



Utlåtande från sakkunniggrupp för nationell nivåstrukturering av cytoreduktiv kirurgi med intraperitoneal kemoterapi för behandling av cancer i bukhinnan

Sakkunniggruppens medlemmar:

Umeå Universitetssjukhus: Håkan Olsson, kirurg

Akademiska sjukhuset, Peter Nygren, onkolog

Karolinska Universitetssjukhuset, Gabriella Jansson Palmer, kirurg

Universitetssjukhuset Linköping, Per Loftås, kirurg

Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Karl Kodeda, kirurg (*ordförande*)

Skånes Universitetssjukhus/Malmö, Ingvar Syk, kirurg

Patientrepresentant, Mattias Simonsen

Stödperson från RCC, kontaktperson SKL, Pia Jestin, kirurg

Sammanfattning

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), d v s varm cellgiftsbehandling i bukhålan är en förhållandevis ny metod att behandla tumörspridning i bukhålan, s k peritoneal carcinos (PC). HIPEC kombineras med samtidig kirurgiskt avlägsnande av all synlig tumörvävnad i buken, s k cytoreduktiv kirurgi (CRS). Det kirurgiska ingreppet kan vara mycket omfattande med resektion av bukhinnan och angripna organ. Den sammanlagda operationstiden kan uppgå till 12-16 timmar. Den stora belastningen patienterna utsätts för innebär att de måste vara relativt unga och friska för att klara behandlingen. Vid noggrann selektion av patienter kan en relativt hög andel uppnå långtidsöverlevnad och t o m bot för denna cancerform där annan behandling endast är palliativ. Sammantaget är dock styrkan i det vetenskapliga underlaget som stöd för behandlingen inte så starkt då kontrollerade jämförande studier till stor del saknas. Genom att en mängd data från kliniska behandlingsstudier nu samstämmigt redovisar goda möjligheter till långtidsöverlevnad efter CRS/HIPEC behandling måste det dock anses oetiskt att i nuläget randomisera patienter till annan idag tillgänglig behandling.

Detta utlåtande behandlar huvudsakligen de sjukdomsgrupper med PC där det idag föreligger nationellt konsensus mellan opererande enheter att metoden har tillräckligt vetenskapligt stöd. Dessa är tjock- och ändtarmscancer (CRC), pseudomyxoma peritonei (PMP) och bukmesotheliom samt ytterligare vissa ovanliga tumörformer till vilka resultat kan extrapoleras, såsom urachuscancer och gobletcellcarcinoid. Andra diagnoser berörs kortfattat avseende perspektiv på hur behovet av CRS/HIPEC kan komma att utvecklas när det gäller behandlingskapacitet.

Det finns ingen på vetenskaplig grundad identifierad optimal storlek eller minsta volym per centrum för att hålla högsta kvalitet vid behandling med CRS/HIPEC. Däremot finns ett antal rapporter som talar för en learning curve på 100 – 150 fall innan man når dit, även om en del rapporter beskriver en klart mindre volym för att nå god kvalitet om centrat bedriver annan avancerad tumörkirurgi.

Sakkunniggruppen har bearbetat utredningsuppdraget utifrån två olika perspektiv. Det första utifrån en hypotetisk situation där behandlingsmetoden skulle nyetableras i Sverige för att optimalt tillgodose “patientens rätt till god och jämlik vård”. I ett sådant perspektiv bedöms att CRS/HIPEC-verksamhet idealt borde bedrivas vid 2 subspecialiserade enheter i landet. Detta mot bakgrund av nuvarande behov, för att etablera kompetens att genomföra behandlingen säkert och effektivt samt att effektivt kunna bedriva forskning och utveckling inom området.

Till skillnad från flera andra “sällan-ingrepp” skiljer sig CRS/HIPEC i sin komplexitet och behovet av hela organisationens kompetens snarare än den enskilde kirurgens. Sakkunniggruppen har därför även bearbetat utredningsuppdraget utifrån ett andra “praktiskt, realistiskt” perspektiv på möjligheten att centralisera CRS/HIPEC behandlingen till 2 enheter och vidare bedömt konsekvenserna av att reducera antalet centra som nu har behandlingstekniken etablerad och beaktat de stora investeringar som är gjorda i utrustning, logistik och inte minst kompetens hos kirurger från olika discipliner, narkosläkare, intensivister och omvårdnadspersonal.

En begränsande faktor för koncentrerad av CRS/HIPEC är tillgänglighet till intensivvård, vårdplatser och undanträngningseffekter för annan större kolorektalkirurgisk kirurgi vid respektive enhet. Inget av landets universitetssjukhus bedöms i nuläget klara belastningen på organisation och operatörer vid en koncentrerad till 2 enheter med det antal fall som är aktuella för behandling i

Sverige. Aktuella patientvolymen skulle då kräva skapandet av särskilda CRS/HIPEC-enheter utanför de befintliga kolorektalkirurgiska enheterna. Man kan också förvänta sig ökande behov under kommande år till följd av större kännedom om behandling samt växande indikationer.

Med detta vidare perspektiv är sakkunniggruppens slutliga rekommendation att CRS/HIPEC i dagsläget bör bedrivas vid 4 enheter. Fyra enheter utgör den bästa kompromissen mellan centralisering för att uppnå excellens, den kapacitet för behandlingen som i ett svenskt sjukvårdsperspektiv är möjlig att uppnå vid ett enskilt sjukhus och det behov av behandlingen som bedöms föreligga inom de närmaste åren.

