

Bradley RF, Stewart JH 4th, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(5):551-9.

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; 92(2):153-8.

[Checklist from SBU regarding cohort studies. Version 2010:1]. [Internet]. [cited 2012 Oct 8]

Available from:

[http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%c3%a4lpmedel%20under%20projektet/B03\\_Granskningsmall%20f%c3%b6r%20kohortstudier%20med%20kontrollgrupp%20modifierad%20OS%20IT.doc](http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%c3%a4lpmedel%20under%20projektet/B03_Granskningsmall%20f%c3%b6r%20kohortstudier%20med%20kontrollgrupp%20modifierad%20OS%20IT.doc)

Chua TC, Al-Zahrani A, Saxena A, Liauw W, Zhao J, Morris DL. Secondary cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy after initial debulking of pseudomyxoma peritonei: A study of timing and the impact of malignant dedifferentiation. *J Am Coll Surg.* 2010; 211(4): 526-35.

Chua TC, Liauw W, Zhao J, Morris DL. Upfront compared to delayed cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei is associated with considerably lower perioperative morbidity and recurrence rate. *Ann Surg.* 2011; 253(4): 769-73.

Crawford C, Janjua AZ, Chandrakumaran K, Moran B. Operability and early outcome in 48 Irish patients with peritoneal malignancy treated by surgery and intraperitoneal chemotherapy in a specialized centre. *Surgeon.* 2013; 11(1):30-4.

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004; 328(7454): 1490-4.

GRADE Working Group. List of GRADE working group publications and grants [Internet]. [Place unknown]: GRADE Working Group, c2005-2009 [cited 2012 Oct 8]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2005; 2(1):3.

Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82:359-74.

Järvinen P, Järvinen HJ, Lepistö A. Survival of patients with pseudomyxoma peritonei treated by serial debulking. *Colorectal Dis.* 2010; 12(9): 868-72.

Kavanagh BP. The GRADE system for rating clinical guidelines. *PLoS Med.* 2009; ;6(9)

McDonald JR, O'Dwyer ST, Rout S, Chakrabarty B, Sikand K, Fulford PE, Wilson MS, Renehan AG. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg.* 2012; 99(7):987-92.

Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg.* 2005 Feb;241(2):300-8.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21; 6(7)

Nitecki SS, Wolff BG, Schlinkert R, Sarr MG. The natural history of surgically treated primary adenocarcinoma of the appendix. *Ann Surg.* 1994; 219(1): 51-7.

Rout S, Renehan AG, Parkinson MF, Saunders MP, Fulford PE, Wilson MS, et al. Treatments and outcomes of peritoneal surface tumors through a centralized national service (United kingdom). *Dis Colon Rectum.* 2009; 52(10): 1705-14.

Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2004; 85(2):61-7

Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54(3): 293-9.

Zhu KJ, Morris DL. Primary peritonectomy/HIPEC for disseminated peritoneal adenomucinosis achieves much lower recurrence rates and better survival than secondary procedures. *Surgeon.* 2009;7(6): 345-50.

