

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名："潤德"保福腹腔溫熱灌注管路組及其配件「保福腹腔溫熱灌注導管」

學名：N/A

事由：依民國 107 年 8 月份「特殊材料專家諮詢會議記錄」結論，為研議「"潤德"保福腹腔溫熱灌注管路組」及其配件「保福腹腔溫熱灌注導管」納入健保給付之條件，本報告依據衛生福利部中央健康保險署函文執行療效評估及財務影響分析，以供健保署研議後續事宜。

完成時間：民國 107 年 10 月 30 日

評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

在主要醫療科技評估組織部分，分別於英國NICE查獲一篇介入治療指引（民國99年公佈）以及於加拿大CADTH查獲一篇快速回應報告（民國105年公佈）。根據NICE的指引，針對大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散接受CRS合併HIPEC治療，現有證據顯示可改善病人存活，但其他癌症的臨床證據則有限。CADTH快速回應報告則主要重點呈現文獻檢索結果，相關內容請參考本報告第(二)小節第1點。

2. 相對療效與安全性實證文獻

經電子資料庫文獻搜尋，針對腫瘤減量手術（cytoreductive surgery, CRS）合併腹腔內溫熱化學治療（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC）用於治療腹膜假黏液瘤、大腸直腸癌、腹膜間皮瘤、胃癌以及卵巢癌合併腹腔內腫瘤擴散的相對療效證據摘要如下：

- (1) 本報告於腹膜假黏液瘤未尋獲相對療效文獻。根據1項系統性文獻回顧結果，CRS合併IPEC相較於傳統需反覆執行的腫瘤減積手術似乎可以增進存活率（3年、5年和10年平均存活率分別為77.18%、76.63%和57.3，中位數存活率分別為77.85%、79.5%和55.9%）；但卻有明顯高比例的發病率（平均發病率和發病率中位數分別為35.75%和40%）。惟納入的試驗文獻主要為回溯性研究且缺乏與其他療法的直接比較，研究間也有相當異質性，因此解讀其研究結果時宜謹慎。
- (2) 本報告於大腸直腸癌共尋獲2項RCT及1項系統性文獻回顧暨統合分析。Verwaal等人(2003、2008)的RCT結果顯示，CRS合併HIPEC相較於使用全身性化療（fluorouracil和leucovorin）能夠增進存活期，8年長期追蹤的PFS中位數分別為12.6個月與7.7個月（P=0.02），疾病特定存活期（DSS）分別為22.2個月與12.6個月（P=0.028）。另一項PRODIGE 7試驗（源自研討會摘要）結果顯示，CRS合併HIPEC治療相較於僅以CRS治療並不會影響病人的整體存活期，兩組的OS中位數分別為41.7個月和41.2個月（HR: 1.00; 95% CI: 0.73至1.37, P=0.995）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Huang等人(2017)的統合分析結果顯示，CRS合併HIPEC的OS優於傳統治療（手術或手術合併全身性化學治療和/或EPIC）（HR 2.67，95% CI 2.21至3.23, I²=0%，P < 0.00001），且具有可接受的安全性。

- (3) 本報告於腹膜間皮瘤共尋獲1項系統性文獻回顧暨統合分析。Helm等人(2015)的統合分析結果指出，接受CRS合併HIPEC，1年、3年及5年整體存活率分別為84%、59%及42%，相較於歷史數據，CRS合併HIPEC用於治療MPM可改善病人存活。
 - (4) 本報告於胃癌共尋獲1項RCT及1項系統性文獻回顧暨統合分析。Yang等人(2011)的RCT結果顯示，CRS合併HIPEC相較於單獨接受CRS有顯著較長的疾病特定存活期（DSS），分別為11.0個月與6.5個月；此外，CRS合併HIPEC組有2名受試者發生嚴重傷口感染及敗血症，而CRS組並無受試者發生。Desiderio等人(2011)的統合分析結果顯示，CRS合併HIPEC相較於對照組（包含單獨CRS或全身性化學治療），於1年、2年以及3年存活率的RR，分別為0.67（95% CI 0.52至0.86）、0.87（95% CI 0.73至1.04）、以及0.99（95% CI 0.93至1.06）；CRS合併HIPEC可能較CRS單獨治療可增加存活時間，但亦可能會增加全身性併發症之風險。
 - (5) 本報告於卵巢癌共尋獲2項RCT及2項系統性文獻回顧及統合分析。Van Driel等人（2018）的RCT結果顯示，針對第三期上皮卵巢癌病人，CRS合併HIPEC相較於單獨接受CRS，可延長無復發存活期（14.2 vs 10.7個月）及整體存活期（45.7 vs 33.9個月），且不會導致更高的副作用發生率。Spiliotis(2015)的RCT結果也指出，CRS合併HIPEC及全身性化學治療相較於CRS合併全身性化學治療，有較長的整體存活期（26.7 vs 13.4個月，p<0.006）。Huo等人(2015)的統合分析結果，不論是原發或復發上皮卵巢癌，接受CRS合併HIPEC及化學治療，不論是1年、2年、3年、4年、5年及8年整體存活率皆顯著優於CRS合併化學治療，而死亡率及發病率則為相似。Hotouras等人(2015)的系統性文獻回顧也認為，CRS合併HIPEC似乎可提供復發卵巢癌病人具療效的治療結果。
3. 在財務影響部分，本報告預估民國108至112年約有500人至1,040人使用本品，以民國107年8月份特殊材料專家諮詢會議結論暫訂的價格計算下，預估本品納入給付後，未來五年年度特材費用為第一年約5,000萬點至第五年約1.04億點。因本品屬於新增關係，因此年度費用即為財務影響。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案為「和祥生技股份有限公司」建議將用於癌症溫熱化療之特材「潤德」保福腹腔溫熱灌注管路組」及其配件「保福腹腔溫熱灌注導管」納入健保給付案。

經 2017 年 4 月、10 月以及 2018 年 8 月特材專家諮詢會議討論後認為基於腹腔內溫熱化學治療（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC）合併腫瘤減量手術（cytoreductive surgery, CRS）對闌尾黏液癌、大腸直腸癌、腹膜間皮瘤、胃癌、卵巢癌之腹腔內腫瘤擴散（peritoneal carcinomatosis, PTC）具有效益，因此建議將本案特材納入健保給付。建議之給付規定詳見附錄一。

衛生福利部中央健康保險署於 2018 年 8 月 31 日委請財團法人醫藥品查驗中心進行醫療科技評估，提供其他國家健保給付情形、財務影響分析及療效評估等相關資料，以利研議後續事宜。惟本中心此次評估時間有限，故本案以補充報告格式重點呈現療效及經濟評估結果。

二、療效評估

（一）疾病治療現況

腹腔內腫瘤擴散係由腹部或腹部以外的惡性腫瘤轉移至腹膜腔^a[1]，通常被視為晚期的癌症且預後不佳。其中腹膜轉移約有 60% 來自卵巢癌（ovarian cancer），20% 來自胃癌（gastric cancer），以及 8%~17% 來自大腸直腸癌（colorectal cancer）。常規的治療包括手術及全身性化療，然而手術通常會殘存一些顯微鏡下才觀察得到的腫瘤細胞，而全身性化療則會受限於藥品穿透性不佳而造成療效不足，因此 CRS 合併 HIPEC 成為具有腹腔內腫瘤擴散的其中一個治療選項[2, 3]。

根據國際腹膜表面腫瘤學會（Peritoneal Surface Oncology Group International, PSOGI）於 2016 年第十屆雙年會的建議，CRS 合併 HIPEC 為腹膜假黏液瘤（pseudomyxoma peritonei）、瀰漫性惡性腹膜間皮瘤（peritoneal mesothelioma）以及大腸直腸癌腹膜轉移（peritoneal metastasis）的標準治療，但治療宜著重於病人的篩選。在 HIPEC 化療藥品的選擇方面，mitomycin C 和 oxaliplatin 皆為治療胃腸道腫瘤腹腔內腫瘤擴散之有效藥品[4, 5]。

以下分別以腹膜假黏液瘤、大腸直腸癌、腹膜間皮瘤、胃癌以及卵巢癌之腹腔內腫瘤擴散進行治療現況探討：

^a 本報告對「peritoneal carcinomatosis」所採翻譯為「腹腔內腫瘤擴散」，另外有些文獻會以腹膜(腔)轉移（peritoneal metastasis）表示。當指上皮細胞癌的轉移時，此二詞可視為同義。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. 腹膜假黏液瘤

腹膜假黏液瘤為一種罕見的臨床病況，其發生率約莫 0.0001% 至 0.0003% 間，由於闌尾黏液癌（mucinous appendix neoplasms, MAN）為造成腹膜假黏液瘤的最主要來源，因此一般被視為造成腹膜假黏液瘤的病因，但目前的定義和疾病分類仍存在爭議^b。MAN 的腫瘤主要由富含細胞質黏液（cytoplasmic mucin）的上皮細胞（epithelial cell）分泌黏液至闌尾腔所形成。當充滿黏液的闌尾破裂，腫瘤細胞穿壁侵犯（transmural invasion）至腹膜腔，在腹膜種植（peritoneal implant）並形成黏液樣腹水（mucinous ascites）時即為腹膜假黏液瘤。腹膜假黏液瘤的疾病進展緩慢且鮮少有遠處轉移發生，由於初期不易產生症狀，發現時通常已為疾病晚期[6-8]。

在疾病治療方面，目前並未搜尋到腹膜假黏液瘤和闌尾黏液癌的獨立臨床指引或共識可供參考。而根據 PSOGI 在 2016 年第十屆雙年會的共識，建議以 CRS 合併 HIPEC 作為腹膜假黏液瘤和闌尾癌（appendiceal neoplasms）腹膜轉移的治療[4]。

2. 大腸直腸癌

大腸直腸癌為世界第三常見的癌症，其中約有 25% 的病人會發生腹膜轉移，發生比例僅次於肝臟轉移。一般而言，發生腹膜轉移之大腸直腸癌的預後不佳[9]。

歐洲腫瘤學學會（European Society for Medical Oncology, ESMO）分別於 2012 年發表的「大腸與直腸癌治療共識指引」[10]、2014 年發表的「轉移性大腸直腸癌臨床診療及後續追蹤指引」[11]、2016 年發表的「轉移性大腸直腸癌治療共識指引」[12] 以及 2018 年發表的「泛亞洲適用的大腸直腸癌治療共識指引」[13]，皆有關於 HIPEC 用於治療大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散的相關建議，相關建議內容彙整於表一。

表一、ESMO 針對轉移性大腸直腸癌腹腔內腫瘤擴散治療建議[10-13]

指引年分	建議內容	證據/建議等級
2012[10]	CRS 合併 HIPEC 對於單純腹腔內腫瘤擴散且無腹水的病人是有效的。在第三期臨床試驗結果出來前，此療法尚屬實驗性質，且只能考慮用於篩選過的病人（PCI 分數 ^d 低且能達到腫瘤完全切除）。	Level III/Grade B
2014[11]	針對具腹腔內腫瘤擴散、PCI 分數低且肉眼可見的	Level IV/Grade B

^b 腹膜假黏液瘤（pseudomyxoma peritonei）主要源於闌尾的黏液腫瘤（mucinous neoplasm），故典型的定義會將腹膜假黏液瘤直接視為闌尾黏液癌所致，但也有少數情況可能源於卵巢、大腸、臍尿管（urachus）或胰臟的黏液腫瘤。本案此次建議之健保給付規定適應症則直接以「闌尾黏液癌」代表 pseudomyxoma peritonei，但為求報告撰寫之流暢，本報告會以「腹膜假黏液瘤」代表 pseudomyxoma peritonei 進行撰寫。

^c 參與此共識指引修訂的亞洲國家包括日本、中國、韓國、馬來西亞、新加坡和台灣。

^d 腹膜癌化指數（peritoneal cancer index, PCI）為評估腹膜轉移嚴重程度的量表，評估項目包括轉移範圍及腫瘤大小，滿分為 39 分，最少 1 分。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

指引年分	建議內容	證據/建議等級
	腫瘤能夠達到完全減量的病人，由具有經驗的專家團隊執行 CRS 與 HIPEC 可能提升無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 和存活率。	
2016[12]	對限於腹膜轉移的病人，可考慮在使用 HIPEC 非常有經驗的醫療中心執行完整的 CRS 合併 HIPEC。	Level III ^c /Grade B
2018[13]	對限於腹膜轉移的病人，可考慮在使用 HIPEC 具有經驗的醫療中心執行完整的 CRS 合併 HIPEC。	Level III/Grade C

證據等級

- Level III：前瞻性世代研究 (prospective cohort studies)。
- Level IV：回溯性世代研究或病例對照研究 (retrospective cohort studies or case-control studies)。

建議等級

- Grade B：一般建議 (generally recommended)，中至強度療效證據但臨床效益有限。
- Grade C：選擇性建議 (optional)，療效證據不足，或臨床效益不大於存在缺點的風險 (不良反應、藥品花費等)。

根據美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2018 年第 3 版「大腸癌臨床指引」中的討論，NCCN 小組近期認為，若僅侷限於腹膜轉移的病人可達到腫瘤切除邊緣無殘餘癌細胞 (R0 resection)，可考慮在具有經驗的醫療中心執行完整的 CRS 和/或 HIPEC[14]。

3. 腹膜間皮瘤

腹膜間皮瘤為一種不常見但嚴重且通常致命的原發性腹膜腫瘤 (primary peritoneal tumour)，一般侷限於腹腔，其發生率逐年增加[15, 16]；病人通常表現非特異性的腹部脹痛，使得診斷具挑戰性，大多數診斷是基於不明原因腹水，腹腔鏡切片檢測且特異的免疫組織化學染色結果 (間皮細胞標記呈陽性且其他惡性腫瘤標記呈陰性) [15, 17]。

