

Cytoreduktiv kirurgi med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos.

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

Cytoreduktiv kirurgi med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos.

[Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis.]

Ludwigs K^{1*}, Breimer ME¹, Brorson F², Carlsson G^{1,3},
Daxberg E-L⁴, Hjalmarsson Y⁴, Skullman S⁵, Strandell A⁶,
Jivegård L⁶

¹Verksamhet kirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU)/Östra, Göteborg

²Verksamhet plastikkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

³Verksamhet onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

⁴Medicinska biblioteken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

⁵Verksamhet kirurgi, Skaraborgs Sjukhus, Skövde

⁶HTA-centrum i Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

*Projektledare/Corresponding author

Publicerad april 2013

2013:57

Suggested citation: Ludwigs K, Breimer ME, Brorson F, Carlsson G, Daxberg E-L, Hjalmarsson Y, Skullman S, Strandell A, Jivegård L. Cytoreduktiv kirurgi med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos. [Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis.] Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2013. HTA-rapport 2013:57

Innehållsförteckning

Ordlista.....	4
Sammanfattning	5
Aktuell sjukdom och vård	8
Aktuell teknologi.....	10
Evidensprövning	14
Etiska aspekter	17
Organisationen	18
Ekonomiska aspekter.....	19
Kunskapsluckor.....	20

Utlåtande från HTA-kvalitetssäkringsgrupp - 2013-02-27

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

Bilagor:

Bilaga 1 Resultattabeller per utfallsmått

Bilaga 2 Exkluderade artiklar

Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen

Bilaga 4 SoF-tabell (Summary of Findings)

Bilaga 5 Etisk analys

HTA-centrum

Ordlista

CRS	cytoreductive surgery (cytoreduktiv kirurgi)
PC	peritoneal carcinos
CRC	colorectal cancer (kolorektal cancer)
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
RCT	Randomized controlled trial

Sammanfattning

Metod och målgrupp:

Cytoreduktiv kirurgi och intraperitoneal cytostatika hos patienter med kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos tänkbara för omfattande kirurgi.

Frågeställning P I C O:

Leder behandling med cytoreduktiv kirurgi (CRS) i kombination med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos till bättre överlevnad, längre progressionsfri överlevnad och bättre livskvalitet samt färre komplikationer och biverkningar jämfört med systemisk cytostatikaterapi?

PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P= Patienter med kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos tänkbara för omfattande kirurgi

I= Cytoreduktiv kirurgi i kombination med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC)

C= Systemisk cytostatikaterapi

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

Studerad patientnytta och risker:

Litteratursökningen identifierade en RCT (n= 105), vilken utgjorde underlag för GRADE, samt fyra kohortstudier vilka samtliga hade en obalanserad kontrollgrupp inkluderande patienter med mer avancerad sjukdom och sämre prognos än interventionsgruppen.

Behandling med CRS+HIPEC ökar överlevnaden med ca 10 månader (22,4 respektive 12,6 månader) jämfört med systemisk cytostatika. Cirka 20% av de patienter som genomgått CRS+HIPEC, respektive cirka 10% av de som erhållit systemisk kemoterapi, lever fem år efter behandlingen men det är oklart hur många som lever utan recidiv. Den progressionsfria överlevnaden ökar med ca fem månader (12,6 respektive 7,7 månader; spridningsmått saknas) efter behandling med CRS+HIPEC jämfört med systemisk cytostatikaterapi.

Ingreppet är förenat med en avsevärd risk för behandlingsrelaterad mortalitet (0-8%) samt hög risk för svår postoperativ morbiditet (ca 30% får allvarliga komplikationer).

Studier avseende livskvalitet saknas helt.

Etiska frågeställningar:

Den etiska problematiken kan delas in i två huvudpunkter

- Är det rätt att stora ekonomiska resurser, uppbyggandet av en ny kunskapsorganisation och eventuella undanträngningseffekter på operation och intensivvårdsavdelning skall tillkomma en liten patientgrupp där den nya behandlingen har en begränsad nytta och där studier avseende livskvalitet helt saknas?
- Kan man neka denna patientgrupp den enda nu tillgängliga behandling som kan medföra en överlevnadsvinst, om dock i begränsad omfattning, och som erbjuds på andra ställen i västvärlden?

Ekonomiska aspekter:

Den direkta kostnaden för det operativa ingreppet är svår att beräkna. Vid beräkningar på ett medelgrepp med nio timmars operationstid, fyra dagars intensivvård och 21 dagars vård på avdelning uppgår grundkostnaden till 325 000 SEK, exkluderat läkemedels- och röntgenkostnader. Vid Östra sjukhuset har ytterst få sådana operationer utförts hittills och kostnaderna har varierat stort mellan 170 000 och 1 393 000 SEK (CRS+EPIC). Till detta kommer kostnad för att utreda patienter som remitteras för ställningstagande till denna behandling. Det omfattar förutom mottagningsbesök och radiologi även ett antal diagnostiska kirurgiska ingrepp som diagnostisk laparoskopi.

Samlad bedömning av kunskapsläget:

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för förlängd överlevnad (22,4 jämfört med 12,6 månader) med extensiv kirurgi och intraperitoneal cytostatikaterapi (CRS+HIPEC) jämfört med systemisk cytostatika i en selekterad patientgrupp med kolorektal cancer och peritoneal carcinos (GRADE⊕⊕⊕○). Den förlängda överlevnaden i CRS+HIPEC-gruppen hänförs till den patientgrupp där all synlig tumörvävnad kan avlägsnas kirurgiskt vilket ställer höga krav på såväl patientselektion som genomförande av behandlingen. Data saknas helt vad gäller livskvalitet varför inga slutsatser kan dras för detta viktiga utfall. Behandlingen är förenad med 0-8% behandlingsrelaterad mortalitet samt cirka 30% (22 – 53%) svåra postoperativa komplikationer och höga kostnader.

1a Projektgrupp från verksamheten

Karin Ludwigs, ST-läkare, verksamhet kirurgi, SU/Östra
Michael E Breimer, Professor/överläkare, verksamhet kirurgi, SU/Östra
Fredrik Brorson, Specialistläkare, verksamhet plastikkirurgi, SU/Sahlgrenska
Göran Carlsson, Med Dr/överläkare, verksamhet onkologi/kirurgi, SU
Stefan Skullman, Docent/överläkare, verksamhet kirurgi, Skaraborgs sjukhus

1b Frågeställare

Anders Hyltander, Verksamhetschef, verksamhet kirurgi, SU/Östra

1c Ytterligare frågeställare

Kristoffer Derwinger, sektionschef kolorektalenheten, verksamhet kirurgi, SU/Östra
Torbjörn Swartling, överläkare, verksamhet kirurgi, SU/Östra

1d Projektgrupp från HTA-centrum

Lennart Jivegård, Universitetslektor, Docent, överläkare, SU/Sahlgrenska
Annika Strandell, Docent, överläkare SU/Sahlgrenska
Eva-Lotte Daxberg, bibliotekarie SU/Östra
Yommine Hjalmarsson, bibliotekarie SU/Sahlgrenska

Externa granskare

Elisabeth Hansson, Med. Dr, lektor, Institutionen för vårdvetenskap och hälsa,
Sahlgrenska Akademin
Lars-Erik Hansson, Docent/överläkare, verksamhet kirurgi, SU/Östra

1e Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?

Nej

2a Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad

Peritoneal carcinos innebär att tumörceller, i detta fall från en kolorektal cancer, har spridit sig i bukhålan och gett upphov till tumörväxt på bukhinnan (peritoneum). Detta kan ske genom att tumörcellerna växer invasivt genom tarmväggen alternativt genom intraoperativ spridning av tumörceller (Shepherd et al.1997, Martling et al.2002) t.ex. genom läckande lymfbanor. Andra organ som lunga och lever är ofta också angripna parallellt med bukhinnan.

Symtom som ascites, buksmärtor, obstruktion och anorexi är vanligt förekommande och tilltar ju mer sjukdomen progredierar (Pestieau et al.2000, Chua et al.2012a, Klaver et al. 2012). Sjukdomen innebär en successiv försämring i allmäntillståndet och ibland krävs kirurgi med t.ex. förbikoppling av ett hinder orsakande tarmvred utan att tumören(erna) avlägsnas.

Det saknas rapporter om att patienter med kolorektal cancer och peritoneal carcinos långsiktigt botats från sin sjukdom. Medianöverlevnaden för alla patienter med CRC och PC (inklusive de med andra metastaser) är 5-7 mån (Sadeghi et al. 2000, Jayne et al.2002). Av resultaten i kontrollgruppen i de studier som ingår i granskningen framgår att patienter, som får modern cytostatikaterapi, har en medianöverlevnad på upp till 15-24 månader (Chua et al.2011a, Elias et al.2009) vilket är avsevärt längre än det som tidigare generellt angetts för denna patientgrupp. Detta beror sannolikt på en selektion av patienterna.

- 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?

Kolorektal cancer drabbar ca 6000 patienter per år i Sverige, motsvarande 1200 fall årligen i Västra Götalandsregionen. Eftersom PC inte registreras som separat diagnoskod kan det idag inte anges hur många patienter som har sådan spridning. Patienter med peritoneal tumörspridning kan även ha metastaser drabbande andra lokaler t.ex.. lever och lunga. I en studie från Stockholm beräknades att ca 5% av alla patienter med CRC har isolerad PC utan samtidig förekomst av annan metastasering (Segelman et al.2012). Det skulle betyda att ca 60 patienter (5% av 1200 patienter) får kolorektal cancer med isolerad peritoneal carcinos i Västra Götalandsregionen per år. Hur många av dem som skulle kunna bli aktuella för kirurgi (CRS+HIPEC) är oklart. I ett redan selekterat material opererades 60% av de inremitterade i Uppsala med HIPEC mellan 2005-2008, (Cashin et al.2012c). Sannolikt remitterades en stor andel patienter aldrig in för bedömning pga. hög ålder, komorbiditet mm. Antalet patienter som skulle kunna vara aktuella för operation i VGR uppskattas därmed till ca 20 årligen.

2c Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom primärvård/slutenvård/?