Vårdprocessbeskrivning

En gemensam faktor för samtliga indikationer för CRS/HIPEC är växt på bukhinnan så symptomen är oftast buksmärter och utspänd buk. Patienten söker många gånger via primärvård eller akutklinik eller även gynekolog för dessa symptom. Efter en initial utredning med datortomografi (DT) av buken blir patienten oftast remitterad till en kirurgklinik. Patienten utreds vidare beroende på primärtumör med DT thorax-buk, ev. magnetresonansundersökning (MR) bäcken, MR lever, tumörmarkörer, ev. positronemissionstomografi med DT (PET-DT), koloskopi samt även i vissa fall gastroskopi. Primärutredningen ska även innefatta en utredning av lever och lungor för att diagnostisera eventuell fjärrmetastasering. Om utredning påvisar misstanke om spridd tumörväxt på bukhinnan ska patienten remitteras till specialistklinik som handlägger detta. Remissen ska inkludera resultaten av ovanstående utredningar samt även information om patientens allmäntillstånd och annan sjuklighet.

På specialistkliniken diskuteras patienten på regional multidisciplinär teamkonferens (MDT) där anamnes, radiologi, tumörmarkörer och eventuell tidigare cancerbehandling behövs som underlag för diskussion om vidare behandling. En radiologisk stadiindelning, så kallad peritoneal carcinos index (PCI) bedöms. Patientens övriga sjuklighet diskuteras och vägs in, likaså om patienten bedöms tåla cytostatikabehandling. Om eventuell fjärrmetastasering finns ska denna vara begränsad och botbar för att CRS/HIPEC ska övervägas.

Utredningen kan även kompletteras med laparoskopi i syfte att bedöma utbredning och resektabilitet. Detta är gynnsamt för patienterna som undviker onödig laparotomi om sjukdomsutbredningen befinner sig för avancerad, men även för enheten då andelen ofullbordade operationer med HIPEC-teamets resurser utnyttjade kan minska.

Om man på lokal/regional MDT på specialistklinik har svårt att bestämma om behandlingen bör genomföras ska patienten även diskuteras på den nationella MDT som de fyra kliniker i Sverige som idag erbjuder CRS/HIPEC har tillsammans med expertis från Amsterdam. Denna MDT hålls varannan vecka.

Om patienten bedöms lämplig för CRS/HIPEC kallas patienten till kirurgmottagning för information och operationsplanering. Besöket sker ibland tillsammans med onkolog. Patienten får en kontaktsjuksköterska, vid behov även dietist och kuratorkontakt. Patienten träffar även oftast stomiterapeut för stomiinformation då operationen vanligen leder till stomi. Patienten ska även bedömas av narkosläkare innan operation och om enheten har en inskrivningsmottagning med avdelningssjuksköterskor och sjukgymnast även träffa dessa.

Operationen tar oftast en hel arbetsdag och i vissa fall även längre. Ibland kan multidisciplinär kirurgi med samverkan mellan urolog, gynekolog, leverkirurg och kärlkirurg vara nödvändig. Operationen inleds med en bedömning av carcinosutbredningen och kirurgisk PCI score bestäms. Om denna är betydligt högre, dvs carcinosen mer utbredd, än vad radiologin visat kan operationen avbrytas då patienten inte bedöms ha nytta av CRS/HIPEC. Detta gäller särskilt om patienten har mindre än 1,5 m frisk tunntarm eller har avancerad tumörväxt på vitala strukturer i området kring leverhilus.

När all synlig tumör är borttagen i bukhålan sköljs denna med uppvärmd cytostatika direkt i bukhålan i 30-90 min beroende på vilket läkemedel som används. Detta sker under rigorös kontroll med hjälp av en pump som cirkulerar cellgiftet och värmer upp detta, allt för att undvika spill och

spridning av cellgiftet i operationssalen. Alla i operationssalen är väl informerade och har speciella skyddskläder och munskydd. När sköljningen är klar kopplas tarmarna ihop och eventuellt läggs en stomi och buken sys ihop.

Patienten vårdas på intensivvårdavdelning eller postoperativ intermediäravdelning oftast i 2 dygn innan överflytt till vanlig avdelningsvård. De första dagarna måste all vätska som patienten utsöndrar och dränageinnehåll tas om hand då cytostatika utsöndras. Även detta kräver skyddsutrustning hos personalen. Patienten mår ofta illa och har ont, behöver extra läkemedel och har alltid en epiduralbedövning som sitter kvar ca en vecka för att ge bra smärtlindring. Ofta ges näringsdropp p.g.a. illamåendet och kräkningar. Dagligen kontrolleras blodstatus och de vita blodkropparna då det finns en risk att dessa sjunker till en farligt låg nivå där patienten kan bli mycket infektiöskänslig. Medelvårdtiden är ca 16 dagar på kirurgklinik och sedan kan viss tid på rehabiliteringsklinik behövas då patienterna ofta är trötta och har tappat vikt, ork och kraft. Den kirurgiska komplikationsfrekvensen är ökad jämfört med likvärdig stor kirurgi p g a den samtidiga cytostatikabehandlingen.

Postoperativt diskuteras patienten på MDT där histopatologin redovisas och vid kolorektalcancer rekommenderas ofta adjuvant cytostatikabehandling om patienten är i skick för att klara av detta. Patienterna är sjukskrivna minst 2 månader och ofta längre. Det tar åtminstone ett halvt år att helt återhämta krafterna. Patienterna följs sedan med regelbundna kontroller med DT lungor och buk samt blodprover (tumörmarkörer) var 6:e månad i 2 år och sedan årligen. Uppföljningen kan ske på hemortsjukhuset enligt överenskommelse med opererande specialistklinik. Patienten har ofta behov av dietist, kurator och tät kontakt med specialistsjuksköterska under den första tiden hemma.