傳統全身性化學治療用於腹膜間皮瘤治療結果通常不佳^f，而 CRS (治療可見病灶[visible disease]) 合併 HIPEC (治療剩餘不可見病灶[non-visible disease]) 的綜合治療 (multimodality treatment) 為新的標準治療方式，其有希望可達到存活指標 (survival outcomes) 及局部病情控制[15, 17]；針對腹膜間皮瘤，現階段已有許多化學治療製劑^g被用於 HIPEC，如 cisplatin、cisplatin 合併 doxorubicin、單獨使用 mitomycin-C 或合併 doxorubicin[16]。而達到腫瘤完全減量的可能性取決於腫瘤大小及分佈，腫瘤大小通常可於術前藉由腹膜癌化指數 (PCI)^h 進行評估，PCI 已被證實可作為其他腹膜

^c 根據 ESMO 2018 年的「泛亞洲適用的大腸直腸癌治療共識指引」所述，2016 年共識指引對此建議的證據等級為 level II (小型隨機對照試驗或可能存在偏差的大型隨機對照試驗或具有異質性的統合分析)。

^f 治療方案通常和肋膜間皮瘤 (pleural mesothelioma) 相同，常見為含鉑衍生物 (platinum-derivative) 合併 pemetrexed[15]。

^g 因為 HIPEC 治療流程 (protocols) 在不同機構具差異性，並沒有最佳化學治療方案的共識[18]。

^h 可透過腹膜癌化指數 (PCI) 的計算確定腹膜疾病負擔 (peritoneal disease burden) 的分期 [即 T stage]；PCI 評分分為 1-10 (即 T1)、11-20 (即 T2)、21-30 (即 T3) 和 31-39 (即 T4) [18]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

癌接受 CRS 及 HIPEC 治療結果的獨立預測因子[15]。

4. 胃癌

轉移性胃癌 (metastatic gastric cancer) 合併腹腔內腫瘤擴散在 TNM 預後分期上被認為是臨床 IVB 期 (M1)。NCCN 胃癌指引 2018 年第 2 版[19]、日本胃癌學會之胃癌治療指引第 4 版 (2014 年修訂) [20]、NICE 之胃食道癌評估及處置指引 (2018 年) [21] 等對於此類病人皆建議接受姑息性全身化學治療 (palliative systemic therapy)。ESMO 胃癌臨床診斷、治療及追蹤指引[22]則認為，數項在亞洲病人進行之小型 RCT 結果顯示，在已進行治癒性切除術之高風險病人給予輔助性 HIPEC，以及對胃癌合併晚期腹腔內腫瘤擴散病人進行 CRS 合併 HIPEC 有顯著效果，但此結果仍未於非亞洲族群中驗證。因此，除在臨床研究情形下，此方式仍無法建議在常規治療中進行。

5. 卵巢癌

卵巢癌為全球女性癌症死亡的主要原因之一；卵巢癌疾病分期大致可分為四期ⁱ，當擴散至腹膜癌時，通常已被診斷為晚期 (stages III 及 IV) [26]。

目前原發性卵巢癌 (primary ovarian cancer) 的治療方式為最大程度的腫瘤減量手術 (maximum cytoreductive surgery, CRS) 和全身性含鉑化學治療，而針對復發長期預後不佳的普遍治療方式為接受多種全身性化學治療及標靶治療[26]，但多數癌症復發最終會對於全身性含鉑化學治療產生抗藥性；救援性治療 (salvage therapy) 的選擇，包括替代性的全身化學治療及進一步的 CRS，但預後仍不佳[27]；而腹腔內化學治療 (intraperitoneal chemotherapy) 作為卵巢癌的輔助治療 (adjuvant therapy) 已顯示為具存活效益的治療方式[26]，若手術期間可在高溫條件下進行的腹腔內化學治療即稱為腹腔內溫熱化學治療 (HIPEC)^j[29]。

CRS 合併 HIPEC 可用於下列 5 個不同治療時間點[26, 30]：

(1) 新診斷之卵巢癌，CRS 合併 HIPEC 可作為前線 (一線) 治療 (upfront CRS and

ⁱ 根據 NCCN 卵巢癌分期為：「第 I 期：癌症侷限於單側或雙側卵巢，可分為 Ia (侷限單側卵巢)、Ib (侷限雙側卵巢) 及 Ic (癌症不僅侷限於單側或雙側卵巢，且癌細胞已表現於腹水)；第 II 期：癌症不僅侷限於單側或雙側卵巢，且已侵犯至骨盆腔內之器官，可為 IIa (侵犯至子宮、輸卵管或兩者) 及 IIb (侵犯至其他骨盆腔組織，包含膀胱、乙狀結腸、直腸或骨盆腔內的腹膜)；第 III 期：癌症已經擴散至骨盆腔外至腹部(腹膜)，可再細分為 IIIa (癌細胞擴散至骨盆腔外及腹部，需在顯微鏡下才觀察得到，且可能已擴散至腹部後淋巴結)、IIIb (腹部可見腫瘤，直徑<2 公分，且可能已擴散至腹部後淋巴結) 及 IIIc (腹部可見腫瘤，直徑>2 公分，可能已轉移至肝臟或脾臟表面)；第 IV 期：癌症已遠端轉移，如肺、腦、皮膚、肝臟或脾臟實質，可分為 IVa (肋膜積液可發現癌細胞) 及 IVb (癌細胞擴散至肝臟、脾臟、遠端淋巴結，或腹部以外的其他器官。)」 [23-25]

^j 熱具有直接的細胞毒性作用(cytotoxic)，且可增強某些抗有絲分裂製劑 (antimitotic agents，如 mitomycin C、cisplatin 及 oxaliplatin) 的作用，增加對腫瘤組織的穿透性[27, 28]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

HIPEC)；

- (2) 前導性化學治療 (neoadjuvant chemotherapy) 後，CRS 合併 HIPEC 可作為期間治療 (interval CRS and HIPEC)^k；
- (3) 對於接受完全 CRS 及完整療程之化學治療且具臨床治療反應的病人，CRS 合併 HIPEC 可作為鞏固治療 (consolidation CRS and HIPEC)；或對於接受不完全 CRS 及化學治療具部分治療反應或病情穩定的病人，CRS 合併 HIPEC 可作為二線治療 (secondary CRS and HIPEC)；
- (4) 對於接受一線 CRS 及化學治療且具完全治療反應後復發之卵巢癌病人，CRS 合併 HIPEC 可作為救援性治療 (salvage CRS and HIPEC)；及
- (5) 對於無法切除之卵巢癌且合併難治性腹水，HIPEC 可作為緩和治療 (不合併 CRS) (palliative HIPEC without CRS)。

而第一次以實證為基礎評估 CRS 合併 HIPEC 用於治療卵巢癌合併腹膜轉移的義大利共識會議^l指出，依據現有最高證據等級 (Level II)^m的結果指出，CRS 合併 HIPEC 可用於治療對含鉑化學治療反應良好後復發 (relapsed platinum-sensitive diseases) 需接受最佳減積治療 (optimally debulked) 的病人[31]。

(二) 主要醫療科技評估組織之醫療科技評估報告

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	截至 2018 年 10 月 08 日，無相關評估報告公告。 ※僅查獲 CADTH 於 2016 年 11 月 01 日公告之快速回應報告 (rapid response report)。
MSAC (澳洲)	截至 2018 年 10 月 08 日，MSAC 無相關評估報告公告。
NICE (英國)	NICE 於 2010 年 02 月 01 日公告 1 份介入治療指引 (Interventional procedures guidance; IPG331)。
其他實證資料	蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC)、蘇格蘭健康照護提升組織 (Healthcare Improvement Scotland) 和蘇格蘭國家健康服務系統 (National Health Service for Scotland, NHS Scotland) 截至 2018 年 10 月 23 日，無相關評估報告公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2018 年 8 月 31 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。

^k 即先給予化學治療，接著施行治療期中 CRS 合併 HIPEC，接著再給予化學治療。

^l 原文為 1st Evidence-based Italian consensus conference on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinosis from ovarian cancer[31].

^m Level II= Moderate recommendation, if supported by average levels of evidence [31].

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

1. CADTH/pCORD (加拿大) [32]

2018年10月08日於CADTH網頁鍵入”HIPEC或Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”，共尋獲2筆資料，其中1筆資料與本案無關ⁿ，另1筆資料為CADTH於2016年11月01日針對HIPEC治療腹腔內腫瘤擴散之「臨床療效(clinical effectiveness)」及「實證基礎治療指引」所發布的1分快速回應報告(rapid response) [32]；惟此份快速回應報告僅在「胃癌、大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散及闌尾腹膜癌(appendiceal peritoneal carcinomatosis)^o」部分尋獲重要證據資料，以下重點摘要該份報告內容。

(1) 臨床療效證據資料相關評議

針對HIPEC治療腹腔內腫瘤擴散之「臨床療效(clinical effectiveness)」及「實證基礎治療指引」，最終共納入2篇系統性文獻回顧(systematic reviews)、2篇隨機分派對照試驗(randomized controlled trials)、4篇非隨機分派研究(non-randomized studies)及1篇實證基礎治療指引(evidence-based guideline)進行評估。

納入的2篇系統性文獻回顧，其中1篇主要為評估HIPEC用於胃癌合併腹膜轉移，結果指出，當腹膜轉移病灶可完全或幾乎完全切除時，HIPEC可能為具療效的治療方式；另1篇主要為評估CRS及HIPEC用於治療大腸直腸癌合併肝轉移及腹膜轉移，結果指出，不論是肝轉移或腹膜轉移，CRS合併HIPEC相較於現代全身性化學治療(modern systemic chemotherapy)，可增加病人中位存活期。

納入的2篇隨機分派對照試驗及4篇非隨機分派研究結果如表二。

表二、臨床研究結果摘要[32]

第一作者/ 發表年分	病人特徵	介入治療 vs.比較品	結果及作者結論
隨機分派對照試驗			
Rudloff, 2014	胃腺癌合併腹腔內腫瘤擴散；n=17	胃切除(gastrectomy)、轉移病灶切除(metastasectomy)、合併HIPEC及全身性FOLFOXIRI化學治療(簡稱合併治療) vs. 單獨接受FOLFOXIRI化學治療	<ul style="list-style-type: none"> • <u>中位整體存活期(OS)</u> 合併治療：11.3個月 化學治療：4.3個月； • 合併治療組有2位病人可存活超過12個月。
Yang, 2011	胃癌合併腹腔內腫瘤擴散；	CRS合併HIPEC vs. 單獨接受CRS	<ul style="list-style-type: none"> • <u>中位存活期</u> CRS合併HIPEC：11.0個月

ⁿ Tools Assessing Patient-reported Outcome Measures in Cancer Patients: Accuracy and Guidelines.

^o 此處所指的闌尾腹膜癌為由闌尾引起的腹膜假黏液瘤。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

第一作者/ 發表年分	病人特徵	介入治療 vs. 比較品	結果及作者結論
	n=68		CRS：6.5 個月； • <u>中位追蹤期 32 個月死亡率</u> CRS 合併 HIPEC：85.3% CRS：97.1%； • 作者建議在可接受的發病下， CRS 合併 HIPEC 可改善病人的 存活。
非隨機分派研究			
Boemer, 2016	胃癌合併腹腔 內腫瘤擴散； n=38	胃切除合併 CRS 及 HIPEC vs. 緩和治療（palliative management；合併/不合併胃 切除）	• <u>中位存活期</u> CRS 合併 HIPEC：17.2 個月 緩和治療：11.0 個月； • <u>2 年存活率</u> CRS 合併 HIPEC：35.8% 緩和醫療：16.9%
Huang, 2014	大腸直腸癌合 併腹腔內腫瘤 擴散；n=62	CRS 合併 HIPEC vs. 單獨接受 CRS	• <u>達完全腫瘤減量（complete cytoreduction）的病人比例</u> CRS 合併 HIPEC：42.4% CRS：31.0%； • <u>中位整體存活率（OS）</u> CRS 合併 HIPEC：13.7% CRS：8.5%； • <u>術後 30 天 SAEs 發生率</u> CRS 合併 HIPEC：28.6% CRS：9.4%； • 作者結論為針對大腸直腸癌合 併腹腔內腫瘤擴散，接受 CRS 合併 HIPEC 可改善病人的整體 存活。
Marcotte, 2014	闌尾腹膜癌； n=78	CRS 合併 HIPEC vs. 沒有 CRS 或 HIPEC	• <u>5 年整體存活率：66.2%</u> HIPEC: 77% 沒有 HIPEC: 9%
Cashin, 2012	結腸癌（colon cancer）合併腹 腔內腫瘤擴 散；n=32	HIPEC vs. SPIC	• <u>中位整體存活期（OS）</u> HIPEC：36.5 個月 SPIC：23.9 個月； • <u>中位無病存活期</u> HIPEC：22.8 個月 SPIC：13.0 個月； • 兩組間的發病率並未達統計上 顯著差異。

縮寫 OS = overall survival；HIPEC= Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy；CRS= cytoreductive surgery；SAE= Serious Adverse Event；SPIC = normothermic sequential postoperative intraperitoneal chemotherapy。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

而 1 篇來自於美國結腸和直腸外科醫協會（American Society of Colon and Rectal Surgeons）的實證基礎治療指引建議”腹腔內腫瘤擴散的治療應由多學科團隊（multidisciplinary）且應依據病人病情的獨特性（individualized）評估，此外還可能包括腫瘤減量手術；而腹腔內化學治療的定位仍無法明確被定義”。

2. MSAC（澳洲）[33]

2018 年 10 月 08 日於澳洲醫療服務諮詢委員會（Medical Services Advisory Committee, MSAC）網頁鍵入”HIPEC 或 Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”，未尋獲與本案醫療器材相關之評估報告。

3. NICE（英國）[34]

2018 年 10 月 08 日於 NICE 網頁鍵入”HIPEC 或 Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”，尋獲 1 筆資料與本案相關；NICE 於 2010 年 02 月 01 日公告 1 份針對 CRS 合併 HIPEC 用於治療腹腔內腫瘤擴散之介入治療指引（interventional procedures guidance；IPG331）。