Patienter med CRC och PC (med eller utan andra metastaser) betraktas som metastaserad cancer och behandlas med systemisk cytostatikaterapi i palliativt syfte. Behandlingen sker polikliniskt via onkologisk mottagning och patienterna sjukhusvårdas endast i händelse av komplikationer som kräver sjukhusets resurser. Operationer kan behövas i symtomlindrande syfte, t.ex. förbikoppling av ett hinder som resulterat i tarmobstruktion. Det är svårt att objektivt mäta effekten av cytostatikabehandling på dessa patienters tumörbörda eftersom storleken av tumören(erna) oftast inte kan mätas med radiologisk teknik. Effekten av given behandling mäts istället indirekt baserat på kliniska variabler som patientens allmänna tillstånd, viktutveckling, lokala besvär från buken, smärtor samt den faktiska överlevnaden.

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

Inga data finns på denna subgrupp med spridd sjukdom till bukhinnan. Enligt beräkningar på populationen i Stockholm (Segelman et al.2012) bör det vara ca 60 patienter per år i Västra Götalandsregionen (se 2b).

2e Patientens normala väg genom vården.

Alla patienter med CRC diskuteras på multidisciplinär behandlingskonferens (kolorektalkirurg, leverkirurg, radiolog och onkolog) och en behandlingsplan fastställs. Om patienten vid debut har en tumör utan spridning avlägsnas tumören kirurgiskt (eventuellt föregånget av strålterapi) och, baserat på den histopatologiska undersökningen av den borttagna tumören, ges eventuellt adjuvant cytostatika i efterförloppet. Även om tumören har spridit sig till (enbart) levern kan den gå att avlägsna. Metastaserna i levern opereras bort (leverkirurgiska enheten SU/S), om så är möjligt. Efter kirurgisk behandling kontrolleras patienterna regelbundet under tre till fem år för att eventuella recidiv skall upptäckas. Vid recidiv diskuteras patienten ånyo på behandlingskonferens och en ny behandlingsplan (kirurgi och/eller cytostatika) fastställs. Om avancerad metastaserad sjukdom (inkluderande enbart PC) föreligger primärt vid diagnos, eller senare i förloppet, får patienten idag palliativ cytostatika om patientens allmäntillstånd tillåter detta. Dessa patienter behandlas primärt av onkolog.

2f Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar.

Inom vårdgarantin.

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

Cytoreduktiv kirurgi (CRS) med intraperitoneal cytostatika (HIPEC/EPIC) innebär mycket omfattande kirurgi med målet att avlägsna all synlig tumörvävnad samt tillförsel av cytostatika lokalt i buken för att döda kvarvarande tumörceller. Flera organ kan behöva avlägsnas, beroende på tumörutbredning. Vanligen behöver anastomoser och stomier anläggas efter omfattande resektioner. Den begränsande faktorn för lyckad kirurgisk behandling är oftast hur stor del av tunntarmen som omfattas av tumörväxt samt hur extensiv tumörväxten är i ligamentum hepatoduodenale.

I utredningsfasen kan ingå en diagnostisk laparoskopi för värdering av tumörutbredning i bukhålan enligt "Peritoneal Cancer Index" (PCI), där bukhålan indelas i 13 regioner och där tumörväxt i varje region bedöms (0= ingen tumör, 1=<0,5cm, 2=0,5-5cm, 3=>5cm) vilket ger ett PCI från 0 till maximalt 39 (Pestieau et al.2000).

Om patienten bedöms kunna genomgå CRS+HIPEC inleds operationen med att kirurgen återigen bedömer tumörens utbredning i bukhålan enligt ovan. Efter att all tumörvävnad som är möjlig att avlägsna borttagits graderar kirurgen kvarvarande tumörbörda. Detta kan ske genom Completeness of Cytoreduction (CC)-score där CC0 står för ingen kvarvarande makroskopisk tumör, CC1 endast tumörknottor mindre än 2,5mm kvar, CC2 tumörer mellan 2,5mm och 2,5cm kvar och CC3 tumörer över 2,5cm kvar (Pestieau et al.2000). I ett annat bedömningssystem anges resultatet av kirurgin med R1 för komplett cytoreduktion utan kvarvarande tumör, R2a endast tumörknottor under 2,5mm kvar och R2b för om det fanns kvarvarande tumörknottor över 2,5mm (Verwaal et al. 2003).

Efter det kirurgiska ingreppet ges lokal kemoterapi där bukhålan fylls med cytostatika för att döda eventuella lösa tumörceller och återstående tumörknottor. Studier har visat att koncentrationen av cytostatika där tumören finns (peritoneum) blir avsevärt högre med lokalt tillförd, jämfört med intravenös, cytostatika (Los et al.1989).

I de flesta fall ges cytostatikan i samband med operationen och då med temperatur förhöjd till 41-42 grader (HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy). Den hyperterma cytostatikalösningen anses ge cytostatikan större vävnadspenetration (Murakami et al. 1988). Medeloperationstiden för CRC+HIPEC vid första ingreppet är ca 9 timmar (Yan et al.2007, Cavaliere et al.2011).

En alternativ intraperitoneal kemoterapi innebär att man under operationen inför en kateter in i bukhålan för att under de påföljande en till fem dagarna administrera cytostatika med normal kroppstemperatur (EPIC, early postoperative intraperitoneal chemotherapy).

I många fall erhåller patienterna även systemisk kemoterapi i en eller flera behandlingscykler, innan eller efter CRS+HIPEC/EPIC behandlingen.

3b Verksamhetens uppfattning om teknologins potentiella värde

Gruppens uppfattning är att metoden kan ge viss förlängd överlevnad men till priset av operationsrelaterad mortalitet (0-8%), allvarlig morbiditet (ca 30%) samt höga kostnader. För en selekterad grupp av patienter rapporteras medianöverlevnaden öka med ca 10 mån (Verwaal et al.2003). Hittills har en grupp publicerat resultat efter åtta års uppföljning (Verwaal et al.2008) och en grupp (Elias et al.2009) efter fem år. Femårs-överlevnaden anges till 20% i Verwaals studie (approximerat från Kaplan-Meier-kurvor) och 51% i Elias studie. Redovisning av hur många av de patienter som lever recidivfria efter fem år, och därmed är botade, saknas. I väntan på att ännu längre uppföljning publiceras är det verksamhetens uppfattning att CRS+HIPEC/EPIC är ett palliativt ingrepp och att definitiv bot av isolerad PC av CRC inte är säkerställd. Jämfört med dagens onkologiska behandling, som också den är palliativ, är dock medelöverlevnaden förlängd. Eftersom metoden är accepterad i stora delar av västvärlden är det idag svårt att genomföra randomiserade studier enär patienterna inte accepterar att ingå i kontrollgruppen (Elias et al.2004).

Den viktigaste faktorn för förlängd överlevnad är att komplett kirurgisk tumörreduktion uppnås (Elias et al.2004, Verwaal et al.2008). Antalet lyckade ingrepp, CC0/R1, varierar kraftigt mellan studierna och beror på selektionen av patienterna och hur stor erfarenhet centrat har. I de publicerade patientserierna anges att 45-65% av opererade patienter blir makroskopiskt tumörfria. Medianöverlevnaden efter komplett avlägsnande av tumör rapporteras till 34-48 månader (Mahteme et al.2004, Chua et al.2011a, Verwaal et al.2008) och femårs-överlevnaden till 45% (Verwaal et al.2008). För de patienter som genomgått CRS+HIPEC och där kirurgisk tumörfrihet ej uppnåtts är överlevnaden kortare än hos de patienter, där fullständig tumörfrihet uppnåtts, Se Fig.1-2 nedan (Verwaal et al.2008, Fig. 2-3 i originalartikel, publicerat med tillstånd av Springer Science+Business Media B.V.). Det är därför väsentligt att identifiera de patienter där kirurgisk tumörfrihet kan uppnås.

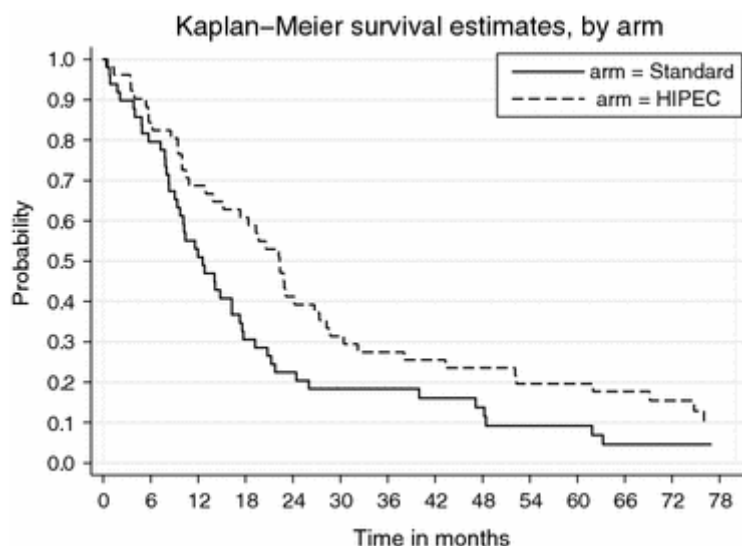


Fig. 1. Disease-specific survival of patients treated for peritoneal carcinomatosis, divided by treatment. (Sjukdomsspecifik överlevnad för patienter med kolorektal cancer och peritoneal carcinos i de två behandlingsarmarna)

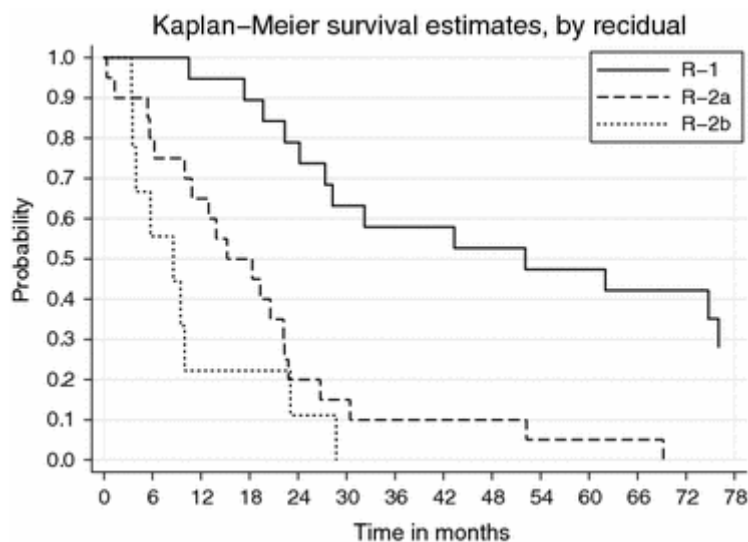


Fig. 2. Long-term results of cytoreduction followed by HIPEC in peritoneal carcinomatosis, divided by completeness of cytoreduction. For explanations of R-1, R-2a and R-2b, c.f. page 10. (Långtidsresultat efter cytoreduktiv kirurgi och hyperterm intraperitoneal cytostatikaterapi (CRS+HIPEC) som en funktion av hur komplett cytoreduktion som uppnåddes vid kirurgen). För förklaring av R-1, R-2a och R-2b, se sidan 10.