Resultat samt ledtider.

Det finns i nuläget inget nationellt register utan varje specialistklinik har sitt eget interna register. En nationell peritoneal nätverksgrupp är etablerat med de fyra specialistklinikerna som utför CRS/HIPEC i dagsläget och ett gemensamt register är under utveckling.

Angående ledtider är den primära utredningen beroende av hemortskliniken. De fyra specialistcentra samarbetar med att få ned väntetiderna om en enhet har lång väntelista genom internremittering till ett annat centrum.

Nivåstrukturering

Lokalt och regionalt genomförd nivåstrukturering

Idag finns fyra specialistcentra som behandlar abdominell carcinomatos med CRS/HIPEC. Akademiska sjukhuset i Uppsala, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra i Göteborg, Skånes universitetssjukhus/Malmö samt vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm. Samtliga enheter tar emot patienter från egen region men även utomlänspatienter.

Patienterna genomgår alltid primär utredning vid lokal kirurgklinik. Efter att diagnosen fastställts radiologiskt och oftast även efter vävnadsprov från tumörväxt i bukhålan remitteras patienten vidare till specialistcentrum som initialt gör en bedömning av utredningen vid MDT. Om kompletterande

undersökningar behövs kontaktas inremitterande klinik för detta. För att säkert bedöma utbredningen av tumörväxten i bukhålan kan en tithålsoperation behövas för att inspektera bukhålan. Denna görs oftast vid specialistcentrum men kan efter överenskommelse även utföras på hemortskliniken.

Postoperativt kan patienten återremitteras till hemortsklinik för rehabilitering efter 2 - 3 veckors vård på specialistklinik. Uppföljning kan ske antingen på specialistklinik eller efter samråd med inremitterande klinik på hemortskliniken. Postoperativt återbesök efter ca 6 veckor sker dock alltid vid specialistcentrum.

Nationell nivåstrukturerings

Genomförd

Således utförs CRS/HIPEC vid fyra specialistcentra vid kolorektalenheterna på Akademiska sjukhuset i Uppsala, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, Skånes Universitetssjukhus i Malmö samt Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm (se ovan). Samtliga enheter tar emot patienter från sina egen regioner men även utomlänspatienter.

Föreslagen

Det är viktigt att regelbundet behandla patienter med spridd tumör i buken för att utnyttja de uppbyggda vårdkedjorna samt för kirurgen att uppnå och bibehålla den kirurgiska vanan att utföra den extensiva kirurgiska behandlingen där stora delar av bukhinnorna samt alla tumörinvolverade organ tas bort. Därför bör behandlingen med CRS/HIPEC utföras endast vid något/några få centra i Sverige så att tillräcklig kunskap och erfarenhet kan byggas upp och CRS/HIPEC göras säkert och effektivt.

Selektionen av vilka patienter som bör erbjudas denna typ av vård är svår, då behandlingen innebär extensiv kirurgi med risk för komplikationer och biverkningar av cellgifterna. Det krävs erfarenhet att genomföra dessa bedömningar.

Komplikationer i efterförloppet bör oftast skötas vid specialistcentra eller i nära samråd med dem.

Det behövs ett nationellt register så att kvaliteten av behandlingen blir transparent och jämförbar.

Idag uppskattas ett behov av ca 150 operationer per år, men antalet operationer kommer sannolikt öka de närmaste åren, v g se vårdvolymavsnittet nedan.

Under många år fanns endast ett behandlande centrum i Sverige (Uppsala), detta ledde till långa väntetider och patienter hann avlida i väntan på vård.

Med de resurser som finns tillgängliga vid de 4 centra som idag genomför CRS/HIPEC, kan volymer upp till ca 50-60 fall per år och enhet hanteras inom befintliga ramar. Om avsevärt fler fall per enhet skulle behandlas, vilket blir fallet vid koncentrerings till 2 centra, måste vårdstrukturen göras om och andra etablerade behandlingar tas bort vid dessa centra vilket inte bedöms vara rimligt eller möjligt. Det är fråga om operationsutrymme, tillgång på operatörer och vårdplatser på intensivvårdsavdelning

och vårdavdelningar. En rimlig dimensionering av CRS/HIPEC-behandling i Sverige utifrån ett förväntat behov inom kort på ca 200 fall per år (se nedan) är således 4 centra

Svenska centra som utför CRS/HIPEC har med de volymer som anges i tabellen nedan enligt publicerad och/eller intern kvalitetsgranskning behandlingsresultat i paritet med större internationella centra. Det betyder att förväntat ca 50 fall per år och center (se nedan) är tillräckligt för att upprätthålla CRS/HIPEC-teamens kompetens så att fullgod behandlingskvalitet nås. Det är viktigt att antal faktiskt opererade patienter per enhet följs kontinuerligt så att gränsen för en oacceptabel lägstanivå av antal fall per år för de opererande kirurgerna liksom övrig vårdkedja inte passeras. Var denna gräns går kan inte exakt definieras men bör inte ligga avsevärt under de 50 per center och år som diskuteras ovan.

Vårdvolymer

Hela vårdprocessen

Det är dessvärre svårt att få fram mer exakta siffror för Sverige avseende incidens av PC från de diagnoser för vilka CRS/HIPEC kan anses etablerad, d v s CRC, PMP och peritoneala bukmesotheliom. Orsaken till osäkerheten är att isolerad PC inte fångas upp i befintliga register och att något separat register för PC som lokalbehandlas ännu inte finns. Siffror på incidens baseras därför på uppskattningar och incidens i länder liknande Sverige och som rapporterats i litteraturen.