(1) 指引

- A. 針對大腸直腸癌轉移合併腹腔內腫瘤擴散接受 CRS 合併 HIPEC，現有證據顯示可改善病人存活，但對於其他類別的癌症，證據仍有限。安全性證據顯示每位病人發生死亡（mortality）及發病（morbidity）相關的重大風險需與臨床療效達到平衡；因此，CRS 合併 HIPEC 的治療應僅限用於臨床管治（clinical governance）^P、病人知情同意（consent）、稽核（audit）或研究相關的特殊情況下。
- B. 此外 NICE 亦提及希望執行 CRS 合併 HIPEC 治療腹腔內腫瘤擴散的臨床醫師應遵守下列事項：
 - a. 進行 HIPEC 前需先知會基金（Trusts）之臨床管治（clinical governance）主管；
 - b. 確認病人及相關照護者了解治療流程潛在的發病、死亡及延長復原期相關安全性及療效的不確定性，並提供相關書面資訊；
 - c. 接受 CRS 合併 HIPEC 治療腹腔內腫瘤擴散的病人，應接受臨床治療結果的稽核及審查。
- C. 應由具備 CRS 合併 HIPEC 治療經驗的腫瘤科醫師及外科醫師所組成的多學科團隊（multidisciplinary team），來選擇適合接受 CRS 合併 HIPEC 治療腹腔內腫瘤

^P Clinical governance is the system through which NHS organisations are accountable for continuously improving the quality of their services and safeguarding high standards of care by creating an environment in which clinical excellence will flourish. Clinical governance encompasses quality assurance, quality improvement and risk and incident management.[35]

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

擴散的病人。

- D. NICE 認為應進行隨機分派對照試驗以釐清選擇病人的條件及適合接受 CRS 合併 HIPEC 治療的癌症類別；此外，化學治療方案應明確定義；治療指標評估應包括病人存活及生活品質。

(2) 臨床療效證據資料相關評議

1 篇納入 16 項研究、4,500 位大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散病人的系統性文獻回顧結果指出，5 年中位整體存活率為 19%。

1 篇非隨機分派比較性研究共納入 506 位大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散的病人，比較 CRS 合併 HIPEC(共 271 位病人)、CRS 合併術後早期腹腔內化學治療(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)(共 123 位病人)和 CRS 合併 HIPEC 加上 EPIC(共 112 位病人)，結果指出 3 組的中位存活期並未達統計上顯著差異(3 組中位存活期分別為 19.2 個月、19.2 個月及 21.6 個月； $p=0.61$)。

1 篇病例系列研究(case series)共納入 96 位不同原位癌合併腹腔內腫瘤擴散的病人，結果指出，接受 CRS 合併 HIPEC 治療可顯著改善病人的生活品質(藉由 SF-36 問卷評估)，在追蹤 6 個月，生活品質平均分數可自 69.5 分提高至 80 分。

專家顧問則是將病人存活、生活品質、症狀緩解、復發率、重返工作及娛樂活動作為關鍵之療效評估指標。

(3) 安全性評估相關評議

1 篇統合分析共納入 4 項比較性研究，包含 4,500 位病人 3 年存活的系統性文獻回顧，結果指出，3 年存活的 hazard ratio 為 0.55 (95%CI 為 0.4 至 0.75)，意指接受 CRS 合併 HIPEC 或 EPIC 可能具有更佳的存活效益。

此外，在納入 4,500 位病人(27 項研究)的系統性文獻回顧指出，死亡率介於 0 至 12% (並未指出追蹤期為多長)；而 1 項納入 506 位病人的非隨機分派比較性研究之術後死亡率結果為 4% (20/506)，死亡原因包含敗血性休克(9 位病人)、呼吸系統併發症(5 位病人)、肺栓塞(pulmonary embolus, 1 位病人)、中風(1 位病人)、腹膜炎(1 位病人)、急性腎衰竭(1 位病人)、再生不全(aplasia [並未特別描述部位], 1 位病人)及不明原因死亡(1 位病人)；而在 1 項納入 150 病人(CRS 合併 HIPEC 及全身性化學治療組)的隨機分派對照試驗之安全性評估結果指出，3 位病人因腹部敗血症死亡(包含 2 位病人發生於術後 40 天內，1 位病人發生於術後 3 個月後)，及 1 位病人於術後 3 個月後發生肺栓塞而死亡。

心肌壞死及心肌梗塞的不良事件分別發生於 2 項病例系列研究(分別納入 207 位及 122 位病人；納入不同的原位癌且不良事件發生時間並未被指出)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在 1 項納入 59 位病人及 1 項納入 140 位病人的病例系列研究（納入不同的原位癌），急性腎衰竭的不良事件發生率分別為 3%（2/59，成功接受藥物治療）及 1%（1/140，需接受重症照護的透析治療）；此外，1 項納入 122 位病人的病例系列研究指出，有 1 位病人發生溶血性尿毒綜合症（hemolytic-uremic syndrome）。

專家顧問則是列出了可能發生的不良事件，如腸阻塞(bowel obstruction)、出血、腹痛、進食困難及血管、輸尿管和膽管損傷、肝功能不全及肝衰竭，神經病變及過敏反應。

4. 蘇格蘭[36-38]

2018 年 10 月 23 日於蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）[36]、蘇格蘭健康照護提升組織（Healthcare Improvement Scotland）[37]和蘇格蘭國家健康服務系統（National Health Service for Scotland, NHS Scotland）[38]網頁鍵入”HIPEC 或 Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”，未尋獲與本案醫療器材相關之評估報告。

(三) 電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

除蒐集各國相關的醫療科技評估報告，本報告搜尋 Cochrane Library / PubMed / Embase 電子資料庫中有關腫瘤減量手術合併腹腔內溫熱化學治療的系統性文獻回顧（systematic review, SR）、統合分析（meta-analysis, MA）、網絡統合分析（network meta-analysis）或隨機對照試驗（randomized-controlled trial, RCT），以了解本案特材的相對療效與相對安全性。

本報告分別依照腹膜假黏液瘤、大腸直腸癌、腹膜間皮瘤、胃癌和卵巢癌，以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請特殊材料給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、療效測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

(1) 腹膜假黏液瘤

Population	納入條件： 源於闌尾黏液癌的腹膜假黏液瘤 排除條件： 源於其他器官的腹膜假黏液瘤
Intervention	腫瘤減量手術合併 HIPEC
Comparator	不設限

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 10 月 18 日，以「腹膜假黏液瘤」、「腹腔內溫熱化學治療」和「腫瘤減量手術」等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 大腸直腸癌

Population	納入條件：大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散 排除條件：合併其他部位轉移的大腸直腸癌、腹膜轉移高風險之大腸直腸癌病人
Intervention	腫瘤減量手術合併 HIPEC
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 10 月 18 日，以「大腸直腸癌」、「腹腔內溫熱化學治療」和「腫瘤減量手術」等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(3) 腹膜間皮瘤

Population	納入條件：腹膜間皮瘤合併腹腔內腫瘤擴散
Intervention	腫瘤減量手術合併 HIPEC
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

PubMed/Embase/Cochrane library 等文獻資料庫搜尋策略請見附錄二。

(4) 胃癌

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Population	納入條件：胃癌合併腹腔內腫瘤擴散
Intervention	腫瘤減量手術合併 HIPEC
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 10 月 15 日以「gastric」、「hyperthermic intraperitoneal chemotherapy」、「heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy」及其同義字為關鍵字搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(5) 卵巢癌

Population	納入條件：卵巢癌合併腹腔內腫瘤擴散
Intervention	腫瘤減量手術合併 HIPEC
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

PubMed/Embase/ Cochrane library 等文獻資料庫搜尋策略請見附錄二。

2. 搜尋結果

(1) 腹膜假黏液瘤

2018 年 10 月 18 日以相關關鍵字進行檢索，於 Cochrane Library 搜尋到 12 筆資料；PubMed 搜尋到 10 筆資料；Embase 搜尋到 16 筆資料，其中包含 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析及 1 篇系統性文獻回顧，未搜尋到隨機對照試驗^q。經過文獻標題摘要與內文閱讀，最後納入 1 篇發表年份較新的系統性文獻回顧暨統合分析文獻進行探討。

A. McBride et al., 2013[39]

^q 因腹膜假黏液瘤為罕見的病症，故主要的臨床實證資料多為回溯性研究（retrospective study）。基於此類研究的臨床實證等級較低且不同研究存在高度異質性難以相互比較，因此本報告不在此贅述。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此篇研究為一篇系統性文獻回顧暨統合分析，蒐集截至 2011 年 9 月 30 日的 15 篇研究文獻，目的為評估以 CRS 合併腹腔內化學治療（intraperitoneal chemotherapy, IPEC）治療源於闌尾癌之腹膜假黏液瘤是否增加存活率（survival）^r。

根據此篇的研究結果，CRS 合併 IPEC 的平均死亡率（mortality）和死亡率中位數分別為 3.75% 和 2.45%；平均發病率（morbidity）和發病率中位數分別為 35.75% 和 40%。在存活率方面，3 年、5 年和 10 年平均存活率分別為 77.18%、76.63% 和 57.3%；中位數存活率分別為 77.85%、79.5% 和 55.9%。

觀察預期死亡率（observed to expected mortality, OE）為此篇研究的分析指標，當一篇研究的 OE 值小於 1 時，代表所觀察到之死亡率或發病率少於平均，即代表其療效結果優於平均，反之亦然。在可進行 5 年死亡率分析的 10 篇文獻中，共有 2 篇 OE 小於 1 且具統計顯著差異；而在可進行發病率分析的 11 篇文獻中，共有 4 篇 OE 小於 1 且具統計顯著差異。

根據作者結論，腹膜假黏液瘤病人合併使用 CRS 和 IPEC，相較於傳統需反覆執行的腫瘤減積手術（serial debulking surgery）似乎可以增進存活率^s，但卻有明顯高比例的發病率。基於部分病人仍可能較適合傳統的腫瘤減積手術，因此在治療選擇上仍宜依照個案進行評估。

囿於納入的研究文獻主要為回溯性研究且乏與其他療法的直接比較，不同文獻間的腹腔內腫瘤擴散嚴重程度、腹膜腔腫瘤的切除程度、腫瘤切除的重複次數以及 HIPEC 的化療配方和輸注時間皆不相同，而部分試驗的處置還會合併術後早期腹腔內化學治療（EPIC），因此解讀其研究結果時宜謹慎。

(2) 大腸直腸癌

2018 年 10 月 18 日以相關關鍵字進行檢索，於 Cochrane Library 搜尋到 48 筆資料；PubMed 搜尋到 52 筆資料；Embase 搜尋到 65 筆資料，經逐筆文獻標題摘要與內文閱讀，排除與所設定之 PICOS 不符、重複之文獻、年份較舊的 SR 或 MA 以及試驗提前終止之 RCT 試驗，共納入 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析、1 項 RCT（2 篇文獻）和 1 篇 RCT 研討會摘要。以下重點摘錄其研究內容進行探討。

隨機對照試驗

A. Verwaal et al., 2003[40]

^r IPEC 包括有加熱（HIPEC）和沒常溫的化療，報告所納之 15 篇文獻中有一篇使用之 IPEC 為未加熱，其餘的文獻皆有使用 HIPEC，但經逐篇閱讀各研究發現，另有一篇原文未說明 IPEC 是否有加熱（但作者將其歸類為 HIPEC）。

^s 作者根據回溯性研究引述的腫瘤減量手術 5 年存活率為 55%~77%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此篇隨機對照試驗之試驗目的為評估源於大腸直腸癌之腹腔內腫瘤擴散病人^t，以積極的 CRS 合併 HIPEC 進行治療，其療效是否優於標準治療。試驗一共納入 105 名受試者並以 1:1 的比例隨機分派至標準治療組（以下簡稱對照組）和 CRS 合併 HIPEC 組（以下簡稱試驗組）。其中對照組以 fluorouracil（FU）和 leucovorin 作為全身性化學治療製劑，若病人有腸阻塞（intestinal obstruction），則會合併緩和手術（palliative surgery）；試驗組在執行完 CRS 後，以 mitomycin C（MMC）作為 HIPEC 的化療製劑進行治療，之後會接續使用輔助化學治療（adjuvant chemotherapy），其中輔助化療所用之製劑與對照組相同。

經過追蹤中位數 21.6 個月，試驗組和對照組分別還有 20 名和 30 名病人存活，顯示 CRS 合併 HIPEC 相較於標準治療能夠顯著降低死亡風險（HR: 0.55; 95% CI: 0.32 至 0.95, P=0.032）。試驗組和對照組的存活期中位數分別為 22.4 個月和 12.6 個月。

在進行腫瘤減量手術時，會將腹部劃分 7 個區域並記錄肉眼可見之腫瘤於腹腔的分布狀態^u，當病人腫瘤分布於腹腔 6 至 7 個區域時，即使施行 HIPEC，其存活率仍相當差（存活期中位數 5.4 個月），若腫瘤分布區域小於 5 個時則存活中位數可超過 29 個月。另外，腫瘤減量手術的成功與否亦是影響施行 HIPEC 預後的重要因素，當腫瘤切除邊緣無殘餘癌細胞（R-1）時，18 名病人中僅有一人死亡；當最大殘餘腫瘤小於 2.5 mm 時（R-2a），21 名病人有 14 人死亡；當最大殘餘腫瘤大於 2.5 mm 時（R-2b），10 名病人有 7 人死亡^v。

在 CRS 合併 HIPEC 的毒性與併發症方面，較有可能由化療製劑 MMC 引起的毒性為骨髓抑制，其中 14% 屬三級併發症，5% 屬四級併發症。

整體而言，CRS 合併 HIPEC 用於大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散之病人，相較於使用全身性化療的病人，能夠增進存活期，但如果病人腫瘤於腹腔擴散至少 6 個部位時，使用 HIPEC 的預後則仍然不佳。除此之外，由於病人同時接受 CRS 以及 HIPEC 治療，因此合併使用 HIPEC 相較於僅執行 CRS 之病人是否有增加臨床效益則尚待進一步釐清。

B. Verwall et al., 2008[41]

本篇研究為 Verwall 等人於 2003 年發表之 RCT 試驗[40]的長期追蹤，追蹤中位數達 94 個月（範圍：72 個月~115 個月）。在追蹤期間，以全身性化療治療的對照組中有 1 名受試者因復發而轉換治療（cross-over）至試驗組，並以 CRS 合併 HIPEC

^t 招募的受試者包含原發性（primary）或復發（recurrence）的病人，比例分別為 55.2% 和 44.8%，其中原發腫瘤為闌尾佔 17.1%；大腸佔 71.4%；直腸佔 11.4%。