Det rapporteras ofta vara de patienter som har utbredd tumörväxt på många anatomiska lokaler som drabbas av komplikationer och postoperativ död (Verwaal et al.2003). Den enskilde patienten riskerar därigenom att tillbringa den sista tiden i livet på sjukhus, ofta på intensivvårdsavdelning, med svåra behandlingskrävande komplikationer och smärtor.

CRS+HIPEC/EPIC är en extensiv behandling och inlärningskurvan är svårstuderad när den innehåller flera moment såsom exempelvis det kirurgiska ingreppet, arbete i fasta team och kunskap om selektion av de patienter som har nytta av ingreppet. Genom att förbättra ovanstående variabler rapporteras morbiditet och mortalitet minska och antalet lyckade ingrepp öka (Moradi et al.2009). Det är därför av yttersta vikt att de som är involverade i den nya tekniken samarbetar med andra, redan etablerade centra, för att optimera patientnyttan.

Om behandlingsalternativet CRS+HIPEC/EPIC erbjuds inom Sverige måste indikationerna för ingreppet klart definieras så att behandlingen erbjuds de patienter som kan förväntas ha nytta av den.

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

Leder behandling med cytoreduktiv kirurgi (CRS) i kombination med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos till bättre överlevnad, längre progressionsfri överlevnad och bättre livskvalitet samt färre komplikationer och biverkningar jämfört med systemisk cytostatikaterapi?

3d Ange PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P= Patienter med kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos tänkbara för omfattande kirurgi

I= Cytoreduktiv kirurgi i kombination med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC)

C= Systemisk cytostatikaterapi

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

4 Sammanfattning av litteratursökning – Bilaga 3

Två bibliotekarier utförde under juni 2012 sökningar i databaserna PubMed, EMBASE, Cochrane Library, samt ett antal kompletterande HTA-databaser. Sökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor i relevanta artiklar. Sammanlagt identifierades 443 artiklar efter bortsortering av dubletter, varefter 357 kunde exkluderas av bibliotekarierna efter läsning av abstrakts. 48 artiklar sorterades bort av bibliotekarierna efter fulltextläsning; 38 originalartiklar skickades vidare till gruppen. 15 av dessa artiklar kunde inkluderas och utgör underlag för rapporten. Sju är kontrollerade studier och har granskats enligt mall. Artikelgranskningen baseras på SBU's granskningsmallar för randomiserade kontrollerade studier respektive observationsstudier med kontrollgrupp. Den systematiska översikten har granskats enligt AMSTAR (se referenslista).

Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor. Två bibliotekarier (ELD och YH) utförde litteratursökning, läste och sorterade bort abstrakts samt fulltextartiklar i den första omgången, oberoende av varandra. Kvarvarande artiklar sändes till projektgruppen, liksom de artiklar där tveksamheter fanns kring inklusion. Deltagarna i projektgruppen läste artiklarna oberoende av varandra och avgjorde i konsensus vid ett gemensamt möte vilka artiklar som uppfyllde PICO och kunde inkluderas.

5a Kunskapsläget för teknologin

Litteratursökningen identifierade en relevant systematisk översikt, en välgjord randomiserad kontrollerad studie (RCT), vilken utmynnat i två artiklar, fyra kohortstudier med obalanserade studiegrupper, där patienterna i kontrollgruppen hade mer avancerad sjukdom och därmed sämre prognos, samt åtta fallserier. Den systematiska översikten (Chua et al. 2012a) granskades med AMSTAR granskningsmall och bedömdes ha låg kvalitet. Den tabelleras inte eftersom den främst innehåller kohortstudier med icke-jämförbara grupper.

Överlevnad

CRS+HIPEC jämförs med systemisk cytostatikaterapi i en RCT (Verwaal et al. 2003) där även långtidsuppföljning rapporterats (Verwaal et al. 2008). Endast patienter med isolerad PC inkluderades. Medianöverlevnad i kontrollgruppen var 12,6 månader jämfört med 22,4 månader i interventionsgruppen ($p=0,032$). Subgruppsanalys i CRS+HIPEC-gruppen visar att förlängd överlevnad är hänförlig till den grupp där komplett cytoreduktion uppnåtts kirurgiskt.

En kohortstudie med obalanserade (se ovan) studiegrupper (Elias et al. 2009) visade 23,9 månaders medianöverlevnad i kontrollgruppen jämfört med 62,7 månader i interventionsgruppen ($p<0,05$) medan femårsöverlevnaden var 13% jämfört med 51%.

En annan kohortstudie med obalanserade (se ovan) studiegrupper (Franco et al. 2010) visade medianöverlevnad i kontrollgruppen på 16,8 månader jämfört med 34,7 månader i interventionsgruppen ($p<0,001$). Det fanns ytterligare två kohortstudier med obalanserade (se ovan) studiegrupper (Chua et al. 2011a, Mahteme et al. 2004). I den ena (Chua et al. 2011a) redovisas en medianöverlevnad hos de patienter med palliativ intervention på nio

månader jämfört med 38 månader i gruppen med kurativ intervention ($p < 0,001$). Femårsöverlevnaden var 5% i gruppen med palliativ intervention jämfört med 30% i gruppen med kurativ intervention. I den andra studien (Mahteme et al. 2004) redovisades 14 månaders medianöverlevnad i kontrollgruppen jämfört med 32 månader i interventionsgruppen ($p = 0,01$) och femårsöverlevnaden var 5% jämfört med 28%.

Slutsats: Medianöverlevnaden för patienter med kolorektal cancer och samtidig isolerad peritoneal carcinos förlängs (cirka 10 månader) genom behandling med CRS+HIPEC jämfört med den då aktuella systemiska cytostatikabehandlingen. Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○). Evidensgraderingen baseras enbart på en RCT.

Progressionsfri överlevnad

Tiden patienterna lever efter behandling innan sjukdomen progredierar analyserades i en RCT (Verwaal et al. 2008) och var 7,7 månader i kontrollgruppen jämfört med 12,6 månader (spridningsmått saknas) i interventionsgruppen ($p = 0,020$). Övriga studier saknar information om progressionsfri överlevnad.

Slutsats: Progressionsfri överlevnad för patienter med kolorektal cancer och samtidig isolerad peritoneal carcinos förlängs med ca 5 månader med CRS+HIPEC jämfört med systemisk cytostatikabehandling. Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

Livskvalitet

Studier saknas helt avseende livskvalitet i samband med CRS+HIPEC/EPIC vid kolorektal cancer och samtidig isolerad peritoneal carcinos.

Komplikationer (inklusive mortalitet)

Sättet att redovisa komplikationer skiljer sig mellan studierna. Den vanligast använda skalan för komplikationer efter kirurgi är National Cancer Institute *Common Toxicity Criteria* (NCI CTC) där grad I är en händelse som avviker från det förväntade postoperativa förloppet men ej erfordrar behandling. Vid grad II behövs farmakologisk behandling. Vid grad III finns en komplikation som kräver operativ, röntgenologisk eller endoskopisk intervention. Komplikationer av grad IV kräver IVA-vård och är av livshotande karaktär. Vid grad V har komplikationen lett till död.

De vanligaste komplikationerna är gastro-intestinala (GI) fistlar (fistlar i mag-tarmkanalen), infektioner (t.ex abscess, varhärd, eller pneumoni, lunginflammation), blödning och kardiella komplikationer, se redovisning i appendix 1:3. Sju av fallserierna redovisar en komplikationsfrekvens på ca 30% (22 - 53%). I tre fallserier redovisas andelen reoperationer till följd av komplikationer till ca 10% (7 - 13%).

Verwaal och medarbetare redovisar i sin RCT 4% 30-dagarsmortalitet i interventionsgruppen samt 8% total behandlingsrelaterad mortalitet (Verwaal et al. 2003). Behandlingsrelaterad mortalitet i kontrollgruppen redovisas ej. I de andra studierna med mortalitet som utfall varierar redovisningen om det gäller 30-dagars mortalitet eller total behandlingsrelaterad mortalitet och mortaliteten rapporteras i intervallet 0-6% (se Appendix 1:3).

Biverkningar

Biverkningar kopplade till cytostatika intraperitonealt kontra systemiskt är svårvärderade. I den randomiserade studien redovisas att 19% av patienterna får allvarlig biverkning (toxicitet enligt NCI CTC) (Verwaal et al.2003). Fallserierna redovisar biverkningsfrekvens på ca 14% (12-19 %) (Elias et al.2010a, Smeenk et al.2007, Verwaal et al.2004a).

5b Resultattabeller per utfallsmått - bilaga 1 (Appendix 1 Outcome tables)

5c Exkluderade artiklar - bilaga 2 (Appendix 2 Excluded articles)

5d Pågående vetenskapliga studier?

En sökning i clinicaltrials.gov (2012-10-10) med sökorden (colon OR colorectal OR colonic) AND (sugarbaker OR debulking OR cytoreduction OR CRS OR cytoreductive OR peritonectomy) gav 28 träffar.

Fyra av studierna var relevanta för aktuell frågeställning enligt PICO. Av dessa avslutades en randomiserad studie januari 2012 (49 patienter, Uppsala). Några resultat har inte publicerats ännu men en artikel förväntas publiceras under året. I studien jämförs CRS+EPIC med systemisk cytostatikabehandling.

En studie från Institut Gustave Roussy påbörjades 2003 och avbröts 2006.

Kontaktpersonen, Elias, kommenterar i en artikel 2004 att de tvingades avsluta studien eftersom patienterna vägrade acceptera inklusion i kontrollgruppen.

Två studier pågår, en observationsstudie som ska inkludera 60 patienter i Tyskland och en randomiserad interventionsstudie i USA som ska inkludera 340 patienter. Inklusion av patienter beräknas vara slutförd våren 2014. I den senare jämförs CRS+HIPEC med systemisk cytostatikaterapi.

6 Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?