Vid CRC bedöms att ca 2 - 3% av patienterna med spridd sjukdom har isolerad PC som skulle kunna lämpa sig för CRS/HIPEC. Med ca 1 300 fall av spridd CRC i Sverige 2013 skulle det innebära 27 fall där metoden är aktuell. Nyinsjukandet i PMP anges i litteraturen till 2 - 4 fall/miljon invånare och år vilket för Sverige skulle innebära ca 27 - 39 nya fall/år. Bukmesotheliom är en ännu ovanligare tumörsjukdom med en incidens i USA på drygt 1 fall/miljon invånare och år vilket för Sverige skulle innebära 11 fall/år. Urachustumör och goblet cell carcinoid med enbart PC är också ovanligt. Här uppskattas att dessa tillsammans kan bidra med ca 20 fall/år i Sverige. Sammantaget skulle dessa skattningar innebära att knappt 100 nya patienter varje år blir aktualiserade för CRS/HIPEC. Detta kan jämföras med att 66 patienter anges under diagnosen "bukhinne cancer" i cancerregistret 2013.

Trots att metoden ger goda resultat kommer majoriteten av patienterna att recidivera och en andel av dessa blir aktuella för omoperation vid ett eller flera tillfällen. Baserat på klinisk erfarenhet bedöms att detta aktualiserar ytterligare ca 50 patienter/år för behandlingen. Sammantaget med de nya fallen innebär det att upp till ca 150 patienter per år blir aktuella för CRS/HIPEC i Sverige med de indikationer och rutiner för handläggning av patienterna som tillämpas idag. Jämmt fördelat mellan de fyra svenska centra som nu har metoden uppsatt skulle det innebära knappt 40 fall/år, d v s ca ett fall per arbetsvecka.

Detta skattade behov av upp till 150 behandlingar per år kan jämföras med det antal patienter som planerades för/genomgick CRS + HIPEC 2014 vid något av de fyra centra som har metoden uppsatt. Detta framgår av nedanstående tabell, där respektive centrum även uppskattar sitt eget behov/prognos för 2015:

| Center | Antal ingrepp -behov eller prognos 2015 | Antal ingrepp -påbörjade/ kompleta 2014 | Diagnoser 2014 |
|-------------|--|--|--|
| Karolinska | 50 | 50/37 | 54% CRC, 32% PMP, 4% mesotheliom, 8% appca, 2% tunntarmca |
| Akademiska | 50 | 50/38 | Diagnosfördelning för 2014 saknas. För 2013 utgjorde appendix/ PMP 55%, CRC 35% och övriga 10%. Det bedöms vara en relativt typisk fördelning |
| Sahlgrenska | 45 | 15/13 | 33% CRC, 27% PMP, 20% mesotheliom, 20% appendixcancer. Fördelningen sannolikt påverkad av låg totalvolym under uppstart och remittering till andra centra pga bristande finansiering/resurs. |
| Malmö | 40 | 32/31 | Ej detaljerat. |
| Summa | 195 | 147/119 | |

Således genomgick 119 patienter CRS/HIPEC i Sverige 2014. För 147 patienter påbörjades operationen och tog således respektive enhets resurser i anspråk för ett CRS/HIPEC-team lika många operationsdagar även om operationerna inte kunde slutföras.

Föreslagen nationellt nivåstrukturerad vårdinsats

Den "case-load" som uppskattas ovan kommer med stor sannolikhet att förändras under de närmaste åren. Skälen till detta är flera. Idag underanvänds troligen CRS/HIPEC vid etablerade diagnoser därför att behandlingsmöjligheten inte är tillräckligt känd och heller inte fullt tillgänglig. Med bättre diagnostik och ökad kännedom/tillgänglighet bör antalet patienter aktuella för behandlingen öka. Den ökande befolkningens mängden bidrar också något till detta. Vidare finns en generell trend mot ökade inslag av olika lokalbehandlingar även vid spridd cancersjukdom för att hålla denna under kontroll och åstadkomma längre överlevnad och bättre livskvalitet. CRS/HIPEC är en typ av sådan lokalbehandling som kan komma att kombineras med annan metastaskirurgi och olika ablativa behandlingar i syfte att åstadkomma tumörkontroll.

Å andra sidan bedöms den förmodade ökningen dämpas av att forskningsstudier förväntas identifiera nya behandlingsprediktiva faktorer som gör att vissa patienter som inte har nytta av eller inte tål behandlingen, t ex de med för avancerad sjukdom och påverkat allmäntillstånd, selekteras bort under utredningsgången och vid MDT. Balansen i ovanstående trender är svår att förutsäga men sakkunnsgrupperna bedömer att resultatet kan bli en ökning om 30% inom 3 år, vilket då skulle innebära ett behov av knappt 200 behandlingar per år i Sverige år 2018.

En mer dramatisk ökning av behoven inträffar om andra indikationer/cancerdiagnoser för vilka

CRS/HIPEC ännu inte är etablerad tillkommer inom ramen för rutinsjukvården. De diagnoser som kan bli aktuella är främst magsäcks- och äggstockscancer. Vid magsäckscancer med isolerad PC anses CRS/HIPEC redan idag vara etablerad behandling på vissa håll i världen men får ändå betraktas som fortfarande varande experimentell. Vid äggstockscancer är det etablerat att intraperitoneal cytostatikabehandling är effektivare än systemisk men har ännu inte blivit etablerad praxis, fr a beroende på att behandlingen är komplicerad att ge. En utvidgad indikation kan komma att utgöras av HIPEC adjuvant vid lokalt avancerad colorektal cancer (T4) som har förhöjd risk för spridning som PC efter konventionell behandling. En randomiserad klinisk studie för att belysa värdet av sådan adjuvantbehandling har startat.