^u 7 個區域分別為骨盆和乙狀結腸、右下腹部、小腸和腸繫膜、網膜和橫結腸、肝臟下空間（subhepatic space）和胃部、右側膈下間隙（subphrenic space）、左側膈下間隙。

^v R-2a 組和 R-2b 組病人達死亡的中位數時間分別為 20 個月和 5 個月。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

進行治療，該名受試者的數據蒐集則設限（censor）於轉換至試驗組的時間點。

在截至 2007 年止的追蹤分析中，試驗組和對照組分別有 4 名和 5 名病人仍存活，兩組病人的無惡化存活期（progression-free survival, PFS）中位數分別為 12.6 個月與 7.7 個月（ $P=0.02$ ）；疾病特定存活期（disease-specific survival, DSS）^w分別為 22.2 個月與 12.6 個月（ $P=0.028$ ）。另外，當腫瘤切除邊緣無殘餘癌細胞（R-1）時，5 年存活率為 45%。

總結而言，根據此篇長期追蹤試驗結果，CRS 合併 HIPEC 相較於全身性化學治療，能夠顯著增加大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散病人的存活期。

C. Quenet et al., 2016（PRODIGE 7 試驗）（源自研討會摘要）[42-45]

本篇研究最早發表於第 36 屆歐洲腫瘤外科學會（European Society of Surgical Oncology, ESO）研討會的摘要，為一項多中心 RCT 試驗，目的為評估在執行 CRS 後合併 HIPEC 治療是否對大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散病人^x的存活有所影響。試驗共招募 265 名受試者，以 1:1 的比例隨機分派至 CRS 合併 HIPEC 組（以下簡稱試驗組）^y與 CRS 組（以下簡稱對照組），兩組皆會在術後接受輔助性全身性化學治療^z，而試驗組至少會在使用 HIPEC 前 1 個月停止全身性化學治療[42, 43]。

根據美國臨床腫瘤學會（American Society of Clinical Oncology, ASCO）於 2018 年度會議（annual meeting）刊登關於此試驗的最新研究摘要^{aa}[44, 45]，經過追蹤中位數 64 個月，試驗組與對照組間的存活結果並無統計顯著差異，兩組的 OS 中位數分別為 41.7 個月和 41.2 個月（HR: 1.00; 95% CI: 0.73 至 1.37, $P=0.995$ ）；無復發存活期（relapse-free survival, RFS）分別為 13.1 個月和 11.1 個月（HR: 0.91; 95% CI: 0.69 至 1.19, $P=0.486$ ）。

在安全性方面，試驗組與對照組在 30 天與 60 天的死亡率分別為 1.5% 和 2.6%，並無明顯差異，但在長期併發症的發生率方面，合併使用 HIPEC 治療的組別則高於對照組，兩組發生 3 到 5 級併發症的比例分別為 24.1% 和 13.6%（ $P=0.03$ ）。完整的臨床療效與安全性結果請參考表三。

表三、PRODIGE 7 試驗臨床數據[45]

臨床指標（endpoint）	CRS+HIPEC（n=113）	CRS（n=132）	P 值
整體存活期（OS）			

^w 從隨機分派至因任何原因死於大腸直腸癌的時間。

^x 納入受試者的 PCI 分數 ≤ 25 。

^y HIPEC 所使用之化療製劑為 oxaliplatin。

^z 全身性化療製劑為 leucovorin 與 fluorouracil，療程至少 6 個月。

^{aa} 經 Embase 與 Cochrane 資料庫檢索，僅搜尋到 2016 年於 ESO 發表的療效結果摘要，其療效追蹤時間僅有 30 天，因此本報告將參考 ASCO 2018 年度會議的摘要更新其最新的臨床試驗結果。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

臨床指標 (endpoint)	CRS+HIPEC (n=113)	CRS (n=132)	P 值
OS 中位數	41.7 個月	41.2 個月	0.995
1 年整體存活率	86.9%	88.3%	
5 年整體存活率	39.4%	36.7%	
無復發存活期 (RFS)			
RFS 中位數	13.1 個月	11.1 個月	0.486
1 年無復發存活率	59.0%	46.1%	
5 年無復發存活率	14.8%	13.1%	
60 天發病率 (morbidity)			
3 到 5 級併發症	24.1%	13.6%	0.030
腹內 (intra-abdominal) 併發症	6.0%	3.0%	0.377
腹外 (extra-abdominal) 併發症	20.3%	12.1%	0.071
平均住院時間	18.0 天	13.0 天	< 0.001

根據此試驗最新的臨床數據，大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散病人以腫瘤減量手術進行治療，可以增進病人的存活結果，然合併使用腹腔內溫熱化學治療並不會影響病人的整體存活期。由於此項 RCT 試驗目前的臨床實證僅有研討會摘要，尚未有完成之試驗結果及發表於臨床期刊的文獻，因此評讀此療效結果時宜謹慎。

系統性文獻回顧暨統合分析

D. Huang et al. (2017) [46]

此研究為一篇系統性文獻回顧暨統合分析，目的為評估大腸直腸癌腹腔內腫瘤擴散病人施行 CRS 合併 HIPEC 比較傳統治療（手術或手術合併全身性化學治療和/或 EPIC）的相對療效。作者截至 2016 年 7 月 31 日止共納入 1 篇 RCT^{bb}（87 名受試者）和 14 篇非隨機分派的對照研究（3,092 名受試者）進行統合分析，其中受試者達到腫瘤完全減量（complete cytoreduction）^{cc}的中位數百分比為 72%（32.4%~100%）。

根據研究結果，大腸直腸癌腹腔內腫瘤擴散病人以 CRS 合併 HIPEC 治療，整體存活期(overall survival, OS)優於傳統治療且具統計顯著差異，其風險比(hazard ratio, HR)為 2.67(95% CI 2.21 至 3.23, $I^2=0\%$, $P < 0.00001$)，而不同試驗間依樣本數大小、文獻發表時間、研究地區進行分層統合分析(stratified meta-analysis)，不同次族群間並無統計顯著差異。另外，作者將不同試驗所使用 HIPEC 的化療製劑分別以 mitomycin C 為主的處方(MMC-based)、以 oxaliplatin 為主的處方(L-OHP-based)以及其他化療組合進行次族群分析，不同化療組合間的 OS 和無疾病存活期

^{bb} 此篇 RCT 為 Verwall et al., 2008[41]，內容請參考同一小節的隨機對照試驗。

^{cc} 腫瘤完全減量的的定義為 CC0-1，CC0 為無肉眼可辨的殘餘腫瘤，CC1 為最大殘餘腫瘤 < 2.5 mm。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(disease-free survival, DFS) 並無統計顯著差異，顯示化療製劑的選擇並不會影響 OS 和 DFS 的療效結果。

在安全性方面，以 CRS 合併 HIPEC 治療的平均死亡率和發病率分別為 4.3% (\pm 3.7%) 和 19.8% (\pm 9.2%)；傳統治療組的平均死亡率和發病率則分別為 6.2% (\pm 4.2%) 和 20.5% (\pm 12.3%)。不論在死亡率 ($P=0.423$) 或發病率 ($P=0.815$)，兩組間皆無統計顯著差異。

整體而言，此篇統合分析的結果顯示，若大腸直腸癌腹腔內腫瘤擴散的病人經過篩選，則使用 CRS 合併 HIPEC 可以增進存活效益，且安全性是可接受的。

(3) 腹膜間皮瘤

2018 年 10 月 8 日以相關關鍵字進行檢索，於 Cochrane Library 搜尋到 9 筆資料；PubMed 搜尋到 184 筆資料；Embase 搜尋到 449 筆資料，經逐筆文獻標題摘要與內文閱讀，限制在 2013 至 2018 年發表之相關文獻，排除與所設定之 PICOS 不符、重複之文獻，針對「腹腔內溫熱化學治療用於治療腹膜間皮瘤」的相對療效評估文獻，本報告共納入 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析[47]；摘要說明如後。

A. Helm et al. (2015) [47]

2015 年由 Joseph H. Helm 等人發表於 *Annals of Surgical Oncology* 的系統性文獻回顧暨統合分析，主要目的為藉由系統性文獻回顧評估 CRS 合併 HIPEC 用於治療惡性腹膜間皮瘤 (malignant peritoneal mesothelioma, MPM) 之整體療效；最終共納入 20 篇文獻進行評估^{dd}，主要評估指標為整體存活率。

透過合併分析 (pooled estimates) 結果指出，接受 CRS 合併 HIPEC，1 年、3 年及 5 年整體存活率分別為 84%、59% 及 42%，整體存活率及死亡率之結果比較如表四。

作者小結，排除了研究的異質性，相較於歷史數據，CRS 合併 HIPEC 用於治療 MPM 可改善病人存活；儘管 CRS 合併 HIPEC 用於治療 MPM 最佳執行的證據及知識存在許多分歧，但現有證據仍支持對於接受 CRS 合併 HIPEC 的病人需持續性進行管理；而在具有相關經驗的單位，CRS 合併 HIPEC 為安全且具療效的治療模式。

表四、存活率及死亡率之結果比較

參數	研究文獻數目	死亡率	1 年存活率 (%)	5 年存活率 (%)
----	--------	-----	------------	------------

^{dd} 納入評估的 20 篇文獻包含 15 篇回溯性研究 (retrospective studies)、4 篇臨床試驗 (clinical trials) 及 1 篇前瞻性世代研究 (prospective cohort study)。

^{ee} 共納入了 1,047 位接受 CRS 合併 HIPEC±EPIC 的病人；納入評估的多數病人 ($n = 625$) 主要來自於三項大型回溯性研究 ($n = 405$ 、116 及 104)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參數	研究文獻數目	死亡率	1 年存活率 (%)	5 年存活率 (%)
完整的病人族群	20	0.17	84	42
是否接受 EPIC				
接受 EPIC	7	0.16	85	45
未接受 EPIC	13	0.19	83	39
PCI 評分中位數				
<19	4	0.16	85	45
>19	16	0.17	84	42
完成減量手術的病人中位數				
<50 %	6	0.18	84	41
≥50 %	14	0.16	85	45

縮寫 EPIC=early postoperative intraperitoneal chemotherapy；PCI=peritoneal carcinomatosis index。

(4) 胃癌

於 PubMed 搜尋後獲得 70 筆紀錄；於 Embase 上獲得 25 筆紀錄；於 Cochrane 上則獲得 82 筆紀錄。經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合本次設定 PICOS 及重複者後，初步納入 4 項 RCTs，以及 1 項系統性文獻回顧。

隨機對照試驗

經全文閱讀後，發現 4 項 RCTs 中，GYMSSA 試驗因收案速度過慢而提早結束 [48]，未達統計上所需之樣本數；李雁等人 (2012) 研究 [49] 為 Yang et al. (2011) 試驗 [50] 之延伸研究結果；魏国等人 (2005) 之試驗 [50] 文獻中統計方法說明不足。最終僅納入 Yang et al. (2011) [50] 之試驗結果。以下摘要其試驗設計及結果。

A. Yang et al. (2011)

此試驗為一項第三期、隨機對照試驗。受試者主要納入條件為 20 至 75 歲、Karnofsky 體能狀態分數超過 50 分、預期餘命超過 8 週之胃癌合併腹腔擴散病人；排除條件主要為肺或肝轉移，或是明顯後腹膜淋巴結轉移 (prominent retroperitoneal lymph node metastasis)。試驗介入組是接受 CRS 合併 HIPEC 治療；對照組為單獨接受 CRS。CRS 包含切除原發腫瘤至可接受之邊緣、鄰近受影響之組織結構、淋巴腺切除術、腹膜切開術；HIPEC 所使用之化療藥品為 cisplatin 120 mg 及 mitomycin 30 mg，溶於 6 公升 0.9% 氯化鈉溶液中。試驗主要終點為疾病特定存活期 (DSS)，定義為自隨機分派後至因疾病死亡之時間；次要終點為嚴重不良事件 (serious adverse events)，包含嚴重局部且／或全身感染、腹部滲漏 (abdominal leakage)、與手術有關死亡。

受試者包含 35 名男性及 33 名女性，年齡中位數為 50 歲，腹膜癌化指數中位數

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為 15。經 1:1 隨機分派後，34 名受試者分派至 CRS 合併 HIPEC 組，34 名受試者分派至 CRS 組。受試者 CRS 合併 HIPEC 組腹膜癌化指數超過 20 之比例較 CRS 組高（分別為 14 人及 9 人）。試驗最終追蹤中位數為 32 個月（全距為 7.5 至 83.5 個月）。CRS 合併 HIPEC 組有 29 名受試者發生疾病特定死亡，疾病特定存活期中位數為 11.0 個月（95% CI 11.0 至 11.9 個月）；而 CRS 組有 33 名受試者發生疾病特定死亡，存活中位數為 6.5 個月（95% CI 4.8 至 8.2 個月）， $p = 0.046$ 。CRS 合併 HIPEC 組共有 5 名發生嚴重不良事件，CRS 組共有 4 名（參見表五）。其他次分組分析結果參見表六。次分組分析顯示，CRS 完整度及腹膜癌化指數可能會對結果造成影響。

此試驗由 New Strategies to Treat Peritoneal Carcinomatosis from Hubei Sciences and Technology Bureau、Science Fund for Creative Research Groups of the National Natural Science Foundation of China 贊助。

表五、Yang et al. (2011) 試驗嚴重不良事件摘要

項目 (人數)	CRS 合併 HIPEC (n = 35)	CRS (n = 34)
總嚴重不良事件	5	4
呼吸系統		
呼吸衰竭	1	1
呼吸系統真菌感染	0	1
傷口感染及敗血症	2	0
腸胃道大量出血	1	1
吻合口滲漏 (anastomosis leakage)	0	1
腸阻塞	1	0