Rekommendationer saknas idag. I det nationella vårdprogrammet avseende kolorektal cancer från 2008 rekommenderar man att använda sig av metoden endast inom ramen för vetenskapliga studier. I de nationella riktlinjerna från Socialstyrelsen 2007 berörs inte behandlingen.

I socialstyrelsen preliminära nationella riktlinjer från 2013 ges följande rekommendation: Hälso- och sjukvården kan erbjuda operation av metastaser och cytostatikabehandling direkt i buk-hålan till personer med tjock- eller ändtarmscancer och metastaser enbart i bukhålan samt med gott allmäntillstånd och som bedöms möjliga att operera (Socialstyrelsen 2013).

7 Etiska aspekter

Den etiska svårigheten kan delas in i två huvudpunkter

- Är det rätt att stora ekonomiska resurser, uppbyggandet av en ny kunskapsorganisation och eventuella undanträngningseffekter på operation och intensivvårdsavdelning skall tillkomma en liten patientgrupp där den nya behandlingen har en begränsad nytta och där vi samtidigt saknar kunskap om påverkan på livskvaliteten?
- Kan man neka denna patientgrupp den enda nu tillgängliga behandling som kan medföra en viss överlevnadsvinst och som erbjuds på andra ställen i västvärlden, om än med ett endast begränsat eller måttligt vetenskapligt stöd?

Sett ur ett medicinskt och etiskt perspektiv är det ytterst viktigt att eventuell utveckling av CRS+HIPEC/EPIC sker under strikt kontrollerade förhållanden vilka medger fortsatt utvärdering av resultaten och vid ett fåtal enheter med mycket hög kompetens där antalet patienter per år blir tillräckligt stort för att kompetensen och utvecklingen skall hålla hög internationell nivå. Information om ingreppets omfattning och risker är av yttersta vikt för att patienten skall kunna ta ställning.

Organisationen

8a När kan den nya teknologin börja användas?

CRS pågår i begränsad omfattning med EPIC. HIPEC utrustning är under upphandling vid kolorektalenheten SU/Östra.

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

Cytoreduktiv kirurgi med intraperitoneal cytostatika har under senaste decenniet varit etablerat på Akademiska Sjukhuset, Uppsala som tills nyligen varit ensam om denna behandling i Sverige. Ett behandlingscenter i privat regi har nyligen öppnats på Samariterhemmet, Uppsala.

Under det senaste året har behandlingen startats inom region Skåne (SUS/Malmö), Stockholms Läns Landsting (KUS/Solna) samt VGR (SU/Östra). Vid dessa center har i första hand patienter med andra diagnoser än CRC (t.ex. pseudomyxoma peritonei, mesotheliom) behandlats.

8c Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?

Kompetens för att utreda patienterna och genomföra CRS+HIPEC upparbetas för närvarande vid kolorektalenheten SU/Östra.

Det team som skall samarbeta om denna patientgrupp (onkolog, kirurg, operationspersonal, narkosläkare, IVA-personal, patolog och röntgenläkare) kan komma att behöva ytterligare utbildning. Även avdelningspersonal och övriga kirurger, narkosläkare och röntgenläkare har behov av information om ingreppets art och postoperativ vård.

Om behandlingen införs behöver övriga kirurgkliniker i regionen informeras att en ny behandling kan erbjudas i selekterade fall. Detta ställer höga krav på konsultationsfunktion. Patienter som initialt behandlats på Östra sjukhuset kommer i så fall att eftervårdas på sin hemmaklinik inom regionen, och på dessa kliniker uppstår också ett informationsbehov.

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

Anestesikliniken på SU/Östra kommer att påverkas med ökat antal och längre operationer samt fler patienter på intensivvårdsavdelningen. Röntgenavdelningen kommer att påverkas av ett ökat antal utredningar inför operation samt av utredning och behandling av komplikationer (t.ex. dränering av abscesser).

Det är svårt att förutse hur många patienter som kan bli aktuella per år. Gällande kolorektal cancer uppskattas ca 20 patienter kunna bli aktuella för CRS+HIPEC årligen inom VGR (se 2b). Hur många som eventuellt tillkommer utanför VGR är svårt att idag uppskatta.

Ekonomiska aspekter

9a Nuvarande kostnader?

Kostnaden för nuvarande behandling med palliativ cytostatika uppgår till ca 75 000 SEK per sex månader (Pettersson et al.2012).

9b Förväntade kostnader med nya teknologin?

Kostnaden för metoden har tidigare beräknats till ca 650 000 SEK per patient (se HTA analys PMP 2009). Med nuvarande teknik (EPIC) har endast ett fåtal patienter med CRC och PC behandlats på SU/Östra. Kostnaderna, för ingreppet samt dess komplikationer, har varierat kraftigt mellan 170 000 SEK till som mest 1 393 000 SEK. Vid beräkning av ett ”medelvårdtillfälle” med nio timmars operationstid, fyra dagars intensivvård och 21 dagars inneliggande vård på avdelning uppgår grundkostnaden till 325 000 SEK. Då är inte läkemedels- och röntgenkostnader inräknade.

Det uppskattas att denna patientgrupp kommer att kräva ett tillskott av både kirurgiska vårdplatser och intensivvårdsplatser, utökad operationskapacitet, utökad specialistläkarbemanning i kirurgi och anesthesiologi, utökad radiologisk service samt utökad mottagningskapacitet. En utökad bemanning av klinikens läkarjourer kan krävas för att garantera att adekvat kirurgisk kompetens finns på jourtid (framförallt helgdagar) eftersom alla bakjourer inte kommer att ha specialkompetens för denna patientgrupp.

9c Totala kostnadsförändringar?

Eftersom denna patientgrupp, med stor sannolikhet, kan komma att kräva utredning/behandling vid annat center inom landet eller inom EU medför detta ökade kostnader för VGR. Kostnaden kommer sannolikt att bli något lägre om behandlingen kan utföras vid ett sjukhus i VGR jämfört med vid ett annat centrum i landet eller i annat EU-land. Det första halvåret med palliativ cytostatika uppskattas kosta 75 000 SEK. Om man uppskattar kostnaden för CRS+HIPEC till ca 500 000 SEK blir kostnadsökningen ca 425 000 SEK per patient.

9d Finns utrymme för merkostnader inom egen budget?

Separat finansiering för denna patientgrupp finns inte idag inom verksamhet kirurgi, område 2, SU/ÖS.

9e Finns publicerade hälsoekonomiska analyser?

Saknas

10a Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?

Det saknas studier om patienters livskvalitet före och efter ingreppet.

Kunskap saknas om denna behandling leder till långtidsöverlevnad och därmed att patienter kan botas från sin sjukdom.

Definitiva kriterier för selektion av de patienter som kan erhålla en förlängd överlevnad med metoden saknas.

Det saknas underlag för vilka cytostatika som är mest lämpade för HIPEC/EPIC och vilket administrationssätt som är bäst.

Det saknas kunskap om, och i så fall vilken, generell kemoterapi som skall ges postoperativt.

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

En randomiserad studie där CRS+HIPEC/EPIC studeras mot ”modern” generell cytostatikaterapi bedöms vara praktiskt mycket svår att genomföra. Studier av livskvalitet är genomförbara och nödvändiga för bedömning av metodens patientnytta.

Om behandlingen införs bör ett nationellt kvalitetsregister startas omgående, och innefatta såväl patienter som behandlas med CRS+HIPEC/EPIC som icke opererade patienter och där preoperativ utredning, selektion, typ av behandling, uppnådd operativ tumörreduktion, överlevnad, livskvalitet, komplikationer samt kostnader registreras.

Statement from HTA-centrum of Region Västra Götaland, Sweden

Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis.]

Question at issue: Does cytoreductive surgery (CRS) combined with intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) for colorectal adenocarcinoma with peritoneal carcinosis result in improved survival, longer progression free survival, improved health related quality of life and fewer complications and side effects compared to systemic chemotherapy?

PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

- P = Patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinosis suitable for extensive surgery
- I = Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC)
- C = Systemic chemotherapy
- O = Survival, progression-free survival, health related quality of life, complications, side effects

Summary of the health technology assessment:

Method and patient category:

Colorectal carcinoma may cause peritoneal carcinosis, with or without metastases to other organs. Peritoneal carcinosis causes symptoms like ascites, abdominal pain, intestinal obstruction, anorexia and gradually impairing the patient's general condition. Surgery may become necessary, even though the tumors may be impossible to remove completely. The median survival after diagnosis of colorectal cancer with peritoneal carcinosis, with or without metastases to other organs, is five to seven months. CRS with HIPEC/EPIC is extensive surgery with the aim to remove all visible tumor and to administer chemotherapy into the abdominal cavity in order to kill remaining tumor cells. Several organs may need to be removed. A limiting factor for CRS+HIPEC is the extent of tumor growth.

Quality of evidence: The literature search identified one systematic review, one randomized controlled study (RCT) resulting in two publications, four observational studies with unbalanced groups where the control group included patients with more advanced disease, and eight case series. This HTA report is based on critical review of the 14 original articles.

Survival Systemic chemotherapy was compared to CRS+HIPEC in an RCT (n= 105). Median survival was 12.6 versus 22.4 months (p= 0.032) in the control versus the intervention group. Prolonged survival in the intervention group was observed mainly in those patients where complete cytoreduction was obtained. Improved survival by CRS+HIPEC was observed also in the observational studies (all with unbalanced groups).

Conclusion: Median survival in patients with colorectal cancer and isolated peritoneal carcinosis is improved (22.4 versus 12.6 months) by CRS+HIPEC versus systemic chemotherapy. Moderate quality of evidence (GRADE⊕⊕⊕○).

Progression free survival Survival after treatment before progression of the disease was 7.7 versus 12.6 months in the control and intervention groups respectively. The observational studies did not report this outcome.

Conclusion: Progression free survival is prolonged by approximately five months by CRS+HIPEC versus systemic chemotherapy in patients with colorectal cancer and isolated peritoneal carcinosis. Low quality of evidence (GRADE ⊕⊕○○).

Health related quality of life is not used as outcome measure in any study.

Complications and risks Approximately 30% (range 22 – 53%) serious complications are reported in seven case series. Reoperations are reported in 10% (range 7–13%) of cases in three case series. 30-days- and total treatment-related mortality from CRS+HIPEC was 4% and 8% respectively in the RCT. The observational studies report 0 – 6% mortality rates.