Det är möjligt att CRS/HIPEC inom inte alltför lång tid etableras som rutinbehandling vid magsäcks- och ovarialcancer med isolerad PC samt som adjuvans vid T4 colorektal cancer. Totalantalet fall av magsäckscancer var 2013 951 och med en förekomst av isolerad carcinos som vid CRC hos de avancerade fallen (70%) innebär det 13 nya fall per år för CRS/HIPEC. Antal ovarialcancerfall var 674 varav 60% har en utbredning där kirurgen skulle kunna kompletteras med HIPEC vilket skulle ge ett stort tillskott av upp till 400 patienter per år aktuella för HIPEC. När det gäller CRS delen av en sådan behandling görs sådan till stor del redan idag vid kvinnoklinikerna varför det huvudsakligen är HIPEC delen som behöver adderas för att behandla ovarialcancer. Adjuvantbehandling med HIPEC vid T4 colorektal cancer skulle kunna omfatta upp till några hundra patienter per år.

Sammantaget är behovet av CRS/HIPEC mycket svårt att prognostisera då det är avhängigt resultat i kliniska studier och som kan utvidga indikationen samt utvecklingen av diagnostiken. Men på några års sikt bedöms det ligga på ca 200 patienter per år, men på längre sikt och i ett ytterlighetsscenario ända upp till ca 1 000/år. Fördelat då på befintliga fyra centra innebär det ca 50 patienter per center och år i det kortare perspektivet och, mer spekulativt, upp till 250 per center per år i ett längre och "maximalt" perspektiv. Dessa siffror kan sättas i perspektiv till att inlärningskurvan för att optimera behandlingsutfallet för CRS/HIPEC beskrivs plana ut efter ca ≥ 100 fall.

I dagsläget skulle utifrån ovanstående siffror 3 centra räcka för att täcka behovet. Att bara ha ett centrum kan inte rekommenderas på grund av den sårbarhet det innebär. I dagsläget finns det heller inte resurser på något av de nu aktiva sjukhusen för att expandera CRS/HIPEC verksamheten för att klara en volym klart över 50 fall per år. Sannolikt kommer volymen av ovanstående skäl att öka, oklart dock hur mycket. Givet sådant ökat behov, mycket begränsade expansionsmöjligheter vid enskilt svenskt centrum och beaktat redan etablerad kompetens och resursuppbyggnad vid de centra som idag har etablerat CRS/HIPEC så konkluderar utredningen att 4 centra är en optimal kompromiss mellan ideal excellens och vad som i praktiken går att uppnå i svensk sjukvård.

Best practice

Det finns inga nationella eller internationella vårdprogram eller riktlinjer avseende CRS/HIPEC-behandling. Det får ändå anses råda konsensus i världen om att det krävs kombinationsbehandling med CRS/HIPEC för att kunna uppnå bot vid tumörspridning i bukhålan.

Helt avgörande för prognosen är att kirurgen är radikal. Lämnas tumörhärdar som är 2,5 cm eller

större (definieras som CC2 operation) är prognosen inte bättre än vid systemisk cytostatikabehandling avseende CRC. Det är också klart bättre prognos om all synlig tumörvävnad avlägsnas än om små tumörhårdar (<2,5 mm) (definieras som CC1 operation) finns kvar. Avsikten skall således alltid vara att avlägsna all synlig tumörvävnad (definierat som CC0). Bedömer man preoperativt att det inte går att utföra CC0 eller möjligen CC1 operation ska patienten inte opereras med HIPEC-procedur. Undantaget är pseudomyxom där man kan acceptera CC1 och i vissa selekterade fall även CC2. Centra som utför CRS ska således ha en mycket hög andel CC0 operationer. Ingen definierad siffra finns men rimligen bör andelen vara >90% vid CRC.

Trots avsaknad av evidens eller konsensus om hur den intraperitoneala kemoterapien skall genomföras på ett optimalt sätt är publicerade resultat från såväl enskilda centra som nationella data förvånansvärt samstämmiga och kan därför användas för benchmarking. Man kan därför säga att, om man bedriver CRS/HIPEC som behandling mot peritoneal tumörspridning ska den peri-operativa mortaliteten ligga under 5% och 5-års överlevnaden för CRC ligga mellan 25 och 40%, lite beroende på hur man selekterar. Vid pseudomyxom bör 5-årsöverlevnaden ligga på över 80% och vid mesotheliom över 50%.

Internationellt görs CRS/HIPEC i vissa fall även på ventrikcancer. Resultaten här är dock avsevärt sämre, med 5-årsöverlevnad på runt 10% och det råder konsensus i Sverige om att inte behandla denna patientgrupp med HIPEC. Detsamma gäller för pancreascancer som har än sämre prognos. Avseende ovarialcancer är det inte etablerat med HIPEC-behandling, även om allt mer data pekar mot en överlevnadsvinst jämfört med traditionell behandling. I Sverige råder konsensus bland CRS/HIPEC centra om att behandlingen inte är standard vid ovarialcancer men att det kan vara aktuellt i selekterade fall.