表六、Yang et al. (2011) 試驗次分組分析結果整理

	CRS 合併 HIPEC	CRS
腹腔內腫瘤擴散時間點		
同時性組人數 (synchronous)	n = 24	n = 27
OS (95% CI)	12.0 (8.1 to 15.9)	6.5 (5.0 to 8.0)
異時性組人數 (metachronous) ; OS	n = 10 ; 5.5	n = 7 ; 11.0
CRS 完整性*		
0 至 1 分人數	n = 20	n = 20
OS (95% CI)	12.0 (8.1 to 16)	11.0 (8.8 to 13.2)
2 至 3 分	n = 14	n = 14
OS (95% CI)	8.2 (0.5 to 16.5)	4.0 (1.3 to 6.8)
腹膜癌化指數		
≥ 20 (高) 人數	n = 14	n = 9
OS (95% CI)	13.5 (8.7 to 18.3)	3.0 (2.4 to 3.6)
< 20 (低) 人數	n = 20	n = 25

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	CRS 合併 HIPEC	CRS
OS (95% CI)	10.2 (9.3 to 11.1)	10.5 (4.0 to 17.0)
CI: confidence interval, 信賴區間；CRS: cytoreductive surgery, 腫瘤減量手術；HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, 腹腔內溫熱化學治療；OS: disease specific overall survival, 特定疾病整體存活。		
*0 表示 CRS 後無殘餘疾病；1 表示少於 2.5 mm；2 表示 2.5 mm 以上至 2.5 cm；3 表示 2.5 cm 以上或發現有胃切除之腫瘤節點		

系統性文獻回顧與統合分析

B. Desiderio et al. (2017)[51]

此部分納入一項 Desiderio et al. (2017) [51]MA。以下摘要其研究設計及結果。

- a. 目的：為分析 HIPEC 用於預防以及治療腹腔內腫瘤擴散之效果。
- b. 目標族群：一、術前評估認為是發生腹膜復發之高風險晚期胃癌病人；二、已有胃癌合併腹腔內腫瘤擴散證據之病人。
- c. 介入：對於目標族群一，介入為標準為切除術後進行 HIPEC；目標族群二之介入為 CRS 後進行 HIPEC。
- d. 對照：對於目標族群一，對照為標準為切除術；對於目標族群二，對照為 CRS 或全身性化療。
- e. 測量結果：主要結果包含整體存活率、存活中位數、給藥別存活率、腹腔腫瘤擴散程度別存活率、整體復發率；次要結果則包含整體併發症發生率、併發症別發生率、復發位置別發生率。
- f. 納入研究類型：RCT 及高品質非 RCT。
- g. 搜尋方式：搜尋資料庫包含 Medline 及 Embase。搜尋期間起始設定在 1985 年 1 月 1 日，最後搜尋時間為 2016 年 6 月 1 日。
- h. 統計方式：固定效應模式及隨機效應模式皆會分析；若統計上異質性明顯時，僅會回報隨機效應模式結果。異質性會使用 Cochrane Q 值決定，並以 I^2 檢驗測試不一致性。
- i. 分析結果：此處僅節錄與本案相關之目標族群二，即胃癌合併腹腔內腫瘤擴散病人，介入為 CRS 合併 HIPEC 時之整體存活指標結果。其他分組存活率參見表七。

- I. 1 年存活率分析：僅納入 RCTs 的次組分析結果，CRS 合併 HIPEC 組總人數為 43 人，對照組總人數為 41 人；CRS 合併 HIPEC 組相較於對照組的 RR 為 0.76(95% CI 0.56 至 1.03)；非 RCT 的次組分析結果，CRS 合併 HIPEC 組總人數為 120 人，對照組總人數為 181 人，兩組相比的 RR 為 0.63 (95% CI 0.45 至 0.89)；總合併後 RR 為 0.67 (95% CI 0.52 至 0.86)。
- II. 2 年存活率分析：僅納入 RCT 時，僅有 Yang et al. (2011) 此研究結果，CRS 合併 HIPEC 組總人數為 34 人，對照組總人數為 34 人，RR 為 0.91

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(95% CI 0.77 至 1.07)；非 RCT 的次組分析結果，CRS 合併 HIPEC 組總人數為 49，對照組總人數為 80 人，兩組相比的 RR 為 0.85 (95% CI 0.64 至 1.13)；總合併後 RR 為 0.87 (95% CI 0.73 至 1.04)。

III. 3 年存活率分析：僅納入 RCT 時，僅有 Yang et al. (2011) 此研究結果，CRS 合併 HIPEC 組總人數為 34 人，對照組總人數為 34 人，RR 為 0.94 (95% CI 0.85 至 1.04)；非 RCT 的次組分析結果，CRS 合併 HIPEC 組總人數為 40，對照組總人數為 113 人，兩組相比的 RR 為 1.04 (95% CI 0.95 至 1.14)；總合併後 RR 為 0.99 (95% CI 0.93 至 1.06)。

IV. 在存活中位數部分，CRS 合併 HIPEC 組為 11.1 個月，對照組為 7.06 個月。

j. 研究限制：作者認為當前資料所納入受試者多為亞洲族裔，應用於歐美族群時可能受限。此外，目前可得研究並未特別說明輔助化療之定位及時機點，以及多面向治療途徑中之影響。

k. 贊助：無

表七、Desiderio et al. (2017) 胃癌合併腹腔腫瘤擴散族群研究合併結果整理

結果指標 RR (95% CI)	納入研究數	CRS 合併 HIPEC	對照組
1 年存活率	2 項 RCTs+8 項非 RCTs	n = 163	n = 222
		0.67 (0.52 to 0.86)	
	2 項 RCTs	n = 43	n = 41
		0.76 (0.56 to 1.03)	
	8 項非 RCTs	n = 120	n = 181
		0.63 (0.45 to 0.89)	
2 年存活率	1 項 RCT+4 項非 RCT	n = 83	n = 114
		0.87 (0.73 to 1.04)	
	1 項 RCT	n = 34	n = 34
		0.91 (0.77 to 1.07)	
	4 項非 RCT	n = 33	n = 63
		0.85 (0.64 to 1.13)	
3 年存活率	1 項 RCT +4 項非 RCTs	n = 74	n = 147
		0.99 (0.93 to 1.06)	
	1 項 RCT	n = 34	n = 34
		0.94 (0.85 to 1.04)	
	3 項非 RCTs	n = 40	n = 113
		1.04 (0.95 to 1.14)	
Limited peritoneal	4 項非 RCT	n = 48	n = 89

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

結果指標 RR (95% CI)	納入研究數	CRS 合併 HIPEC	對照組
dissemination			
1 年存活率		0.62 (0.35 to 1.12)	
2 年存活率		0.75 (0.50 to 1.14)	
3 年存活率		0.78 (0.57 to 1.06)	
Extensive peritoneal dissemination	2 項非 RCT	n = 41	n = 37
1 年存活率		0.84 (0.64 to 1.11)	
2 年存活率		0.94 (0.77 to 1.13)	
不良事件			
整體併發症	2 項 RCTs+5 項非 RCTs	n = 114	n = 177
		2.15 (1.29 to 3.58)	
	2 項 RCTs	n = 43	n = 42
		2.88 (1.08 to 7.97)	
5 項非 RCTs	n = 71	n = 135	
	1.86 (1.04 to 3.33)		
吻合口滲漏	2 項 RCTs+4 項非 RCTs	n = 104	n = 167
		1.63 (0.50 to 5.35)	
	2 項 RCTs	n = 43	n = 42
		1.33 (0.10 to 16.94)	
	4 項非 RCTs	n = 61	n = 125
		1.76 (0.42 to 7.36)	
呼吸衰竭	2 項 RCTs+3 項非 RCTs	n = 94	n = 123
		3.67 (2.02 to 6.67)	
	2 項 RCTs	n = 43	n = 42
		1.57 (0.13 to 19.14)	
	3 項非 RCTs	n = 51	n = 81
4.14 (2.25 to 7.61)			
腎功能不良	4 項非 RCTs	n = 61	n = 125
		4.46 (1.42 to 13.99)	
CI: confidence interval, 信賴區間; CRS: cytoreductive surgery, 腫瘤減量手術; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, 腹腔內溫熱化學治療; RR: risk ratio, 風險比			

(5) 卵巢癌

2018 年 10 月 8 日以「Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy 及 ovarian cancer」

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作為關鍵字進行檢索，於 Cochrane Library 搜尋到 70 筆資料；PubMed 搜尋到 638 筆資料；Embase 搜尋到 708 筆資料，經逐筆文獻標題摘要與內文閱讀，限制在 2013 至 2018 年發表之相關文獻，排除與所設定之 PICOS 不符、重複之文獻，針對「腹腔內溫熱化學治療用於治療卵巢癌合併腹腔轉移」的相對療效評估文獻，本報告共納入 2 篇第三期隨機分派對照試驗[29, 54]及 2 篇系統性文獻回顧及統合分析[52, 53]，摘要說明如後。

隨機對照試驗文獻

納入的 2 篇第三期隨機分派對照試驗，其中 1 篇 (NCT00426257)^{ff} 主要目的為評估接受 CRS 合併 HIPEC 是否可改善新診斷為第三期 (stage III) 上皮卵巢癌且已接受過前導性化學治療 (neoadjuvant chemotherapy) 病人的療效及安全性，主要評估指標為無復發存活期 (recurrence-free survival)^{gg}[29]；另 1 篇主要目的為評估 CRS 合併 HIPEC 是否可作為對接受 CRS 或減積手術 (debulking surgery) 及全身性化學治療後復發之 stage IIIc 及 stage IV 上皮卵巢癌病人的替代療法，評估指標為平均整體存活期 (mean overall survival, OS)^{hh}[54]。關於 2 篇隨機對照試驗之研究設計比較如表八。

表八、CRS 合併 HIPEC 用於治療卵巢癌之 2 篇隨機對照試驗之研究設計

試驗/作者/年代	NCT00426257/W.J. van Driel/2018[29]	J. Spiliotis /2015[54]
試驗設計	第三期、多中心、開放性 (open-label)、隨機分派對照 (1:1) 臨床試驗	第三期前瞻性隨機分派對照試驗 (1:1)
納入條件	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 新診斷為第三期 (stage III) 上皮卵巢癌、輸卵管癌或腹膜癌，且因對於接受 CRS 而言腹膜癌面積過於廣泛，或已接受手術仍無法完全切除病灶*，而需接受前導性化學治療； ▪ WHO 定義的日常體能狀態 (PS) 評分為 0 至 2 分； ▪ 足夠的血球數及腎功能。 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 至 70 歲且為卵巢癌復發之女性病人†； ▪ 美國婦癌研究組織 (GOG) 定義日常體能狀態 (PS) 評分為 1 或 2 分； ▪ 沒有其他腹部疾病； ▪ 沒有其他內臟轉移 (splanchnic metastasis)。
排除條件	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 納入試驗 5 年內有乳癌或惡性腫瘤病史，除了已根治性徹底切除的基底細胞或鱗狀細胞皮膚癌或子宮頸原位癌[55]。 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 美國婦癌研究組織 (GOG) 定義日常體能狀態 (PS) 評分為 3 或 4 分； ▪ 肋膜疾病 (pleural disease) 或肺轉移；

^{ff} NCT00426257 第三期隨機分派對照試驗由荷蘭癌症協會 (Dutch Cancer Society) 贊助。

^{gg} 無復發存活期定義為自隨機分派起因任何因素導致疾病復發、惡化或死亡，以發生的第一次為主。

^{hh} 依據疾病分期 (disease stage)、對於含鉑化學治療反應 (platinum responsiveness)、完全減量評分 (CC score)、腹膜癌化指數 (PCI) 及是否接受 HIPEC 治療，評估平均整體存活期 (OS)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

試驗/作者/年代	NCT00426257/W.J. van Driel/2018[29]	J. Spiliotis /2015[54]
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 腸阻塞>3 處； ▪ 腹膜後 (retroperitoneal area) 或腸繫膜腫脹疾病 (bulking disease)。
試驗治療分組	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CRS 合併 HIPEC (n=122)； ▪ 單獨接受 CRS (n=123) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CRS 合併 HIPEC 及全身性化學治療；(n = 60)； ▪ CRS 合併全身性化學治療；(n= 60)。
評估指標	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 主要療效評估指標：無復發存活期 (recurrence-free survival)； ▪ 次要評估指標：整體存活期(overall survival)、副作用 (side effects) 及健康相關之生活品質 (health-related quality of life)。 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 依據疾病分期 (disease stage)、對於含鉑化學治療反應 (platinum responsiveness)、完全減量評分 (CC score) †、腹膜癌化指數 (PCI) ‡及是否接受 HIPEC 治療，評估平均整體存活期 (OS)。

縮寫 WHO=World Health Organization；PS=performance status；GOG=Gynecologic Oncology Group；HIPEC=hyperthermic intraperitoneal chemotherapy；CRS= cytoreductive surgery；PCI=peritoneal cancer index；CC= completeness of cytoreduction；OS= overall survival。

註*術後仍有≥1 個腫瘤直徑>1 公分；†即為 2006 至 2013 年 (為期 8 年) 接受過 CRS 或減積手術(debulking surgery)及全身性化學治療後復發之 stage IIIc 及 stage IV 上皮卵巢癌病人；‡完全減量評分可分為 CC-0=完全切除 (*en bloc* resection)，未有可見結節 (nodules)，CC-1=完全減量，結節<0.25 公分，CC-2=減量不完全，病灶中度殘留，結節≥0.25 公分至≤2.5 公分，CC-3=減量不完全，可見病灶殘留 (gross residual disease)，結節>2.5 公分[56]；‡腹膜癌化指數 (PCI) 可確定腹膜疾病負擔 (peritoneal disease burden) 的分期[即 T stage]，PCI 評分分為 1-10 (即 T1)、11-20 (即 T2)、21-30 (即 T3) 和 31-39 (即 T4) [18]。

A. van Driel et al. (2018) [29]

此篇試驗 (NCT00426257) 為第三期、多中心、開放性 (open-label)、隨機分派對照 (1:1) 臨床試驗；受試者被隨機分派至接受 CRS 合併 HIPEC (簡稱 HIPEC 組) 及單獨接受 CRS (簡稱 CRS 組)；主要目的為評估接受 CRS 合併 HIPEC 是否可改善新診斷為第三期 (stage III) 上皮卵巢癌且已接受過前導性化學治療 (neoadjuvant chemotherapy) 病人的療效及安全性，主要評估指標為無復發存活期ⁱⁱ。