Ethical aspects: two main areas of ethic concerns were identified

- Is it reasonable that large resources are used for a technology applicable to a small group of patients when the reported patient benefit so far is limited, also taking into account that the effects on the health related quality of life are unknown?
- Is it possible to deny these patients the only available treatment technology that can give some improvement in survival and which treatment is used in many countries?

Economical aspects The cost for CRS+HIPEC in the Sahlgrenska University Hospital has varied significantly (170 000 to 1 393 000 SEK), not including costs for outpatient visits, radiology and diagnostic surgical procedures. CRS+HIPEC is estimated to be applicable to approximately 20 patients annually in Region Västra Götaland.

Concluding remarks There is moderate quality of evidence for prolonged survival (22.4 versus 12.6 months) by CRS+HIPEC versus systemic chemotherapy in patients with colorectal cancer and isolated peritoneal carcinosis (GRADE⊕⊕⊕○). The effects on health related quality of life are unknown. The prolonged survival by CRS+HIPEC is observed mainly in those patients where complete cytoreduction is obtained denoting the importance of patient selection and the quality of the surgery. CRS+HIPEC is associated with high morbidity, significant mortality and high costs.

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, 2013-02-27

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

Cytoreduktiv kirurgi med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos.

Frågeställning:

Leder behandling med cytoreduktiv kirurgi (CRS) i kombination med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos till längre överlevnad, längre progressionsfri överlevnad och bättre livskvalitet samt färre komplikationer och biverkningar jämfört med systemisk cytostatikaterapi?

PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P= Patienter med kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos tänkbara för omfattande kirurgi

I= Cytoreduktiv kirurgi i kombination med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC)

C= Systemisk cytostatikaterapi

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

Resultatet av HTA-processen:

Metod och målgrupp:

Vid kolorektal cancer kan tumörceller sprida sig i bukhålan, orsakande tumörväxt på bukhinnan (peritoneal carcinos) med eller utan spridning till andra organ. Peritoneal carcinos ger symtom som ascites, buksmärtor, obstruktion, anorexi och försämrar allmäntillståndet successivt. Ibland krävs kirurgi på grund av komplikationer, utan att tumörerna radikalt kan avlägsnas. Medianöverlevnad efter diagnos av kolorektal cancer med peritoneal carcinos, med eller utan spridning till andra organ, är fem till sju månader.

Cytoreduktiv kirurgi (CRS) med intraperitoneal cytostatikaterapi (HIPEC/EPIC) innebär extensiv kirurgi med mål att avlägsna all synlig tumörvävnad samt cytostatika lokalt i buken för att döda kvarvarande tumörceller. Flera organ kan behöva avlägsnas och stomier behöver ofta anläggas. Begränsande faktor för metoden är främst tumörutbredningens omfattning.

Kunskapsläge:

Litteratursökningen identifierade en systematisk översikt, en randomiserad kontrollerad studie (RCT) som utmynnat i två artiklar, fyra kohortstudier med obalanserade studiegrupper där kontrollgruppspatienterna hade mer avancerad sjukdom, samt åtta fallserier. Denna rapport baseras på granskning av samtliga originalartiklar (n= 14).

Överlevnad I en RCT (n= 105) jämfördes systemisk cytostatikaterapi med CRS+HIPEC på patienter med kolorektal cancer och isolerad peritoneal carcinos. Medianöverlevnad var 12,6 månader jämfört med 22,4 månader i kontroll och interventionsgruppen (p= 0,032). Förlängd överlevnad i CRS+HIPEC-gruppen hänfördes till den grupp där komplett cytoreduktion uppnått kirurgiskt. I kohortstudierna (samtliga med obalanserade studiegrupper) rapporterades också förlängd överlevnad i interventionsgruppen.

Slutsats: Medianöverlevnad vid kolorektal cancer och isolerad peritoneal carcinos förlängs (cirka 10 månader) av CRS+HIPEC jämfört med systemisk cytostatikabehandling. Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE⊕⊕⊕○). Evidensgraderingen baseras enbart på en RCT.

Progressionsfri överlevnad Tiden patienten lever efter behandling innan sjukdomen progredierar var 7,7 jämfört med 12,6 mån i kontroll och interventionsgrupp ($p=0,020$). Övriga studier har ej inkluderat detta utfall.

Slutsats: Progressionsfri överlevnad vid kolorektal cancer och isolerad peritoneal carcinos förlängs ca 5 mån med CRS+HIPEC jämfört systemisk cytostatikabehandling. Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

Livskvalitet är ej studerat i någon av studierna.

Komplikationer och risker I sju fallserier redovisas cirka 30% allvarliga komplikationer (22 - 53%). I tre fallserier redovisas 10% (7-13%) reoperationer till följd av komplikationer. 30-dagars- respektive total behandlingsrelaterad mortalitet för CRS+HIPEC var 4% respektive 8% i RCT:n. Övriga studier rapporterar 0-6% mortalitet för CRS+HIPEC.

Etiska frågeställningar: Den etiska problematiken kan delas in i två huvudpunkter

- Är det rätt att stora ekonomiska resurser, uppbyggandet av ny kunskapsorganisation och eventuella undanträngningseffekter på operation och intensivvårdsavdelning skall tillkomma en liten patientgrupp när den nya behandlingen har en begränsad nytta och där effekterna på livskvaliteten är okända?
- Kan man neka denna patientgrupp den enda nu tillgängliga behandling som kan medföra viss överlevnadsvinst och som erbjuds på andra ställen i västvärlden?

Ekonomiska aspekter

Kostnad för hittills genomförda CRS+HIPEC på SU har varierat stort: 170 000-1393 000 SEK per patient. Till detta kommer utredningskostnad inklusive mottagningsbesök, radiologi och diagnostiska kirurgiska ingrepp. Behovet i VGR uppskattas till cirka 20 interventioner per år.

Sammanfattning och slutsats

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för förlängd överlevnad (22,4 jämfört med 12,6 månader) efter CRS+HIPEC behandling jämfört med systemisk cytostatika hos patienter med kolorektal cancer och isolerad peritoneal carcinos (GRADE⊕⊕⊕○). Effekter på patienternas livskvalitet är inte studerade. Den förlängda överlevnaden i CRS+HIPEC-gruppen hänförs till de patienter där all synlig tumörvävnad avlägsnats kirurgiskt vilket pekar på betydelsen av patientselektion och kirurgins genomförande. Behandlingen är förenad med hög morbiditet, mortalitet och kostnad.

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 studerade 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

Project: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis

Appendix 1:1

Outcome variable: Overall survival

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention	Control		
Verwaal, 2003	The Netherlands	RCT	n=105 I: n= 54 C: n= 51	I: n=5 C: n=7	Median 22.4 months HR 0.55 (95%CI 0.32-0.95)	Median 12.6 months (p=0.032)	Do not account for selection procedure. Do not stratify groups after differentiation grade. Baseline characteristics in the two groups similar regarding tumor differentiation, tumor size and age. Control group recieved 5FU and leukovorin, not modern combination chemotherapy. Intervention: CRS and HIPEC with Mitomycin C Median follow-up 21.6 months	moderate
Verwaal, 2008	The Netherlands	RCT	n=105 I: n= 54 C: n= 51	I: n=5 C: n=7	Estimate from Kaplan-Meier: 5 year 20% complete CRS: 5 year survival 45% median survival 48 months	Estimate from Kaplan-Meier: 5 year 10%	8-year follow-up of Verwaal 2003 Median follow-up 94 months (72-115 months)	moderate
Elias, 2009	France	Observational study of two unbalanced (non-comparable) cohorts*	n=96 I: n=48 C: n=48	0	Median 62.7 months 2 year 81% (95% CI 68-90%) 5 year 51% (95% CI 36-65%) All patients considered successfull, less than 1 mm tumor residual	Median 23.9 months (p<0.05) 2 year 65% (95% CI 55-74%) 5 year 13% (95% CI 6-26%)	Groups not quite comparable. Effort to match controls (baseline characteriscic similar regarding sex, tumor size, number of positive lymph nodes and CEA) but still difference between groups regarding age and tumor differentiation, partly adjusted for in analysis. A Cox regression analysis showed that survival benefit was not sensitive to age nor to tumor differentiation. Consecutive patients treated with CRS-HIPEC; control group recruited from five other centra. Intervention: CRS and HIPEC with Oxaliplatin Median follow-up 63 months in CRS group versus 95.7 months in control group	moderate

Project: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis

Appendix 1:1

Outcome variable: Overall survival

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention	Control		
Franko, 2010	USA	Observational study of two unbalanced (non-comparable) cohorts*	n=105 I: n=67 C: n=38	0	Median 34.7 months	Median 16.8 months (p<0.001)	Effort to match controls but still difference between groups. Groups not comparable regarding hepatic metastases or treatment with oxaliplatin and biological pharmaceuticals. Intervention: CRS and HIPEC with Mitomycin C Median follow-up not reported	low-moderate
Chua, 2011a	Multicenter (Australia, USA, Germany)	Observational study of two unbalanced (non-comparable) cohorts*	n=294 I: n= 110 C: n=184	Unclear	Median 38 months (95% CI 30.2-45.2) 1 year 92% 3 year 55% 5 year 30% complete CRS: median survival 46 months (95% CI 34.0-58.1)	Median 9 months (p<0.001) (95% CI 5.9-12.8) 1 year 45% 3 year 15% 5 year 5% 38% never had chemotherapy Survival for control group who had combinational chemotherapy combined with biological pharmaceuticals: 1 year 73% 3 year 33% 5 year 0% median 23 months (95% CI 12.4-33.6)	Groups not comparable. Control group (palliative group) with more clinical symptoms, less differentiated tumor cells, greater PSDS score and more liver metastasis. Intervention: CRS and HIPEC or EPIC or both Median follow-up 17 months (1-126 months)	low
Mahteme, 2004	Sweden	Observational study of two unbalanced (non-comparable) cohorts*	n=36 I: n =18 C: n=18	0	Median 32 months (95% CI 22.2-62.6) 2 year 60% 5 year 28% complete CRS: median 34.5 months (95% CI 28.7-75.7) not complete CRS: median 10 months (95% CI -15.7-70) p= 0.02	Median 14 months (p=0.01) (95% CI 5.6-24.9) 2 year 10% 5 year 5%	Groups not comparable. Historical controls only matched for age and gender. No report of baseline characteristics. Intervention: CRS and EPIC with flourouracil and leukovorin. Median follow-up not reported.	low

* The control group included patients with more advanced disease.