## BILAGA 4: ETISK ANALYS AV CRS+HIPEC/EPIC VID PMP

Frågeställning	Svar/ kommentar
1. Hur påverkar metoden patienters hälsa, livskvalitet och livslängd utifrån ett patientperspektiv?	Sjukdomen antas vara dödlig, men förloppet långsamt. Enstaka patienters liv kan eventuellt förlängas med 5-10 år. Knappt hälften av de som insjuknar är operabla och av dem blir cirka 2/3 radikalt opererade – dvs en tredjedel av alla drabbade kan ha påtaglig nytta av ingreppet. Icke-radikalt opererade tycks inte få allvarigare sänkning av livskvalitet på ett års sikt. Att det rör sig om en liten patientpopulation där det finns svårigheter att bedriva forskning som ger god evidens bör här vägas in.
2. Hur stort är behovet hos patienten som metoden ska möta?	Mycket stort – åtgärden kan uppfattas som livräddande/livs förlängande.
3. Kan metoden ha någon påverkan på människosyn och människovärde?	Nej
4. Kan metoden påverka patientens förmåga och möjlighet att utöva sin autonomi?	Nej
5. Är metoden sådan så att det ställer speciella krav för att kunna respektera patientens autonomi när metoden ska användas?	Preoperativ staging av olika slag kommer sannolikt att användas, idag är det oklart vad det innebär för patientselektion, prognostisk säkerhet o.s.v. Därmed väcks frågor kring patientens medverkan i beslut kring behandling.
6. Hur inverkar metoden på patientens fysiska, moraliska och personliga integritet?	Kan krävas t.ex. stomi m.fl. åtgärder som förändrar personens kroppsuppfattning och eventuellt skapar ett hjälpbehov som inte fanns innan.
7. Är metoden kostnadseffektiv?	Kostnadseffektivitet kan ej beräknas pga. studiernas upplägg.
8. Vilka resursmässiga effekter har metoden?	Högre krav på operationsutrymme och IVA-resurser. Särskild utrustning och kompetens krävs, sannolikt lång inläringstid för teamet innan optimala resultat. Sannolikt krav på resurser inom radiologi, patologi och operation för preoperativ staging.
9. Står metoden i strid med professionella värderingar?	Nej
10. Innebär metoden en förändring av professionella roller i relation till patienten?	Nej
11. Innebär metoden påverkan på eller ställer krav på engagemang från tredje part?	Delvis, då det kan vara av betydelse att remittera patienterna tidigt efter diagnos för att få bästa utfall. Den kunskapen behöver i så fall spridas i regionen.
12. Finns det lagstiftning som har relevans för metoden?	Ja, lag om nationellt likvärdig vård, fri patientrörlighet inom landet och utlandsvård inom EU kan innebära att patienter själva söker sig till enheter där metoden erbjuds.
13. Finns det risk för att samhälleliga värderingar eller gruppvärderingar kan komma i konflikt med metoden?	Metoden efterfrågas av patienter och anhöriga som skaffat information på Internet eller i media.
14. Finns det risk att införandet av metoden kan komma i konflikt med särintressen?	Troligen inte

15. Kan införandet av metoden påverka tilliten till hälso- och sjukvården?	Ja, enligt 13. Att erbjuda behandlingen kan tolkas som att vården gör allt som går att göra för sina patienter, vilket kan stärka det generella förtroende för den offentliga sjukvården. Förtroendet kan också minska om det visar sig att man erbjudit en behandling där riskerna överväger nyttan.
SLUTSATSER	<p>Behandlingen riktar sig mot ett svårt tillstånd där vi generellt är mer villiga att acceptera större risker eller mindre effekt (högre NNT) om vi trots allt kan göra skillnad för patientgruppen. Även om evidensen för effekten är relativt svag så kan det då till viss del vara motiverat att erbjuda behandlingen – att livskvaliteten inte förefaller påverkas negativt på sikt är en viktig faktor i sammanhanget. Att det rör sig om en liten patientgrupp och att det därför även framledes kommer att vara svårt att bedriva forskning som leder till god evidens för behandlingen bör här vägas in. Det är dock viktigt att vara tydlig inför patientgruppen vilken kunskap som finns om behandlingen för att de ska ha realistiska förväntningar. Patientgruppens efterfrågan kan dock inte vara ett starkt vägande skäl för att erbjuda behandlingen eftersom vård och behandling ska vara behovsstyrd i svensk hälso- och sjukvårdskontext. Om behandlingen erbjuds måste den resursundanträngning som kan bli fallet vägas in och det bör bedömas om undanträngningen riskerar att drabba behandlingar riktade mot likvärdigt svåra tillstånd som kan ha bättre effekt. I detta sammanhang måste det dock även vägas in om det finns risk att patienter söker sig till andra vårdgivare nationellt eller internationellt som erbjuder metoden till en högre kostnad för landstinget.</p>

# Health Technology Assessment



## HTA-rapport Pseudomyxoma peritonei

## 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 cyto-reduktiv 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: ⊕000).