以意向分析 (intention-to-treat analysis) 結果指出，疾病復發或死亡的發生率，HIPEC 組顯著低於 CRS 組 (分別為 81% 及 89%， $p = 0.003$)，中位無復發存活期 2 組分別為 14.2 個月及 10.7 個月；而中位追蹤期 4.7 年，HIPEC 組及 CRS 組的死亡率分別為 50% 及 62%， $p = 0.02$ ；2 組中位整體存活期分別為 45.7 個月及 33.9 個月；等級 3 或 4 的不良事件^{jj}發生率 2 組則為相當^{kk}；2 組健康相關之生活品質並未達統計上

ⁱⁱ 無復發存活期定義為自隨機分派起因任何因素導致疾病復發、惡化或死亡，以發生的第一次為主。

^{jj} CRS 組有 1 位病人在術後 30 天內死亡。2 組共 59 位病人須接受腸切除 (HIPEC 組 29 位，CRS 組 30 位)；而接受腸切除的病人中需執行結腸造口術 (colostomy) 或迴腸造口術 (ileostomy) 的病人比例，HIPEC 組顯著高於 CRS 組，2 組的病人比例分別為 72% (21/29) 及 43% (13/30)， $p=0.04$ 。

^{kk} HIPEC 組及 CRS 組發生等級 3 或 4 的不良事件發生率分別 27% 及 25% ($p=0.76$)，多為腹痛、感染及腸阻塞 (ileus)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

顯著差異；療效及安全性評估比較如表九。

作者小結，針對第三期上皮卵巢癌病人，接受 CRS 合併 HIPEC 相較單獨接受 CRS，可延長無復發存活期及整體存活期，且不會導致更高的副作用發生率。

表九、van Driel et al. (2018) 療效及安全性評估結果

	HIPEC 組 (n=122) §	CRS 組 (n=123) §
療效指標評估* (中位追蹤期 4.7 年)		
中位無復發存活期	14.2 個月	10.7 個月
疾病復發或死亡的發生率	81% (n=99)	89% (n=110)
Hazard ratio=0.66 (95%CI=0.50 至 0.87; stratified p=0.003)		
死亡率	50% (n=61)	62% (n=76)
Hazard ratio=0.67 (95% CI=0.48 至 0.94; stratified p=0.02)		
中位整體存活期	45.7 個月	33.9 個月
3 年整體存活率	62% (95% CI=54 至 72)	48% (95% CI=39 至 58)
3 年無復發存活率	17% (95% CI=11 至 26)	8% (95% CI=4 至 16)
安全性評估 (等級 3 或 4)		
	HIPEC 組 (n=118) †	CRS 組 (n=122) †
等級 3 或 4 的不良事件	27% (n=32)	25% (n=30)
感染 (不包含肺炎)	6% (n=7)	2% (n=3)
腹痛	5% (n=6)	6% (n=7)
腸阻塞 (ileus)	4% (n=5)	2% (n=2)
貧血	1% (n=1)	5% (n=6)
敗血症	1% (n=1)	2% (n=2)

註*以意向分析(intention-to-treat analysis)進行評估；§CRS 合併 HIPEC (簡稱 HIPEC 組)，單獨接受 CRS (簡稱 CRS 組)；†HIPEC 組及 CRS 組分別有 4 位及 1 位病人未接受指定治療因此未納入安全性評估。

B. Spiliotis et al. (2015) [54]

此篇試驗為第三期前瞻性隨機分派對照試驗；受試者被隨機分派至 CRS 合併 HIPEC 及全身性化學治療 (簡稱 HIPEC 組) 及 CRS 合併全身性化學治療 (簡稱 CRS 組)；主要目的為評估 CRS 合併 HIPEC 是否可作為對接受 CRS 或減積手術 (debulking surgery) 及全身性化學治療後復發之 stage IIIc 及 stage IV 上皮卵巢癌 (epithelial ovarian carcinoma, EOC) 病人的替代療法，評估指標為平均整體存活期 (mean overall survival, OS) ⁱⁱ。

結果指出，HIPEC 組及 CRS 組平均整體存活期分別為 26.7 個月及 13.4 個月

ⁱⁱ 依據疾病分期 (disease stage)、對於含鉑化學治療反應 (platinum responsiveness)、完全減量評分 (completeness of cytoreduction, CC score)、腹膜癌化指數 (PCI) 及是否接受 HIPEC 治療，評估平均整體存活期 (OS)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

($p < 0.006$)，3 年存活率則分別為 75% 及 18% ($p < 0.01$)。在 HIPEC 組，對含鉑製劑具阻抗性的病人 (platinum-resistant disease) 及對含鉑製劑反應良好的病人 (platinum-sensitive disease)，2 組病人平均整體存活期並無差異，而 CRS 組，2 組病人平均整體存活期則達統計上顯著差異 ($p < 0.002$)；此外，腫瘤達到完全減量及 PCI <15 的病人將可延長存活期；相關療效評估比較如表十。

作者小結，接受 HIPEC 的治療、疾病嚴重程度及腫瘤減量程度對於初期惡化復發的卵巢癌病人存活，扮演重要的角色。

系統性文獻回顧與網絡統合分析

C. Huo et al. (2015) [52]

2015 年由 Y.R. Huo 等人發表於 *European Journal of Surgical Oncology* 的系統性文獻回顧暨網絡統合分析，主要目的為藉由系統性文獻回顧暨網絡統合分析 CRS 合併 HIPEC 治療上皮卵巢癌 (epithelial ovarian carcinoma, EOC) 的療效及安全性。針對接受 CRS 合併 HIPEC 治療原發卵巢癌及/或復發卵巢癌的研究文獻，最終共 9 篇比較性研究^{mmmm}及 28 篇世代研究 (cohort study)^{oo}納入分析。

統合分析結果指出，接受 CRS 合併 HIPEC 及化學治療，不論是 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年及 8 年整體存活率皆顯著優於 CRS 合併化學治療；而死亡率及發病率則為相似；關於 CRS 合併 HIPEC 及化學治療和 CRS 合併化學治療之整體存活率比較之相關結果如表十一，透過合併分析 (pooled analysis) CRS 合併 HIPEC 治療上皮卵巢癌整體存活率結果如表十二。

作者小結，不論是原發或復發上皮卵巢癌，接受 CRS 合併 HIPEC 及化學治療皆可改善整體存活率。

D. Hotouras et al. (2016) [53]

2016 年由 Alexander Hotouras 等人發表於 *International Journal of Gynecological Cancer* 的系統性文獻回顧，主要目的為確認 HIPEC 用於治療復發卵巢癌病人整體存

^{mm} 9 篇比較性研究包含 8 篇 CRS 合併 HIPEC 及化學治療 vs. CRS 合併化學治療及 1 篇 CRS 合併 HIPEC vs. 全身性化學治療。

ⁿⁿ 9 篇比較性研究僅 1 篇證據等級屬於 Level II (evidence obtained from at least one properly-designed randomised controlled trial[57])，其餘 8 篇證據等級皆屬於 Level III-2 (evidence obtained from comparative studies [including systematic reviews of such studies] with concurrent controls and allocation not randomised, cohort studies, case-control studies, or interrupted time series with a control group[57])。

^{oo} 28 篇世代研究 (cohort study) 證據等級皆屬於 Level III-3 (evidence obtained from comparative studies with historical control, two or more single arm studies, or interrupted time series without a parallel control group[57])。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

活的影響。最終共納入 16 篇文獻^{PP}進行評估，包括 1,168 位復發卵巢癌病人接受 CRS 治療，其中有 953 位 (81.6%) 病人接受 HIPEC 治療。

結果指出，CRS 合併 HIPEC，整體存活期介於 26.7 個月至 35 個月，無病存活期 (disease-free survival) 介於 8.5 個月至 48 個月，而和 HIPEC 相關的發病率則是介於 13.6% 至 100% 間，但主要為輕微發病，且和僅接受 CRS 的病人並無顯著差異。作者小結，CRS 合併 HIPEC，似乎可提供復發卵巢癌病人具療效的治療結果；但仍需進行大型的國際前瞻性研究，以進一步確認 HIPEC 的實際療效，並確定最佳存活效益的最適切治療方案。

表十一、整體存活率比較

CRS 合併 HIPEC 及化學治療 vs. CRS 合併化學治療	
1 年整體存活率	OR : 4.24 ; 95% CI=2.17 至 8.30
2 年整體存活率	OR : 2.57 ; 95% CI=1.61 至 4.12
3 年整體存活率	OR : 4.31 ; 95% CI=2.11 至 8.81
4 年整體存活率	OR : 2.49 ; 95% CI=1.51 至 4.10
5 年整體存活率	OR : 2.53 ; 95% CI=1.28 至 5.0
8 年整體存活率	OR : 2.42 ; 95% CI=1.38 至 4.24

縮寫 HIPEC=hyperthermic intraperitoneal chemotherapy ; CRS=cytoreductive surgery ; OR=odd ratio ; CI=confidence interval

表十二、透過合併分析 (pooled analysis) CRS 合併 HIPEC 治療上皮卵巢癌的整體存活率

原發上皮卵巢癌 (primary EOC)		復發上皮卵巢癌 (recurrent EOC)	
中位整體存活期=46.1 個月		中位整體存活期=35.8 個月	
1 年整體存活率	88.2%	1 年整體存活率	88.6%
2 年整體存活率	71.3%	2 年整體存活率	76%
3 年整體存活率	62.7%	3 年整體存活率	64.8%
4 年整體存活率	48.9%	4 年整體存活率	52.1%
5 年整體存活率	51%	5 年整體存活率	46.3%

縮寫 EOC=epithelial ovarian carcinoma ; HIPEC=hyperthermic intraperitoneal chemotherapy ; CRS=cytoreductive surgery。

^{PP} 依據 2011 牛津實證醫學中心證據等級表 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 levels)，11 篇文獻為 Level IV (case-series, case-control or historically controlled studies)、4 篇為 Level III (non-randomized controlled cohort/follow-up study) 及 1 篇為 Level II (randomized trial) [58]。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表十、Spiliotis et al. (2015) 的療效評估比較結果

	HIPEC 組 (n=60) §			CRS 組 (n=60) §			HIPEC 組 vs. CRS 組 ; p value
療效評估指標							
平均整體存活期	26.7 個月			13.4 個月			$p < 0.006$
3 年存活率	75%			18%			$p < 0.01$
疾病分期 (disease stage)	stage IIIc	stage IV		stage IIIc	stage IV		
平均整體存活期	26.9	26.4		14.2	11.9		-
含鉑化學治療的反應 (platinum responsiveness)	platinum-resistant disease	platinum-sensitive disease		platinum-resistant disease	platinum-sensitive disease		
平均整體存活期	26.6 個月†	26.8 個月†		10.2 個月	15.2 個月		$p = 0.035^*$ $p = 0.002^{\ddagger}$
腹膜癌化指數 (PCI)	PCI ≤ 15		PCI > 15	PCI ≤ 15		PCI > 15	
平均整體存活期	30.4 個月		21.5 個月	15.4 個月		9.2 個月	PCI ≤ 15 : $p = 0.031$ PCI > 15 : $p = 0.049$ <u>CRS 組</u> PCI ≤ 15 vs. PCI > 15 : $p = 0.012$
完全減量評分 (CC score)	CC-0	CC-1	CC-2	CC-0	CC-1	CC-2	
平均整體存活期	30.9 個月	23.9 個月	12.1 個月	16.1 個月	11 個月	6.7 個月	CC-0 : $p = 0.038$ <u>CRS 組</u> CC-0 vs. CC-2 : $p = 0.002$

註 §CRS 合併 HIPEC 及全身性化學治療 (簡稱 HIPEC 組), CRS 合併全身性化學治療 (簡稱 CRS 組); *為針對「platinum-sensitive disease」HIPEC 組及 CRS 組 2 組平均整體存活期 p 值結果, 而「platinum-resistant disease」2 組並無差異; †針對 HIPEC 組, 「platinum-resistant disease」及 「platinum-sensitive disease」2 組平均整體存活期為相似 ($p = 0.287$); ‡針對 CRS 組, 「platinum-resistant disease」及 「platinum-sensitive disease」2 組平均整體存活期 p 值結果。

縮寫 HIPEC=hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; CRS= cytoreductive surgery; PCI=peritoneal cancer index; CC= completeness of cytoreduction。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(四) 建議者提供之資料

1. 腹膜假黏液瘤

此次送審建議者並未提供與「腹膜假黏液瘤」相關之療效文獻。

2. 大腸直腸癌

針對大腸直腸癌，建議者提供一篇回溯性研究 Razenberg et al. (2015) [59] 評估同時性 (synchronous) 腹腔內腫瘤擴散大腸直腸癌病人接受 CRS 合併 HIPEC 的治療的趨勢變化，基於該研究並無相對療效或安全性的資訊可供比較，本報告不再此贅述。

3. 胃癌

針對胃癌，建議者提出一項隨機對照試驗 Yang et al. (2011) [50]。此試驗已於前段摘要說明，此處不再贅述。

4. 腹膜間皮瘤

此次送審建議者並未提供與「腹膜間皮瘤」相關之療效文獻。

5. 卵巢癌

此次送審建議者針對「卵巢癌」僅提出 1 篇與卵巢癌相關之療效文獻，重點摘要如下：

(1) Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients[60]

此篇回溯性研究結果指出，針對晚期及復發上皮卵巢癌 (epithelial ovarian carcinoma, EOC)，應考慮接受 CRS 合併 HIPEC 的最佳治療方式，因為 CRS 合併 HIPEC 可能可延長嚴重預後不佳病人的存活期，即便為對於化學治療具阻抗性的病人 (chemoresistant disease)。

(五) 療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

分別於 2018 年 10 月 08 日及 2018 年 10 月 23 日，查詢澳洲 MSAC 及蘇格蘭 SMC、蘇格蘭健康照護提升組織 (Healthcare Improvement Scotland) 和蘇格蘭國家健康服務

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

系統 (National Health Service for Scotland, NHS Scotland) 網站，皆未查獲有關 CRS 合併 HIPEC 用於治療「闌尾黏液癌、大腸直腸癌、腹膜間皮瘤、胃癌、卵巢癌合併腹腔內腫瘤擴散」之相關醫療器材評估報告。