Project: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis

Appendix 1:2

Outcome variable: Progression Free Survival (PFS)

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention	Control		
Verwaal 2008	The Netherlands	RCT	n=105 I: n= 54 C: n= 51	I: n=5 C: n=7	Median 12.6 months	Median 7.7 months (p=0.020)	Control group recieved 5FU and leukovorin, not modern combination chemotherapy. Dispersion of median value not shown.	moderate

Project: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis

Appendix 1:3

Outcome variable: Complications related to surgery and mortality

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	Mortality	Result, complications		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention	Control		
Verwaal, 2003	The Netherlands	RCT	n=105 I: n= 54 C: n= 51	4%	54 events 15% GI-fistula 8% pulmonary complications 10% renal complications 14% haemorrhage 14% cardiac complications	Not applicable	In-hospital 30-day postoperative mortality. 8% total treatment-related mortality Complications grade III-IV, surgical complications recorded as toxicity described in the WHO criteria*. Intervention: CRS and HIPEC with Mitomycin C Median follow-up 21.6 months	moderate
Mahteme, 2004	Sweden	Observational study of two unbalanced (non-comparable) cohorts**	n=36 I: n =18 C: n=18	0%	Not reported	Not applicable	In-hospital postoperative mortality. Cause of death for one patient four months after surgery not reported Intervention: CRS and EPIC with fluorouracil and leukovorin. Median follow-up not reported.	low
Cashin, 2012a	Sweden	Case series	n=151	3.9% HIPEC 4.3% SPIC 3.5%	35.2% HIPEC 40.6% SPIC 29.8%		90-day treatment-related mortality Complications grade III-IV 90-day morbidity, not specified which scale used or what complications observed 6.6% reoperation within 90 days of surgery due to complications Intervention: SPIC with Fluorouracil, HIPEC with Mitomycin C or Oxaliplatin and 5FU/calciumfolinate or Oxaliplatin and 5FU/calciumfolinate and Irinotecan (SPIC=sequential postoperative intraperitoneal chemotherapy) Median follow-up: 49 months (range 0.5-200)	

Project: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis

Appendix 1:3

Outcome variable: Complications related to surgery and mortality

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	Mortality	Result, complications		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention	Control		
Cavaliere, 2011	Italy	Case series	n=146	2.7%	27.4% 7.4% GI-fistula, anastomotic leakage, intestinal perforation 4.1% sepsis 2% haemorrhage	Not applicable	Postoperative mortality not specified Surgical complications "major morbidity" recorded as toxicity described in the WHO criteria*. Intervention: CRS and HIPEC with Cisplatin or Cisplatin and Mitomycin C or Oxaliplatin and 5FU/leukovorin Median follow-up 19 months (range 1-108)	
Elias, 2010a	France Belgium Canada Switzerland	Case series	n=523	3.3%	31% 9% fistula 4% abscess 6% pneumonia 6% haemorrhage	Not applicable	Mortality not specified Complications grade III-IV, scale not specified. 11% reoperation due to complications Intervention: CRS and HIPEC or EPIC or both HIPEC with Mitomycin with or without Cisplatin or Oxaliplatin and 5FU/leukovorin with or without Irinotecan Median follow-up 45 months	

Project: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis

Appendix 1:3

Outcome variable: Complications related to surgery and mortality

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	Mortality	Result, complications		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention	Control		
Passot, 2012	France	Case series	n=120	3.8%	21.8% 7.5% fistula	Not applicable	Mortality not specified Complications grade III-IV of NCI CTC* 13.3% reoperation due to complications Intervention: CRS and HIPEC with Mitomycin C or Mitomycin C and Oxaliplatin or Mitomycin C and Irinotecan Median follow-up: 58.5 months (range 1-183)	
Shen, 2009	USA	Case series	n=121	5.5%	41.8%	Not applicable	Postoperative mortality not specified overall morbidity grade I-IV of NCI CTC* Intervention: HIPEC with Mitomycin C Median follow-up: 86 months	
Smeenk, 2007	The Netherlands	Case series	n=184	5.4%	53.3% 31.5% GI related complications 20.9% infections 12.8% pulmonary complications 8.4% cardiovascular complication 8.4% genital and urinary tract complications	Not applicable	Treatment-related mortality Complications grade III-IV of NCI CTC* Intervention: HIPEC with Mitomycin C Median follow-up: 42 months (range 0.1-119.5)	
Verwaal, 2005	The Netherlands	Case series	n=117	6%	Not reported	Not applicable	Treatment-related mortality Intervention: HIPEC with Mitomycin C Median follow-up: 46 months	

Project: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis

Appendix 1:3

Outcome variable: Complications related to surgery and mortality

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	Mortality	Result, complications		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention	Control		
Verwaal, 2004a	The Netherlands	Case series	n=102	2.9%	35% 21.6% GI related complications 2% haemorrhage 14.7% infections 9.8% pulmonary complications 4.9% renal complications	Not applicable	30 day postoperative mortality, total treatment-related mortality 7.8% Complications grade III-IV of NCI CTC* Intervention: HIPEC with Mitomycin C Median follow-up not reported	

* WHO criteria also known as National Cancer Institute *Common Toxicity Criteria* (NCI CTC), Grade III: complication requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IV: life-threatening complication requiring ICU care, Grade V: death (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)

** The control group included patients with more advance disease.

Project: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis

Appendix 1:4

Outcome variable: Serious adverse events related to chemotherapy

Author, year	Country	Study design	Number of patients n=	With drawals - dropouts	Result		Comments	Quality (may vary according to outcome)
					Intervention	Control		
Verwaal 2003	The Netherlands	RCT	n=105	I: n=5 C: n=7	14% grade III 5% grade IV	Not reported 2 patients stopped treatment because of toxicity	Chemotherapy-related toxicity according to WHO-scale**	moderate
Elias 2010a	France Belgium Canada Switzerland	Case series	n=523	Not reported	12% hematologic toxicity	Not reported	Toxicity grade III-IV, scale not specified	
Smeenk 2007	The Netherlands	Case series	n=184	Not reported	11.7% bone marrow suppression	Not reported	Toxicity grade III-IV of NCI CTC** Median follow-up: 42 months (range 0.1- 119.5)	
Verwaal 2004a	The Netherlands	Case series	n=102	Not reported	18.6% bone marrow suppression	Not reported	Toxicity grade III-IV of NCI CTC**	

** WHO criteria also known as National Cancer Institute *Common Toxicity Criteria* (NCI CTC)

Grade III: complication requiring surgical, endoscopic or radiological intervention

Grade IV: life-threatening complication requiring ICU care

Grade V: death

(http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)

Appendix 2
 Excluded articles
 CRC cytoreductive surgery

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Cao et al 2009	Not most recent systematic review
Cashin et al 2012b	Case series, fewer than 100 patients
Cavaliere et al 2006	Duplicate publication (Cavaliere et al 2011)
Chua et al 2009	Not most recent systematic review
Da Silva et al 2006	Case series, fewer than 100 patients
Elias et al 2004	RCT but both groups had CRS. Compared EPIC/systemic Chemotherapy
Elias et al 2010b	Duplicate publication (Elias et al 2010a)
Evers et al 2011	Case series, no results published regarding complications
Gilly et al 2006	Duplicate publication (Elias et al 2010a)
Glehen et al 2010	Duplicate publication (Elias et al 2010a)
Glehen et al 2004	Duplicate publication (Elias et al 2010a)
Goere et al 2011	Case series, fewer than 100 patients
Levine et al 2007	Patients not correct according to PICO, have not separated results for CRC
Pestieau et al 2000	Case series, no results published regarding complications
Quenet et al 2011	Duplicate publication (Elias et al 2010a)
Shen et al 2008	Duplicate publication (Shen et al 2009)

Appendix 2
Excluded articles
CRC cytoreductive surgery

Study (author, publication year)	Reason for exclusion
Tentes et al 2011	Patients not correct according to PICO
Vaillant et al 2000	Patients not correct according to PICO
Varban et al 2009	Duplicate publication (Shen et al 2009)
Weber et al 2012	There is a more recent systematic review
Verwaal et al 2004b	Duplicate publication (Verwaal et al 2004a)
Verwaal et al 2004c	Duplicate publication (Verwaal et al 2004a)
Yan et al 2006	There is a more recent systematic review

CRS

Appendix 3, Search strategy, study selection and references

Question(s) at issue:

Leder behandling med cytoreduktiv kirurgi (CRS) i kombination med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos till bättre överlevnad, längre progressionsfri överlevnad och bättre livskvalitet samt färre komplikationer och biverkningar jämfört med systemisk cytostatikaterapi?

PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P= Patienter med kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos tänkbara för omfattande kirurgi

I= Cytoreduktiv kirurgi i kombination med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC)

C= Systemisk cytostatikaterapi

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

Publikationsdatum:

Study design:

Randomised controlled trials

Systematic reviews

Cohort studies with some kind of controls

Case series ≥ 100 (for outcome: risks/complications)