**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: ⊕000).

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)	Uppföljningstid (månader)	Överlevnad (månader/median)	Årsöverlevnad	Recidiv	"Progression free survival" (månader/median)	Komplikationer	Kommentar
Baratti <sup>1</sup>	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 <sup>5</sup>	2004									Brittisk HTA rapport
Cioppa <sup>6</sup>	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 <sup>9</sup>	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 <sup>15</sup>	2008	Fallserie	47 53 (22-82)	- 39	X	3-år: 66,7 %	X	X	X	Studien inkluderade 122 pat. varav 47 hade PMP
Hansson <sup>16</sup>	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 <sup>25</sup>	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 <sup>31</sup>	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 <sup>32</sup>	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 <sup>34</sup>	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 <sup>43</sup>	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 <sup>51</sup>	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 <sup>48</sup>	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 % erhöll 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 <sup>49</sup>	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% erhöj postop. i.v. cytostatika
Vaira <sup>52</sup>	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 <sup>53</sup>	2005	Fallserie	83 52 (30-77)	- 60 Median: 27	X	X	X	5-år: 75 %	Postop mort.: 4 %	DPAM 81 % PMCA-I 19 %  29 % erhöj normoterm IPEC och 71 % HIPEC
Lanuke <sup>54</sup>	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	Pestieu 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

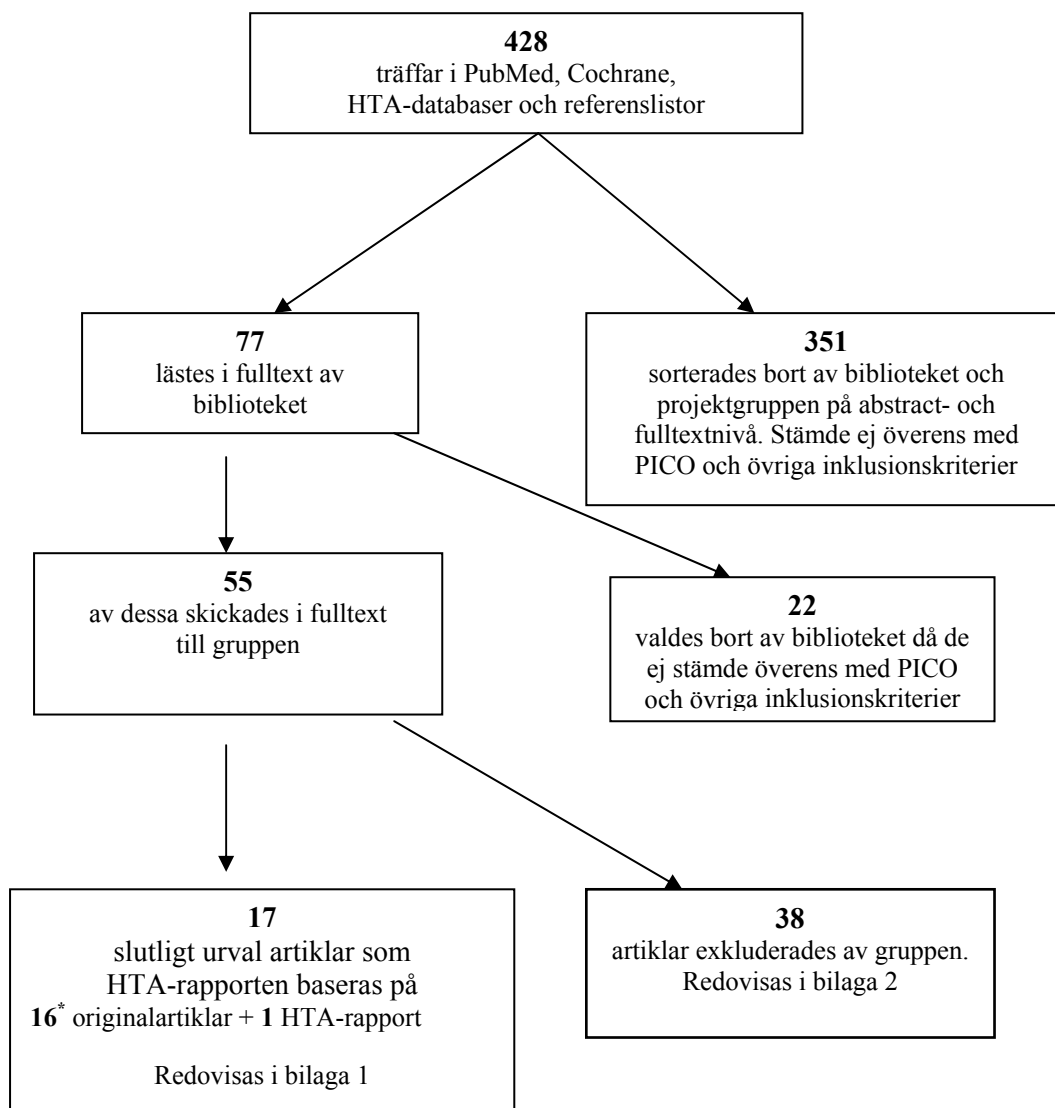
Alla studietyper, fallserier med > 25 patienter, RCT-studier – ingen begränsning av antalet patienter