CRS/HIPEC är en synnerligen krävande och komplikationstyngd behandling. Det är därför ur patientperspektiv väsentligt att känna trygghet i att behandlingen utförs på adekvat sätt med hög kvalitet och inte minst att indikationerna för behandlingen är strikta så att man undviker att patienter och anhöriga upplever osäkerhet och söker på flera ställen eller kanske söker sig till kostsamma konsultationer eller behandlingar utomlands. De fyra centra som för närvarande utför CRS/HIPEC-behandling i Sverige har samlats i ett nationellt nätverk som också utsetts till arbetsgrupp för CRS/HIPEC inom Svensk Förening för Kolorektalkirurgi. Inom denna grupp har man enats om indikationer och kontraindikationer för CRS/HIPEC-behandling i Sverige samt också former för gemensamma videolänkade ronder för bedömning av tveksamma fall. Vidare har besluts tagits om att inrätta ett kvalitetsregister för CRS/HIPEC-behandling i Sverige. Registret kommer att vara kopplat till samma styrgrupp som Svenska Kolorektalcancer Registret. Beslut har också tagits om vilka parametrar som ska registreras och implementeringsarbetet har startat. Här kommer resultaten för respektive centra och landet att redovisas på samma sätt som nu görs avseende CRC.

Redovisade nationella kvalitetsdata

PC vid CRCcancer registreras i kolorektalcancerregistret som del i metastatisk sjukdom vid preoperativ utredning och som en av flera typer av cancerrecidiv vid uppföljning av patienter som genomgått behandling för kolorektal cancer. I operationsregistreringen kan ”resektion av annat organ” anges men det finns ingen separat registrering för peritonektomi eller cytoreduktiv kirurgi. Peroperativ kemoterapi eller HIPEC kan inte anges vare sig vid registrering av primärbehandling

eller i onkologidelen av registret.

Den aktuella datainsamlingen i kolorektalcancerregistret tillåter inte separat analys av patienter med PC och inte heller av den kirurgiska och/eller onkologiska behandlingen av denna patientgrupp. Någon övergripande analys av de svenska behandlingsresultaten för patienter med peritoneal carcinos går därför inte att göra vare sig nationellt eller som jämförelse mellan behandlande enheter.

För PMP och mesotheliom finns ingen nationell registrering och för dessa patientgrupper saknas likaså nationella kvalitetsdata.

Upprättande av fungerande nationell kvalitetsregistrering för patienter som genomgår CRS/HIPEC är nödvändig för att möjliggöra framtida kvalitetsgranskning och verksamhetskontroll.

Arbetet med nationell registrering är påbörjat inom nätverksgruppen för de centra som opererar denna patientgrupp idag, v g se ovan (best practice).

Kompetenskrav inom olika delar av processen

Det är essentiellt att all synlig tumörvävnad avlägsnas kirurgiskt (se även kapitlet Best practice). Kirurgiskt tekniskt krävs erfarenhet av stor tumörkirurgi samt anatomisk kunskap och vana att operera i såväl bäckenet som i de övre regionerna - inte minst leverregionen. I och med den kraftiga systemiska inflammatoriska reaktionen och den uttalade immunoparalys som följer på detta ter sig det postoperativa förloppet inte som den kirurgiska standardpatienten. Därför krävs en ökad vakenhet och vana av att bedöma dessa patienter i den postoperativa perioden, vilket gäller såväl ansvarig kirurg som övrig vårdpersonal.

CRS/HIPEC medför inte bara ett stort kirurgiskt trauma utan också en lokal vävnadsskada av värmebehandlingen och cytostatikan i bukhålan samt generella systemiska biverkningar av cytostatikan. Detta utlöser en mycket kraftig systemisk inflammatorisk reaktion med kraftigt rubbad homeostas med stora vätskeförskjutningar och ökad blödningsbenägenhet kombinerat med ökad benägenhet att bilda blodproppar. Det är därför nödvändigt att ansvariga för såväl anestesi som IVA-vård har kunskaper och erfarenhet att hantera dessa problem.

Tillgång till expertis inom onkologi, infektion, hematologi och koagulation är nödvändig.

Sammanfattningsvis krävs specialkunskap och vana av denna patientkategori genom hela vårdförloppet, varför utvecklandet av fasta team av kirurger, operationspersonal, anestesi /IVA och vårdpersonal är önskvärt. Optimalt är att denna kompetens finns dagtid varje dag med tillgänglighet för kontakt även jourtid och att IVA-kompetensen finns dygnet runt de första 2-3 postoperativa dygna.

Kompetensutveckling och kompetensförsörjning

CRS/HIPEC är en ny behandlingsmetod under ständig utveckling. Det medför att det inte räcker att bara läsa vetenskapliga publikationer utan det krävs att också att delta i internationella kongresser för

att ta del av de senaste rönen och trenderna.

Eftersom erfarenheten är ganska kort och begränsad är det också av stort värde att ha ett utbyte med något annat större centra. Både med stödperson men också gärna med möjlighet till studiebesök eller allra bäst möjlighet att delta i verksamheten en tid. Det nationella nätverket bidrar till att sprida kunskap vidare men också till att modifiera internationella rön till svenska förhållanden och erfarenheter. Att verksamhet bedrivs på flera centra ökar kontaktytorna och bidrar till ett rikare erfarenhetsutbyte. Samtidigt blir kompetensen mer spridd och verksamheten därigenom mindre sårbar.

Det finns ingen på vetenskaplig grund identifierad optimal storlek eller minsta volym per centra för att hålla högsta kvalitet vid CRS/HIPEC-behandling. Däremot finns det ett par rapporter som talar för en learning curve på 100 – 150 fall innan man når dit men även någon som beskriver en klart mindre volym. Sannolikt kan man avsevärt minska inlärningsvolymen om verksamheten byggs upp med erfaren stödperson och från en verksamhet där man sen tidigare bedriver avancerad tumörkirurgi i buken samt i den tidiga fasen koncentrerar verksamheten till få händer men successivt ökar engagemanget.