No case reports or review articles

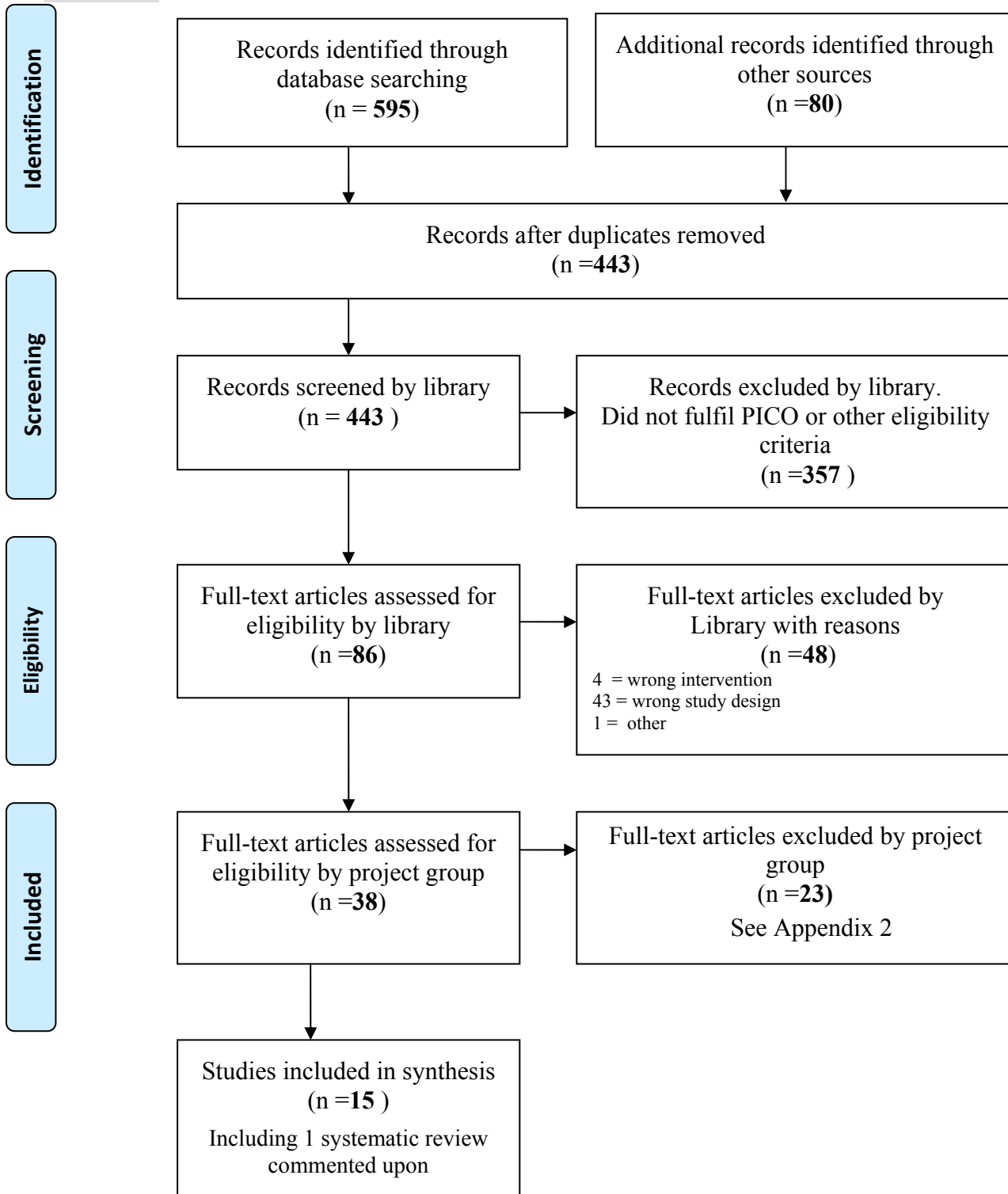
Language:

English, Danish, Norwegian, Swedish; French, German

Publication date:

från 1993 (Sugarbaker publicerade sina första resultat med den här metoden 1993 och den moderna cytostatikan var i bruk)

Selection process – flow diagram



Search strategies

Database: PubMed

Date: 2012-06-14

No of results: 223

Search	Query	Items found
#30	Search #27 AND #28 Filters: Publication date from 1993/01/01	223
#29	Search #27 AND #28	223
#28	Search English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang]	19117254
#27	Search #25 NOT #26	242
#26	Search Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Comment[ptyp]	1172958
#25	Search #23 NOT #24	255
#24	Search (animals[mh]) NOT (animals[mh] AND humans[mh])	3680197
#23	Search #10 AND #21 AND #22	266
#22	Search Sugarbaker*[tiab] OR Debulking[tiab] OR cytoreduction[tiab] OR cytoreductive[tiab] OR peritonectomy[tiab]	8174
#21	Search #19 OR #20	6533
#20	Search CIIPHCP[tiab] OR CHPPC[tiab] OR CHPP[tiab] OR EPIC[tiab] OR HIPEC[tiab] OR HIIC[tiab] OR IIPC[tiab] OR IPC[tiab] OR IPCH[tiab] OR IPEC[tiab] OR IPHP[tiab]	4230
#19	Search #17 OR #18	2791
#18	Search Chemohyperthermic[tiab] OR Chemohyperthermia[tiab]	111
#17	Search #13 AND #16	2728
#16	Search #14 OR #15	216761
#15	Search Chemotherapy[tiab] OR Chemoperfusion[tiab]	214889
#14	Search "Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion"[Mesh]	2972
#13	Search #11 OR #12	25211
#12	Search Hyperthermic[tiab] OR Hyperthermia[tiab]	21309
#11	Search "Hyperthermia, Induced"[Mesh:NoExp]	10529
#10	Search #6 AND #9	3450
#9	Search #7 OR #8	127320
#8	Search Intraperitoneal[tiab] OR peritoneal[tiab]	122319
#7	Search "Peritoneal Neoplasms"[Mesh]	10686
#6	Search #1 OR #2 OR #5	167064
#5	Search #3 AND #4	112618
#4	Search Cancer[tiab] OR tumour[tiab] OR tumor[tiab] OR neoplasms[tiab] OR neoplasm[tiab] OR carcinomatosis[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinosi[tiab] OR adenocarcionoma[tiab] OR adenocarcinomas[tiab] OR adenocarcinom[tiab] OR "Adenocarcinoma"[Mesh:NoExp]	1690499
#3	Search Colon[tiab] OR colorectal[tiab]	167814
#2	Search "Colorectal Neoplasms"[Mesh]	130810
#1	Search "Colonic Neoplasms"[Mesh]	62287

Database: EMBASE (OVID SP) 1980 to Present

Date: 2012-06-14

No of results: 355

#	Searches	Results
1	exp colon tumor/	170441
2	exp colorectal tumor/	17193
3	exp colon cancer/	123589
4	exp colon adenocarcinoma/	6148
5	(colon or colorectal).ti,ab,kw.	208889
6	(Cancer or tumour\$ or tumor\$ or neoplasm\$ or carcinoma\$ or carcinosis or adenocarcinom\$).ti,ab,kw.	2187101
7	exp adenocarcinoma/	67341
8	6 or 7	2194807
9	5 and 8	147282
10	1 or 2 or 3 or 4 or 9	202694
11	exp peritoneum tumor/	13613
12	(Intraperitoneal or peritoneal).ti,ab,kw.	137549
13	exp carcinomatous peritonitis/	1754
14	11 or 12 or 13	143264
15	10 and 14	4530
16	hyperthermic therapy/	10484
17	(hyperthermic or hyperthermia).ti,ab,kw.	24997
18	16 or 17	30420
19	chemotherapy/	44214
20	(chemoperfusion or chemotherapy).ti,ab,kw.	287689
21	19 or 20	295685
22	18 and 21	3129
23	chemohyperthermi\$.ti,ab,kw.	159
24	(CIIPHCP or CHPPC or CHPP or EPIC or HIPEC or HIIC or IIPC or IPC or IPCH or IPEC or IPHP).ti,ab,kw.	5709
25	22 or 23 or 24	8282
26	exp cytoreductive surgery/	4381
27	(Sugarbaker\$ or Debulking or cytoreducti\$ or peritonectomy).ti,ab,kw.	10802
28	26 or 27	12373
29	15 and 25 and 28	405
30	limit 29 to animals	12
31	limit 29 to animal studies	12
32	30 or 31	13
33	29 not 32	392
34	limit 33 to (book or book series or editorial or letter or note)	16
35	33 not 34	376
36	limit 35 to (danish or english or french or german or norwegian or swedish)	355
37	limit 36 to yr="1993 -Current"	355

Database: The Cochrane Library (Wiley)

Date: 2012-06-14

No of results: 13

ID	Search	Hits
#1	(colo*):ti,ab,kw and (Cancer OR tumour* OR tumor* OR neoplasm* OR carcinoma* OR carcinosis OR adenocarcinom*):ti,ab,kw	7991
#2	(Intraperitoneal or peritoneal OR peritoneum):ti,ab,kw	2947
#3	(#1 AND #2)	137
#4	(hypertherm*):ti,ab,kw	873
#5	(chemoperfusion OR chemotherapy):ti,ab,kw	26066
#6	(#4 AND #5)	175
#7	(chemohyperthermi*):ti,ab,kw	9
#8	(CIIPHCP OR CHPPC OR CHPP OR EPIC OR HIPEC OR HIIC OR IIPC OR IPC OR IPCH OR IPEC OR IPHP):ti,ab,kw	255
#9	(#6 OR #7 OR #8)	409
#10	(sugarbaker* OR debulking OR cytoreducti* OR peritonectomy):ti,ab,kw	375
#11	(#3 AND #9 AND #10)	13
#12	(#11), from 1993 to 2012	13

Cochrane Reviews 1

Other Reviews 1

Trials 10

Technology Assessments 1

Database: CRD

Date: 2012-06-14

No of results: 4

DARE 3

HTA 1

Line	Search	Hits
1	colo*	2591
2	Cancer OR tumour* OR tumor* OR neoplasm* OR carcinoma* OR carcinosis OR adenocarcinom*	8438
3	#1 AND #2	1324
4	Intraperitoneal OR peritoneal OR peritoneum	324
5	#3 AND #4	16
6	hypertherm*	93
7	chemoperfusion OR chemotherapy	2253
8	#6 AND #7	36
9	chemohyperthermi*	3
10	CIIPHCP OR CHPPC OR CHPP OR EPIC OR HIPEC OR HIIC OR IIPC OR IPC OR IPCH OR IPEC OR IPHP	33
11	#8 OR #9 OR #10	66
12	sugarbaker* OR debulking OR cytoreducti* OR peritonectomy	69
13	#5 AND #11 AND #12	4
14	* FROM 1993 TO 2012	50484
15	#13 AND #14	4

Reference lists

80 results

The web-sites of **SBU, Kunnskapssenteret, Sundhedsstyrelsen** and **NHS** were visited.

2012-06-14

Nothing relevant to the question at issue was found

Reference lists

Included studies

Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2012a; 38(6): 509-15.

Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(2): 148-54.

Chua TC, Morris DL, Saxena A, Esquivel J, Liauw W, Doerfer J, et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011a; 18(6):1560-7.

Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010a; 28(1): 63-8.

Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009; 27(5): 681-5.

Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ, 3rd. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2010; 116(16): 3756-62.

Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pählman L, Glimelius B, Nygren P, et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer.* 2004; 26; 90(2): 403-7.

Passot G, Vaudoier D, Cotte E, You B, Isaac S, Noël Gilly F, et al. Progression following neoadjuvant systemic chemotherapy may not be a contraindication to a curative approach for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg.* 2012; 256(1): 125-9.

Shen P, Stewart JHt, Levine EA. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for metastatic colorectal cancer with peritoneal surface disease. *Curr Probl Cancer.* 2009; 33(3):154-67.

Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg.* 2007; 94(11): 1408-14.

Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9): 2426-32.

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

Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12(1): 65-71.

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

Systematic reviews, no appraisal done, only commented on

Chua TC, Esquivel J, Pelz JO, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2012 Jun 11. doi: 10.1002/jso.23189. [Epub ahead of print]

Excluded studies

Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(8): 2152-65.

Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Intraoperative hyperthermic versus postoperative normothermic intraperitoneal chemotherapy for colonic peritoneal carcinomatosis: a case-control study. *Ann Oncol*. 2012b; 23(3):647-52.

Cavaliere F, Valle M, De Simone M, Deraco M, Rossi CR, Di Filippo F, et al. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study. *In Vivo*. 2006; 20(6A):7: 47-50.

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.

da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2006; 203(6): 878-86.

Elias D, Glehen O, Pocard M, Quenet F, Goere D, Arvieux C, et al. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg*. 2010b; 251(5): 896-901.

Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E, Pocard M, Baton O, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11(5): 518-21.

Evers DJ, Verwaal VJ. Indication for oophorectomy during cytoreduction for intraperitoneal metastatic spread of colorectal or appendiceal origin. *Br J Surg*. 2011; 98(2): 287-92.

Gilly FN. Phase II studies: International registry of colorectal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32(6): 648-54.

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.

Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(16): 3284-92.

Goere D, Elias D. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. [French] Second look chirurgicale chez les patients a risque eleve de developper une carcinose peritoneale d'origine colorectale. *Hepato-Gastro*. 2011; 18(6): 595-600.

Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg*. 2007; 204(5): 943-53; discussion 53-5.

Pestieau SR, Sugarbaker PH, Ota DM. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: Comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43(10): 1341-8.

Quenet F, Goere D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg*. 2011; 254(2): 294-301.

Shen P, Thai K, Stewart JH, Howerton R, Loggie BW, Russell GB, et al. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(12): 3422-32.

Tentes AA, Spiliotis ID, Korakianitis OS, Vaxevanidou A, Kyziridis D. Adjuvant perioperative intraperitoneal chemotherapy in locally advanced colorectal carcinoma: preliminary results. *ISRN surgery*. 2011; 2011:529876.

Vaillant JC, Nordlinger B, Deuffic S, Arnaud JP, Pelissier E, Favre JP, et al. Adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil in high-risk colon cancer: A multicenter phase III trial. *Ann Surg*. 2000; 231(4): 449-56.

Varban O, Levine EA, Stewart JH, McCoy TP, Shen P. Outcomes associated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in colorectal cancer patients with peritoneal surface disease and hepatic metastases. *Cancer*. 2009; 115(15): 3427-36.

Weber T, Roitman M, Link KH. Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012; 11(3):167-76.

Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder FA. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg*. 2004b; 91(6): 739-46.

Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Follow-up of patients treated by cytoreduction and chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol*. 2004c; 30(3): 280-5.

Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(24): 4011-9.

OTHER

Brorson F, Breimer M, Samuelsson O, Strandell A, Daxberg EL, Wikberg-Adania U. Pseudomyxoma peritonei. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2009. HTA-rapport 2009:22. [citerat 20 december 2011]. Tillgänglig från: <http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapport%20PMP%20inkl%20bilagor%202009-12-21%20publicerad.pdf>

Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2012a; 38(6): 509-15.

Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Patient selection for cytoreductive surgery in colorectal peritoneal carcinomatosis using serum tumor markers: an observational cohort study. *Ann Surg.* 2012c;256(6):1078-83.

Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(2): 148-54.

Chua TC, Morris DL, Saxena A, Esquivel J, Liauw W, Doerfer J, et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011a; 18(6):1560-7.

Chua TC, Esquivel J, Pelz JO, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2012a Jun 11. doi: 10.1002/jso.23189. [Epub ahead of print].

Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E, Pocard M, Baton O, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11(5): 518-21.

Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009; 27(5): 681-5.

Jayne D. G., Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89:1545-50.

Klaver Y L, Lemmens V E, Nienhuijs S W, Luyer M D, de Hingh I H. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence, prognosis and treatment options. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5489-94.

Los G, Mutsaers P H, van der Vijgh W J, Baldew G S, de Graaf P W, McVie J G. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res.* 1989; 49: 3380-4.

Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pählman L, Glimelius B, Nygren P, et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer*. 2004; 26; 90(2): 403-7.

Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist L E, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1008-13.

Moradi B N, Esquivel J. Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2009; 100: 293-6.

Murakami A, Koga S, Maeta M. Thermochemosensitivity: augmentation by hyperthermia of cytotoxicity of anticancer drugs against human colorectal cancers, measured by the human tumor clonogenic assay. *Oncology* 1988; 45: 236-41.

Pestieau SR, Sugarbaker PH, Ota DM. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: Comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43(10): 1341-8.

Pettersson K, Carlsson G, Holmberg C, Sporrang SK. Cost identification of Nordic FLIRI, Nordic FLOX, XELIRI and XELOX in first-line treatment of advanced colorectal cancer in Sweden - a clinical practice model approach. *Acta Oncol* 2012; 51(7): 840-8.

Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J et al. eritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000; 8(2): 358-63.

Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 699-705

Shepherd N A, Baxter K J, Love S B. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112: 1096-1102

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

Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder FA. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg*. 2004; 91(6): 739-46.

Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9): 2426-32.

Yan T D, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V et. al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy--a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 2270-80

[Checklist from SBU regarding cohort studies. Version 2010:1]. [Internet]. [cited 2012 Jan 10] Available from:

http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Hj%c3%a4lpmedel%20under%20projektet/B03_Granskningsmall%20f%c3%b6r%20kohortstudier%20med%20kontrollgrupper.doc

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 19; 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 Jan 10]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2013: stöd för styrning och ledning. Preliminär version. Stockholm: Socialstyrelsen, 2013.[Internet]. [cited 2013 jan 04]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2013/2013-2-29>

Summary of Findings:

Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy (HIPEC or EPIC) in patients with colorectal adenocarcinoma and peritoneal carcinomatosis

Outcome variable Number of studies	Design	Study limitations	Consistency	Directness	Precision	Publication bias	Magnitude of effect	Relative Effect HR (95%CI)	Absolute rates Median (months)	Quality of evidence GRADE
---	---------------	--------------------------	--------------------	-------------------	------------------	-------------------------	----------------------------	---	---	--

Overall survival 1	RCT	No limitations	Not applicable	Some uncertainty (0?)	Serious imprecision (-1)	Unlikely	Not relevant	0.55 (0.32, 0.95)	22.4 vs. 12.6 p=0.032	⊕⊕⊕○ Moderate
Progression-free survival 1	RCT	Serious limitations (-1)	Not applicable	Some uncertainty (0?)	Serious imprecision (-1)	Unlikely	Not relevant		12.6 vs. 7.7 p=0.020	⊕⊕○○ Low

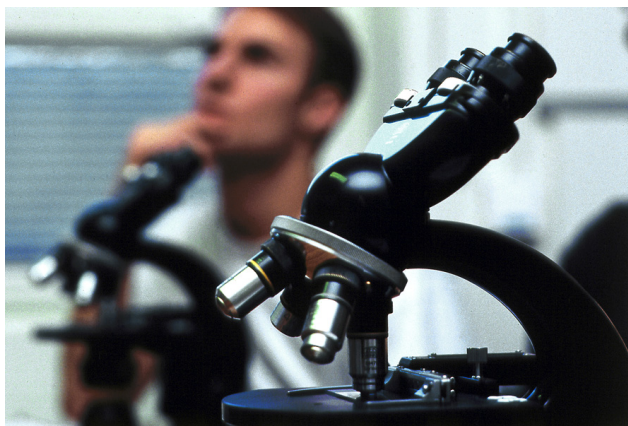
ETISK ANALYS AV CRS+HIPEC/EPIC VID PMP

Frågeställning	Svar/ kommentar
1. Hur påverkar metoden patienters hälsa, livskvalitet och livslängd utifrån ett patientperspektiv?	Metodens införande ger denna patientgrupp hopp om förlängd överlevnad och eventuell bot. Hur den påverkar livskvaliteten vet vi inte idag men detta bör studeras ytterligare.
2. Hur stort är behovet hos patienten som metoden ska möta?	Tillståndet är allvarligt och leder obehandlat till döden. Metoden innebär att patienter kan leva längre och eventuellt bli botade.
3. Kan metoden ha någon påverkan på människosyn och människovärde?	Gruppen kan ej se att metoden påverkar människosynen eller människovärdet.
4. Kan metoden påverka patientens förmåga och möjlighet att utöva sin autonomi?	Det är av yttersta vikt att patienter och anhöriga är välinformerade om ingreppet och dess potentiella komplikationer relaterade till de begränsade vinsterna. Patienten kan hamna i ett tillstånd på IVA där kommunikationen är nedsatt och vårdens riktning ändras.
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?	Patienten är sövd under ingreppet men kommer postoperativt troligen att vara uppkopplad till ett flertal tillfälliga drän. Man kan också komma att behöva anlägga en stomi vilket kan ändra patientens kroppsuppfattning och eventuellt skapa ett hjälpbehov som inte fanns tidigare.
7. Är metoden kostnadseffektiv?	Underlag för att bedöma detta saknas i dagens läge.
8. Vilka resursmässiga effekter har metoden?	Metoden kräver ökat utrymme inom kirurgkliniken, operation, IVA, röntgen och patologi. Den kommer troligen att ge undanträngningseffekter på operation och IVA. Metoden innebär inte bara ingreppet i sig utan även preoperativ utredning i form av laparaskopi.
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?	Nej
12. Finns det lagstiftning som har relevans för metoden?	Ja, fri patientrörlighet inom landet och EU innebär att patienter själva har möjlighet att söka sig till enheter där metoden erbjuds utanför VG-region.
13. Finns det risk för att samhälleliga värderingar eller gruppvärderingar kan komma i konflikt med metoden?	Gruppens bedömning är att metoden inte ligger i konflikt med etablerade gruppvärderingar i samhället.
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?	Att erbjuda behandlingen visar att vården gör allt den kan för sina patienter, vilket kan stärka det generella förtroendet för den offentliga sjukvården.
SLUTSATSER	Det är enligt gruppen rimligt att erbjuda behandlingen enligt givna inklusionskriterier och med god information om ingreppet till patient och anhöriga.

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