(1) CADTH (加拿大) - 快速回應報告 (rapid response)

至 2018 年 10 月 08 日止，查詢加拿大 CADTH 亦未尋獲與本案相關之醫療器材評估報告；僅查獲 1 筆 CADTH 於 2016 年 11 月 01 日針對 HIPEC 用於治療腹腔內腫瘤擴散 (peritoneal carcinomatosis) 之「臨床療效 (clinical effectiveness)」及「實證基礎治療指引」所發布的 1 份快速回應報告 (rapid response)，惟此份快速回應報告僅在「胃癌、大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散及闌尾腹膜癌 (appendiceal peritoneal carcinomatosis)」部分尋獲重要證據資料，以下重點摘錄評估結果供收載參考。

此份快速回應報告在臨床療效證據方面，共納入 2 篇系統性文獻回顧、2 篇隨機分派對照試驗、4 篇非隨機分派對照試驗及 1 篇實證基礎治療指引進行評估。

納入的 2 篇系統性文獻回顧，其中 1 篇主要為評估 HIPEC 用於胃癌合併腹膜轉移，結果指出，當腹膜轉移病灶可完全或幾乎完全切除時，HIPEC 可能為具療效的治療方式；另 1 篇主要為評估 CRS 及 HIPEC 用於治療大腸直腸癌合併肝轉移及腹膜轉移，結果指出，不論是肝轉移或腹膜轉移，CRS 合併 HIPEC 相較於現代全身性化學治療 (modern systemic chemotherapy)，可增加病人中位存活期。

納入的 2 篇隨機分派對照試驗及 4 篇非隨機分派對照試驗結果請參閱本報告表二。

而 1 篇來自於美國結腸和直腸外科醫協會 (American Society of Colon and Rectal Surgeons) 的實證基礎治療指引建議”腹腔內腫瘤擴散的治療應由多學科團隊 (multidisciplinary) 且應依據病人病情的獨特性 (individualized) 評估，此外還可能包括腫瘤減量手術；而腹腔內化學治療的定位仍無法明確被定義”。

(2) NICE (英國)

NICE 於 2010 年 02 月 01 日公告 1 份針對 CRS 合併 HIPEC 用於治療腹腔內腫瘤擴散 (peritoneal carcinomatosis) 之介入治療指引 (interventional procedures guidance; IPG331)，相關指引建議如下。

針對大腸直腸癌轉移合併腹腔內腫瘤擴散 (peritoneal carcinomatosis) 接受 CRS 合併 HIPEC，現有證據顯示可改善病人存活，但對於其他類別的癌症證據仍有限。安全性證據顯示每位病人發生死亡 (mortality) 及發病 (morbidity) 相關的重大風險需與臨床療效達到平衡；因此，CRS 合併 HIPEC 的治療應僅限用於臨床管治 (clinical

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

governance)^{qq}、病人知情同意 (consent)、稽核 (audit) 或研究相關的特殊情況下。

詳細指引建議，請參閱本報告「(二)、主要醫療科技評估組織之醫療科技評估報告」。

2. 相對療效與安全性

(1) 腹膜假黏液瘤

經 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台搜尋，針對「CRS 合併 HIPEC 用於治療腹膜假黏液瘤」進行檢索，並未搜尋到隨機對照試驗等相對療效文獻，關於此適應症使用 CRS 合併 HIPEC 的臨床實證多為回溯性研究。本報告最後納入 McBride 等人於 2013 年發表的 1 篇系統性文獻回顧進行探討。

在死亡率與發病率方面，CRS 合併 IPEC^{rr}的平均死亡率和死亡率中位數分別為 3.75% 和 2.45%；平均發病率和發病率中位數分別為 35.75% 和 40%。在存活率方面，3 年、5 年和 10 年平均存活率分別為 77.18%、76.63% 和 57.3；中位數存活率分別為 77.85%、79.5% 和 55.9%。根據作者結論，腹膜假黏液瘤病人合併使用 CRS 和 IPEC，相較於傳統需反覆執行的腫瘤減積手術 (serial debulking surgery) 似乎可以增進存活率^{ss}，但卻有明顯高比例的發病率。惟納入的試驗文獻主要為回溯性研究且缺乏與其他療法的直接比較，不同文獻間的腹腔內腫瘤擴散嚴重程度、腹膜腔腫瘤的切除程度、腫瘤切除的重複次數以及 HIPEC 的化療配方和輸注時間皆不相同，而部分試驗的處置還會合併術後早期腹腔內化學治療 (EPIC)，因此解讀其研究結果時宜謹慎。

(2) 大腸直腸癌

經 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台搜尋，針對「腹腔內溫熱化學治療用於治療大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散」進行檢索，共納入 2 項 RCT 試驗及 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析研究。

Verwaal et al. (2003、2008) 的隨機對照試驗目的為評估源於大腸直腸癌之腹腔內腫瘤擴散病人，以積極的 CRS 合併 HIPEC 進行治療，其療效是否優於標準治療 (fluorouracil (FU) 和 leucovorin)。經過追蹤中位數 21.6 個月的結果顯示，CRS 合併 HIPEC 相較於標準治療能夠顯著降低死亡風險 (HR: 0.55; 95% CI: 0.32 至 0.95, P=0.032)，兩組的存活期中位數分別為 22.4 個月和 12.6 個月。經過將近 8 年的長期

^{qq} Clinical governance is the system through which NHS organisations are accountable for continuously improving the quality of their services and safeguarding high standards of care by creating an environment in which clinical excellence will flourish. Clinical governance encompasses quality assurance, quality improvement and risk and incident management.[35]

^{rr} 此處作者納入分析的 15 篇試驗中，有 1 篇所使用的腹腔內化療(IPEC)為未加熱，其餘 14 篇皆為 HIPEC。

^{ss} 作者根據回溯性研究引述的腫瘤減量手術 5 年存活率為 55%~77%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

追蹤結果顯示，兩組的無惡化存活期（PFS）中位數分別為 12.6 個月與 7.7 個月（ $P=0.02$ ）；疾病特定存活期（DSS）分別為 22.2 個月與 12.6 個月（ $P=0.028$ ）。另外，當腫瘤切除邊緣無殘餘癌細胞（R-1）時，5 年存活率為 45%。整體而言，CRS 合併 HIPEC 用於大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散之病人，相較於使用全身性化療的病人，能夠增進存活期，惟病人同時接受 CRS 以及 HIPEC 治療，因此合併使用 HIPEC 相較於僅執行 CRS 之病人是否有增加臨床效益則尚待進一步釐清。另外，如果病人腫瘤於腹腔擴散至少 6 個部位時，使用 HIPEC 的預後則仍然不佳。

PRODIGE 7 試驗（源自研討會摘要）評估以 CRS 合併 HIPEC 治療相較於僅以 CRS 治療，對大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散病人的存活結果是否有影響。研究結果顯示，經過追蹤中位數 64 個月，試驗組與對照組間的存活結果並無統計顯著差異，兩組的 OS 中位數分別為 41.7 個月和 41.2 個月（HR: 1.00; 95% CI: 0.73 至 1.37, $P=0.995$ ）；無復發存活期（RFS）分別為 13.1 個月和 11.1 個月（HR: 0.91; 95% CI: 0.69 至 1.19, $P=0.486$ ）。在安全性方面，試驗組與對照組在 30 天與 60 天的死亡率分別為 1.5% 和 2.6%，並無明顯差異，但在長期併發症的發生率方面，合併使用 HIPEC 治療的組別則高於對照組，兩組發生 3 到 5 級併發症的比例分別為 24.1% 和 13.6%（ $P=0.03$ ）。根據此試驗最新的臨床數據，大腸直腸癌合併腹腔內腫瘤擴散病人以腫瘤減量手術進行治療，可以增進病人的存活結果，然合併使用腹腔內溫熱化學製療並不會影響病人的整體存活期。由於此項 RCT 試驗目前的臨床實證僅有研討會摘要，尚未有完成之試驗結果及發表於臨床期刊的文獻，因此評讀此療效結果時宜謹慎。

Huang et al. (2017) 的系統性文獻回顧暨統合分析共納入 1 篇 RCT 和 14 篇非隨機分派的對照研究，分析結果顯示，大腸直腸癌腹腔內腫瘤擴散病人以 CRS 合併 HIPEC 治療，整體存活期（OS）優於傳統治療（手術或手術合併全身性化學治療和/或 EPIC）且具統計顯著差異，其風險比（hazard ratio, HR）為 2.67（95% CI 2.21 至 3.23, $I^2=0\%$, $P < 0.00001$ ）。在安全性方面，不論在死亡率（ $P=0.423$ ）或發病率（ $P=0.815$ ），兩組間皆無統計顯著差異。

(3) 腹膜間皮瘤

經 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台搜尋，針對「腹腔內溫熱化學治療用於治療腹膜間皮瘤」的相對療效及安全性評估文獻，共尋獲 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析。

Joseph H. Helm 等人發表的系統性文獻回顧暨統合分析，評估 CRS 合併 HIPEC 用於治療惡性腹膜間皮瘤（malignant peritoneal mesothelioma, MPM）之整體療效。透過合併分析（pooled estimates）結果指出，接受 CRS 合併 HIPEC，1 年、3 年及 5 年整體存活率分別為 84%、59% 及 42%；整體存活率及死亡率之結果比較請參閱本報告表四。作者小結，排除了研究的異質性，相較於歷史數據，CRS 合併 HIPEC 用於

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

治療 MPM 可改善病人存活。

(4) 胃癌

經 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台搜尋，針對「腹腔內溫熱化學治療用於治療胃癌合併腹腔內腫瘤擴散」進行檢索，共納入 1 項 RCT 試驗及 1 篇系統性文獻回顧暨統合分析研究。

Yang et al. (2011) 此第三期 RCT 納入 20 至 75 歲、Karnofsky 體能狀態分數超過 50 分、預期餘命超過 8 週之胃癌合併腹腔擴散病人。試驗將 68 名受試者隨機分派至 CRS 合併 HIPEC 組 (n = 34) 或 CRS 組 (n = 34)。結果顯示，CRS 合併 HIPEC 疾病特定存活期中位數為 11.0 個月，CRS 組為 6.5 個月，達統計上顯著差異。此外，CRS 合併 HIPEC 組有 2 名受試者發生嚴重傷口感染及敗血症，而 CRS 組並無受試者發生。

Desiderio et al. (2017) 此 MA 對於胃癌合併腹腔腫瘤擴散病人之分析結果顯示，CRS 合併 HIPEC 相較於對照組 (包含單獨 CRS 或全身性化療)，於 1 年、2 年以及 3 年存活率的 RR，分別為 0.67 (95% CI 0.52 至 0.86)、0.87 (95% CI 0.73 至 1.04)、以及 0.99 (95% CI 0.93 至 1.06)。

綜合上述結果，CRS 合併 HIPEC 可能較 CRS 單獨治療可增加存活時間，但亦可能會增加全身性併發症之風險。此外，CRS 完整度可能會對存活產生影響。

(5) 卵巢癌

經 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台搜尋，針對「腹腔內溫熱化學治療用於治療卵巢癌合併腹腔轉移」的相對療效及安全性評估文獻，共尋獲 2 篇第三期隨機分派對照試驗及 2 篇系統性文獻回顧及統合分析。

Van Driel et al. (2018) 的第三期、多中心、開放、隨機分派對照 (1:1) 試驗，主要目的為評估接受 CRS 合併 HIPEC 是否可改善新診斷為第三期 (stage III) 上皮卵巢癌且已接受過前導性化學治療 (neoadjuvant chemotherapy) 病人的療效及安全性。結果指出，接受 CRS 合併 HIPEC 組相較單獨接受 CRS 組，有較長的無復發存活期 (分別為 14.2 個月及 10.7 個月)，以及較長的整體存活期 (分別為 45.7 個月及 33.9 個月)。發生等級 3 或 4 的不良事件則 2 組相當ⁱⁱⁱ；相關療效及安全性評估比較請參閱本報告表九。作者小結，針對第三期上皮卵巢癌病人，接受 CRS 合併 HIPEC 相較單獨接受 CRS，可延長無復發存活期及整體存活期，且不會導致更高的副作用發生率。

ⁱⁱⁱ HIPEC 組及 CRS 組發生等級 3 或 4 的不良事件發生率分別 27% 及 25% ($p=0.76$)，多為腹痛、感染及腸阻塞 (ileus)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Spiliotis et al. (2015) 的第三期前瞻性隨機分派對照試驗，評估 CRS 合併 HIPEC 是否可作為對接受 CRS 或減積手術 (debulking surgery) 及全身性化學治療後復發之 stage IIIc 及 stage IV 上皮卵巢癌病人的替代療法。試驗結果指出，CRS 合併 HIPEC 及全身性化學治療組 (簡稱 HIPEC 組) 和 CRS 合併全身性化學治療組 (簡稱 CRS 組)，兩組的平均整體存活期分別為 26.7 個月及 13.4 個月 ($p < 0.006$)，3 年存活率則分別為 75% 及 18% ($p < 0.01$)。在 HIPEC 組，對含鉑製劑具阻抗性的病人 (platinum-resistant disease) 及對含鉑製劑反應良好的病人 (platinum-sensitive disease)，在平均整體存活期並無差異；而 CRS 組，2 組病人平均整體存活期則達統計上顯著差異 ($p < 0.002$)；此外，腫瘤達到完全減量及 PCI <15 的病人將可延長存活期。作者小結，接受 HIPEC 的治療、疾病嚴重程度及腫瘤減量程度對於初期惡化復發的卵巢癌病人存活，扮演重要的角色。

Huo et al. (2015) 的系統性文獻回顧暨統合分析結果指出，CRS 合併 HIPEC 及化學治療用於上皮卵巢癌，不論是 1 年、2 年、3 年、4 年、5 年及 8 年整體存活率皆顯著優於 CRS 合併化學治療 (相關結果請參閱本報告表五及表六)，而死亡率及發病率則為相似。作者小結，不論是原發或復發上皮卵巢癌，接受 CRS 合併 HIPEC 及化學治療皆可改善整體存活率。