Teknisk utrustning

Rent tekniskt krävs egentligen bara 2 saker utöver standardutrustning:

1. En HIPEC-pump som pumpar runt cytostatikan och bärarvätskan med högt flöde och kontrollerad temperatur. En handfull tillverkare finns. Kostnaden ligger mellan 300 – 500.000 kr. Till det kommer en engångskostnad för slangset vid varje behandling (kostnad ca 5.000 kr för Belmont, den mest använda pumpen).
2. Operationssalen behöver ha god ventilation med utsug som helst leder direkt utomhus. Utsug med filter kan också användas.

Nationell multidisciplinär terapikonferens

Vid en nationell telemedicinsk MDT ska svårbedömda fall diskuteras. Medverkande bör vara alla specialistcentra som erbjuder CRS/HIPEC. Deltagare bör vara kirurger och radiologer med möjlighet att demonstrera röntgenundersökningar. Om möjligt är det en fördel att utländsk expertis med stor erfarenhet finns att tillgå. Samtliga patienter bör tidigare varit diskuterade på regional MDT med onkolog, radiolog, kirurg, kontaktsjuksköterska, och ev patolog närvarande och specifik frågeställning bör vara förberedd. Patienterna ska uppfylla de kriterier avseende diagnos och sjukdomsutbredning som diskuteras ovan.

Klinisk forskning

Forskningen i Sverige kring CRS/HIPEC och peritonectomi har bedrivits sedan länge i Uppsala. Även på Karolinska och Sahlgrenska pågår aktiv forskning inom området. Övriga opererande centra har inte redovisat någon tidigare eller pågående forskning. Den forskning som bedrivs rör både diagnostik, behandling, utvärdering och omvårdnad. Med tanke på hur pass avancerad verksamheten är och att det behövs ytterligare ständig utvärdering och utveckling skall den operativa verksamheten vara kombinerad med klinisk forskning på alla opererande enheter.

I dagsläget skulle ytterligare nivåstrukturer inte medföra negativa konsekvenser för forskningsområdet, såvida inte de enheter som i dag aktivt bedriver forskning skulle avvecklas. Om däremot samtliga opererande enheter utvecklar och deltar i klinisk forskning skulle forskningsvolymen öka i landet.

Uppsala som har längst erfarenhet i landet av CRS/HIPEC har också en lång och omfattande forskningshistorik inom området och med fokus på PC från PMP, CRC och ventrikelcancer. Forskningsaktiviteten har varit bred och omfattat behandlingsresultat inklusive en randomiserad behandlingsstudie som är på väg att slutredovisas, biverkningar, livskvalitet, prognostiska och prediktiva faktorer inklusive laborietestning av tumörcellernas känslighet för cytostatika samt HIPEC ur ett arbetsmiljöperspektiv. Idag är forskningen i Uppsala fokuserad val av cytostatika för HIPEC på basen av laborietest av tumörceller från patienterna med projektering för en prospektiv randomiserad klinisk studie, betydelse av dosintensitet, livskvalitet/biverkningar och kostnadseffektivitet samt epidemiologi.

I Göteborg pågår en hälsoekonomisk studie inkluderande microcosting och cost-utility analys samt regional kohortanalys. Vidare pågår konsekutiv vävnadssampling och studier av peritoneal tumor take mekanismer med bl.a. in vitro modell för peritoneal invasion. Arbetsmiljön studeras avseende operatörsfysiologi och planer finns på partikelmätning.

Konsekvensbeskrivning för vårdgivare

CRS/HIPEC innebär tung, multidisciplinär och högspecialiserad tumörvård som kräver koncentration av resurser i alla avseenden och av nödvändighet endast kan ges vid ett fåtal enheter i landet. Indikationsställningen måste ske i samråd med inremitterande kliniker. Detta förutsätter en konsultationsfunktion med upparbetade remissvägar och konferensmöjligheter. Behandlande enheter måste ha resurser att stödja kunskapspridning och deltagande i aktuella fora och även kunna redovisa resultat fortlöpande.

Eftervården sker ofta på hemortssjukhus som kan behöva hjälp och samråd kring postoperativ vård, hanteringen av komplikationer etc. Patienterna följs med postoperativa kontrollprogram och eftersom majoriteten av patienterna på sikt återinsjuknar är konsultationsbehovet även fortsatt stort.

En koncentration till färre än de 4 föreslagna centra innebär som konsekvens att kvarvarande centra får bygga upp specialiserade enheter för CRS/HIPEC snarare än att som nu låta denna vård ingå som en del i den allmänna kolorektalkirurgiska verksamheten. Med en operationsvolym på minst två fall per vecka krävs fasta tider på operationssal och resurskrävande perioperativ vård med tillgång till

IVA-platser. En sådan omstrukturering innebär också att några svenska kirurger måste bli dedikerade peritonektomikirurger med liten tid över för annan verksamhet. Om en sådan koncentration är möjlig och praktiskt genomförbar ligger visserligen utanför utredningens uppdrag att bedöma men den samlade bedömningen är att en sådan specialisering inom rimlig tid inte är möjlig att genomföra i ett svenskt sjukvårdsperspektiv. Det talar för att Sverige bör ha fler centra för CRS/HIPEC jämfört med vissa andra länder som genomfört eller projekterar för en hårdare centralisering.

En hypotetisk minskning i Sverige till 2 centra innebär med nödvändighet att uppbyggd kirurgisk och teamkompetens, organisation och utrustning vid 2 centra till stor del går till spillo då dessa resurser bara väldigt begränsat kommer att kunna tas tillvara vid de kvarvarande centra som skulle behöva expandera.