**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.

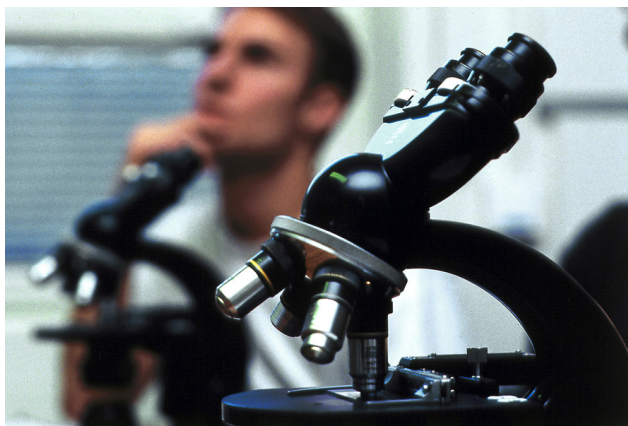
**55. Elias D.**, Matsuhisa L., Sideris L., Liberale G., Drouard-Troalen L., Raynard B. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis : pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance.  
*Ann Oncol* 2004;15:1558-65.

## Övrig litteratur

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

# Region Västra Götaland, HTA-centrum

Health Technology Assessment  
Regional activity-based HTA



## HTA

Health technology assessment (HTA) is the systematic evaluation of properties, effects, and/or impacts of health care technologies, i.e. interventions that may be used to promote health, to prevent, diagnose or treat disease or for rehabilitation or long-term care. It may address the direct, intended consequences of technologies as well as their indirect, unintended consequences. Its main purpose is to inform technology-related policymaking in health care.

To evaluate the quality of evidence the Centre of Health Technology Assessment in Region Västra Götaland is currently using the GRADE system, which has been developed by a widely representative group of international guideline developers. According to GRADE the level of evidence is graded in four categories:

High quality of evidence	= (GRADE ⊕⊕⊕⊕ )
Moderate quality of evidence	= (GRADE ⊕⊕⊕○)
Low quality of evidence	= (GRADE ⊕⊕○○)
Very low quality of evidence	= (GRADE ⊕○○○)

In GRADE there is also a system to rate the strength of recommendation of a technology as either “strong” or “weak”. This is presently not used by the Centre of Health Technology Assessment in Region Västra Götaland. However, the assessments still offer some guidance to decision makers in the health care system. If the level of evidence of a positive effect of a technology is of high or moderate quality it most probably qualifies to be used in routine medical care. If the level of evidence is of low quality the use of the technology may be motivated provided there is an acceptable balance between benefits and risks, cost-effectiveness and ethical considerations. Promising technologies, but a very low quality of evidence, motivate further research but should not be used in everyday routine clinical work.

Christina Bergh, Professor, MD.  
Head of HTA-centrum