Konsekvensbeskrivning för patienter/närstående

I de fall CRS/HIPEC behandling är aktuell, befinner sig patienten i en livsavgörande situation. Om valmöjlighet av behandlingsmetod och vårdgivare finns, är bedömning av bäst möjliga resultat helt styrande eftersom valet kan vara livsavgörande. Behandlingens kvalitet är således helt avgörande för hur man som patient bör se på frågan om centralisering.

Val av behandling & vårdenhet

Det är viktigt att patienten får en öppen och saklig rådgivning via huvudansvarig läkare av möjliga behandlingsalternativ/vårdenheter med målet att nå bästa möjliga resultat.

Hur ser kirurgteamets sammansättning ut, kompetens, erfarenhet och vana att jobba ihop? Skiljer resultat mellan vårdenheter? Hur blir hantering av eventuella komplikationer under/efter operation?

Geografisk närhet

Även om geografisk närhet är sekundärt, kan det väsentligt underlätta för patient och anhöriga. Och på så sätt underlätta den mentalt och fysiskt påfrestande situationen för patient och anhöriga. Före, under och efter sjukhusvistelsen.

Geografisk placering och spridning bör optimeras för att ge god täckning och underlätta t. ex. bilpendling.

Nivåstrukturering – ur ett patientperspektiv

Kvalitet genom hela vårdprocessen behöver upprätthållas och utvecklas. För låg vårdvolym är en kvalitetsrisk, eftersom det blir svårare att bygga erfarenhet och utveckla kompetens. Kunskap om HIPEC behöver byggas och underhållas genom hela vårdkedjan.

Om antal centra minskas, behöver kapacitet och kompetensförsörjning säkras, för att undvika risk för förlängda vårdköer och/eller försämrad kvalitet/tillgänglighet.

Relevant litteratur i bokstavsordning efter försteförfattarens efternamn

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**: 463–469.

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>

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.

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, 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.

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, Esquivel J, Pelz JO, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013; **107**(6):566-73.

Chua TC, Liauw W, Morris DL. Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome. *Int J Colorectal Dis* 2012; **27**: 381–389.

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* 2012; **30**: 2449–2456.

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, 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.

Delhorme JB, Triki E, Romain B, Meyer N, Rohr S, Brigand C. Routine second-look after surgical treatment of colonic peritoneal carcinomatosis. *J Visc Surg* 2015 Jan 30. [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, 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, 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, Honoré C, Ciuchendéa R, Billard V, Raynard B, Lo Dico R *et al.* Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2008; **95**: 1164–1171.

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.

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.

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.

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.

Goéré D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, Viana B, Honoré C, Dumont F, Elias D. Extent of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Attempt to Define a Threshold Above Which HIPEC Does Not Offer Survival Benefit: A Comparative Study. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan 29. [Epub ahead of print]

González-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**: 304–311.

Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R, Laurberg S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience. *Colorectal Dis*. 2013;**7**: 365-372

Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2013; **100**: 285–292.

Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; **15**: 49–58.

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.

Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann Surg* 2012; **255**: 348–356.

Kusamura S, Baratti D, Hutanu I, Rossi P, Deraco M. The importance of the learning curve and

surveillance of surgical performance in peritoneal surface malignancy programs. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; **21**: 559–576.

Kusamura S, Baratti D, Virzi S, Bonomi S, Iusco DR, Grassi A *et al.* Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. *J Surg Oncol* 2013; **107**: 312–319.

Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Elias D, Baratti D, Morris DL, Sardi A, Glehen O, Deraco M; Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2014; **101**: 1758-1765.

Levine EA, Stewart JHt, 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.

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.

Ludwigs K, Breimer ME, Brorson F, Carlsson G *et al.* Cytoreduktivv kirurgi med intraperitoneal cytostatika (HIPEC eller EPIC) vid kolorektalt adenocarcinom och peritoneal carcinos. HTA-rapport. <http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/Cytoreduktiv%20kirurgi%20med%20intraperitoneal%20cytostatika%20vid%20kolorektalt%20adenocarcinom%20och%20peritoneal%20carcinos.inkl%20bil%202013-04-08.pdf>

Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pålman 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.

McDonald JR, O'Dwyer ST, Rout S, Chakrabarty B, Sikand K, Fulford PE *et al.* Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg* 2012; **99**: 987–992.

Milovanov V, Sardi A, Ledakis P, Aydin N, Nieroda C, Sittig M, Nunez M, Gushchin V. Systemic chemotherapy (SC) before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin (PMCA). *Eur J Surg Oncol* 2015 Jan 17.. [Epub ahead of print]

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.

Passot G, Vaudoyer 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.

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.

Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Pseudomyxoma peritonei: new concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Anat Pathol* 1997; **2**: 197-226.

Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**: 1390-1408.

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

Shen P, Stewart JH, 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.

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.

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

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

Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006; **7**: 69-76.

Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Franssen B, Yang MJ, Sarpel U, Hiotis S, Labow D. Outcomes for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the elderly. *Surg Oncol* 2013; **3**:184-9.

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.

Villeneuve L, Isaac S, Glehen O, Capovilla M, Chevallier A, Croce S *et al.* The RENAPE network: towards a new healthcare organization for the treatment of rare tumors of the peritoneum. Description of the network and role of the pathologists. *Ann Pathol* 2014; **34**: 4–8.

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.

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.

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.

Wong JF, Tan GH, Wang W, Soo KC, Teo MC. Repeat Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Surface Malignancy and Peritoneal Carcinomatosis. *World J Surg* 2015 Feb 5. [Epub ahead of print]

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.

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

Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008; **98**: 253–257.

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**: 293–299.