Hotouras et al. (2016) 的系統性文獻回顧結果指出，CRS 合併 HIPEC 用於治療復發卵巢癌病人，整體存活期介於 26.7 個月至 35 個月，無病存活期 (disease-free survival) 介於 8.5 個月至 48 個月，而和 HIPEC 相關的發病率則是介於 13.6% 至 100% 間，但主要為輕微發病，且和僅接受 CRS 的病人並無顯著差異。作者小結，CRS 合併 HIPEC，似乎可提供復發卵巢癌病人具療效的治療結果；但仍需進行大型的國際前瞻性研究，以進一步確認 HIPEC 的實際療效，並確定最佳存活效益的最適切治療方案。

3. 醫學倫理

雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落呈現可能的倫理議題供參考。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 三國 HTA 組織評估報告

本報告於 2018 年 09 月 10 日以”Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy(腹腔溫熱化療以下簡稱 HIPEC)” 作為關鍵字於(1)英國：國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、(2)澳洲：醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 與植體清單 (Prostheses List)、(3)加拿大：加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 等主要醫療科技評估組織所發佈之醫療科技評估報告，以瞭解各國給付建議及目前經濟評估研究結果。以下為搜尋結果：

1. NICE (英國)

以”Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”作為關鍵字，僅查獲一份介入手術指引 (Interventional procedures guidance) IPG331：以腫瘤減量手術後進行腹腔溫熱化療治療腹腔內腫瘤擴散 (Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis)。該份報告僅對臨床療效提出建議指引，並未有相關經濟評估。而該指引也申明，此建議內容不代表英國 NHS 將給付此手術，NHS 地方單位會經過考量手術的臨床療效以及性價 (value for money) 後決定是否給付。該指引附錄中表示，對於使用該術式的目標族群，係以提供 OPCS-4 (T48.2 將細胞毒性物質引入腹膜腔加上類別 X70-X71) 以及 ICD-10 (C78.6 後腹腔及腹膜之續發性惡性腫瘤 Secondary malignant neoplasm of retroperitoneum and peritoneum，且先前已具有 C80. 惡性腫瘤未明示部位 Malignant neoplasm, without specification of site) 的編碼方式，使數據能準確一致的收集與分析。

2. MSAC/Prosthesis List (澳洲)

以”Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”作為關鍵字，至 2018 年 09 月 10 日止於 MSAC 網頁查無與本案相關之評估，且在植體清單(Prostheses List)中以相同關鍵字查詢之下，亦無查獲相關資訊。

3. CADTH (加拿大)

以”Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”作為關鍵字，僅查獲一份介入快速回應報告 (Rapid Response Report)：腹腔溫熱化療治療腹腔內腫瘤擴散 (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis)。該份報告是針對 HIPEC 的臨床療效以及實證導向的治療指引，這兩個研究問題做文獻回顧。此報告研究問題與目的並未涵概經濟評估，故無提供相關內容資訊。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新特材給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：Peritoneal Carcinomatosis 排除條件：未設限
Intervention	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-benefit analysis OR cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 09 月 12 日，以 (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(1) 搜尋結果：

依前述搜尋策略於 PubMed、Embase、Cochrane 等文獻資料庫進行搜尋，於 PubMed 查獲 5 篇、Embase 查獲 4 篇、Cochrane 的 1 篇。Embase 的其中 3 篇實為 1 篇，其餘 2 篇為發表於不同研討會之摘要，另 1 篇同於 PubMed；Cochrane 的結果同於 PubMed 查詢。故共查獲 6 篇與本案特材相關的之經濟評估研究。

Bonastre 等人、Chua 等人、Hultman 等人和 Lee 等人的研究皆針對以腹腔溫熱化療治療腹腔內腫瘤擴散進行成本效益相關評估研究的部分，其中 3 篇於結論中指出，在該健康照護系統閾值之下，此治療可能符合成本效益，但在 Hultman 等人的研究則指出此治療的增量成本被認為是高的。相關內容如下：

A. Bonastre 等人[61]在法國執行一項成本效益評估，針對結腸直腸引起的腹腔內腫瘤擴散 (Peritoneal carcinomatosis, PC) 以腹腔溫熱化療 (IPCH, 又稱 HIPEC)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

和緩和化療 (palliative chemotherapy) (標準治療 STANDARD) 進行比較。該研究設計為一項回溯性研究，研究對象為 1998 年 1 月至 2003 年 12 月間，被診斷為結腸直腸引起 PC 的患者。介入組為 48 位來自單一機構—法國 IPCH 技術指標醫學中心的患者，對照組為來自其他 5 家癌症中心 (未有 IPCH 技術) 的患者。研究期間追蹤三年。效果指標為追蹤三年後的存活，測量救了多少生命年 (number of years of life saved)，以 Kaplan–Meier 估計存活。該研究以健康照護系統觀點，故未蒐集生產力損失的間接成本。成本計算的部分著重於住院患者照護的直接成本，包括 PC 相關的住院、IPCH 住院、化療與手術住院 (含在 DRG 中)、緩和照護 (DRG)。該研究在分析方法的部分，以 1000 次的 bootstrap 方法計算每組中每位患者的平均增量成本和生命年的信賴區間，以提供 ICER 值的機率性敏感度分析。最後該研究結果指出，IPCH 相較於標準治療能夠改善存活，三年的觀察期中，IPCH 的整體存活機率為 72%、標準治療為 32%，危險比為 0.29 (95% CI=0.15-0.55)；在平均存活的部分，IPCH 相較標準治療平均能多獲得 8.3 個月。成本的部分，IPCH 入院整體花費為 77,542 歐元，而標準治療為 34,493 歐元。以成本效益分析估算後，ICER 值為救回每生命年的增量成本為 58,086 歐元。在機率敏感度分析的部分，以目前的 ICER 之下，有 75% 的機率會小於閾值 70,000 歐元/生命年。

- B. Chua 等人[62]在澳洲的醫學中心執行一項成本效益評估，探討以腫瘤減量手術 (CRS) 和腹腔溫熱化療 (HIPEC) 治療腹膜表面惡性腫瘤 (Peritoneal surface malignancy, PSM)，包括闌尾癌、結腸直腸癌、腹膜假性黏液瘤、腹膜間皮瘤和其他腹膜表面惡性腫瘤的存活結果、健康照護成本。該研究設計為一項回溯性研究，研究對象自 2002 年 6 月至 2008 年 6 月間，136 位被診斷為腹膜表面惡性腫瘤的患者，納入條件為：醫院確診為 PSM、18<年齡≤80 歲、日常體能狀態 (ECOG) ≤2。該術式於澳洲的某醫學中心由同一個手術團隊所執行，且由跨科專業照護團隊評估 CRS 與 HIPEC。成本估算的部分，直接成本包括臨床成本的手術房費用、病理檢查費、影像費、住院病房費、ICU 費用、藥費。間接成本包括伙食、床被服務、人資服務。效果指標定義為經治療後整體存活的月份數。該研究的成本效果分析是估算從手術到死亡的存活生命年的每月存活成本。研究結果顯示 136 名患者中，追蹤時間中位數為 30 個月，整體生存期 (OS) 的中位數為 65 個月，1 年、3 年和 5 年生存率分別為 92%、68% 和 52%。闌尾癌的 CRS 和 HIPEC 治療的平均成本為 88,423 澳幣和每生命年 (life year, LY) 成本 37,737 澳幣；結腸直腸癌 CRS 和 HIPEC 治療的平均成本為 66,148 澳幣和每生命年成本 29,757 澳幣；腹膜假性黏液瘤 CRS 和 HIPEC 治療的平均成本為 92,308 澳幣和每生命年成本 29,559 澳幣；腹膜間皮瘤的平均成本為 55,062 澳幣和每生命年成本 20,521 澳幣；其他腹膜表面惡性腫瘤的平均成本為 44,668 澳幣和每生命年成本 22,091 澳幣。這種複雜的手術治療導致醫療費用的顯著增加，在此難治疾病的生存率同時增加的情況下，可以認為是具有成本效益的。

- C. Hultman 等人[63]在瑞典執行一項成本效益評估，探討胃癌引起的腹腔內腫瘤

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 擴散 (Peritoneal carcinomatosis, PC) 的患者以腹腔溫熱化療 (HIPEC) 和僅使用全身化療患者進行比較。該研究設計為一項回溯性研究，研究對象為 2005 年 1 月至 2007 年 7 月間，被診斷為胃癌引起 PC 的患者，使用 CRS+ HIPEC+ 術後早期腹腔化療 (early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)。10 名納入該研究的對象是來自瑞典烏普薩拉大學附設醫院進行的 phase-II 臨床試驗，平均年齡為 59 歲。成本估算的部分，採回溯查詢醫療紀錄以蒐集確診日至死亡日時間的住院費用、治療費、診療費。在健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 的部分，由於沒有健康效用值的數據，故該研究以 WHO 發布的生活品質評估表 (Karnofsky Performance Score, KPS) 進行加權，以得出加權健康效用值 (health utility weights, HUW)。最後該研究結果指出，治療組的平均整體花費為 145,700 美元、對照組為 59,300 美元；治療組平均整體存活為 17.4 個月、對照組為 11.1 個月；治療組為獲得 0.52 生命年、對照組的 QALY 為 0.49，因此，治療組的增量生命年成本為 166,716 美元、治療組的增量健康生活品質校正生命年成本為 175,164 美元。最後作者認為此治療是否符合成本效益係根據每個國家的健康照護系統而有所不同，而該研究的每病患增量成本為 86,000 美元，這樣的增量成本被認為是高的。
- D. Lee 等人的研究[64]，探討結腸直腸引起的腹腔內腫瘤擴散以 CRS+HIPEC 治療和緩和化療 (palliative chemotherapy) 相比，在新加坡健康照護體系下是否符合成本效益。該研究設計為一項回溯性研究，研究對象為 2008 年 1 月至 2014 年 3 月間，被診斷為結腸直腸引起 PC 的患者，排除肝臟轉移患者。研究對象日常體能狀態 (ECOG) 為 0 或 1。共有 53 名歷經 CRS+HIPEC 治療，對照組為 21 位相似病患，但使用緩和化療。成本估算的部分，包括臨床成本、設施費、手術操作費、病房照護費等。整體存活 (Overall survival) 的定義為治療 (CRS+HIPEC 或緩和化療) 開始日期到最後一次追蹤期或死亡的持續期間。該篇研究結果指出，CRS+HIPEC 每位病患平均成本為 83,680.26 新幣；整體存活 (OS) 的中位數為 47 個月。據此計算出接受 CRS+HIPEC 治療患者的每生命年成本為 21,365.19 新幣。而在對照組的部分，每位病患平均成本為 44,478.87 新幣，整體存活中位數為 9 個月，每生命年成本為 59,305.16 新幣。因此本研究結論為，CRS+HIPEC 可延長本研究中結腸直腸引起 PC 的選擇患者，和有較低的生命年的緩和化療相比較之下，理論上應是個符合成本效益的治療。

以下兩篇為 Baratti 等人和 Bagnoli 等人在義大利執行的成本分析評估，兩篇研究皆探討以腹腔溫熱化療治療腹腔內腫瘤擴散，在義大利健保系統下若以 DRG 給付模式，則會有給付金額不足的情況。相關內容如下：

- E. Baratti 等人[65]在義大利執行一項成本分析評估，呈現義大利某癌症醫療中心以腫瘤減量手術 (CRS) 後進行腹腔溫熱化療 (HIPEC) 治療腹膜表面惡性腫瘤 (Peritoneal surface malignancy, PSM) 的經濟成本以及來自健保系統的給

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

付。該研究設計為一項回溯性研究，且術式是於 1995 年至 2008 年義大利米蘭的國家癌症中心的同一個手術團隊執行。研究對象納入條件為經醫院確診為 PSM、年齡 <75 歲、沒有相關共病症、日常體能狀態 (ECOG) ≤ 2 、沒有肝臟與遠處轉移、CT 檢查後符合術前完全/接近完整的腫瘤減量手術的腹膜疾病。成本估算的部分著重在住院患者照護成本，整體的醫療成本包含醫材、藥品費、術前術後檢查費、專業醫療人員照護費用、器材折舊、手術房費用、ICU 費用。執行成本分析時，該研究根據 CRS 的複雜度分成三層級做次分析，分別為 Level 1 (1-2 次 CRS 手術)、Level 2 (3-4 次 CRS 手術) 和 Level 3 (5-6 次 CRS 手術)。目前義大利的健保 DRG 系統中，申報的編碼為 DRG 148: major small and large bowel surgical procedures, with complications，該院收到的給付額為 9,632.70 歐元；以及 DRG 408: poorly differentiated tumour undergoing major surgical procedures, with complications，該院收到的給付額為 13,557.60 歐元。研究結果顯示，以 CRS 後 HIPEC 治療 PSM 的平均住院時間為 24.3 日，其中的術前住院平均為 1 日、術後住 ICU 平均為 3 日，手術病房住院平均 18 日。加總所有入院的花費後，每個個案一次入院手術的總支出平均數為 36,015.89 歐元。整體兩年所有個案的醫療成本為 2,665,185.29 歐元，以目前申報 DRG 系統的給付額，是入不敷出的，以研究期間的兩年來算，大約赤字支出 1,861,301.99 歐元。

- F. Bagnoli 等人[66]的研究目的主要是因腹腔內腫瘤擴散手術不僅困難，涉及的程序複雜且與成本有關，而目前在義大利納入 DRG 系統中並未獲得足夠給付。因此針對腹膜切除術 (peritonectomy) 和腹腔溫熱化療 (HIPEC) 進行成本評估。本篇研究對象為 2010 年 9 月至 2013 年 5 月，24 位患有惡性間皮瘤 (malignant mesothelioma, MM)、腹膜假性黏液瘤 (pseudomyxoma peritonei, PMP)、結腸直腸 (colorectal cancer, CRC)、上皮卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 的病患。而被研究對象的納入條件為，患者具有腹膜表面惡性腫瘤並以腫瘤減量手術 (CRS)+ 腹腔溫熱化療 (HIPEC) 治療的診斷；最大年齡為 70 歲；沒有明顯的共併症；日常體能狀態 (ECOG) ≤ 2 ；只納入結腸直腸的肝轉移情況下；CT 檢查後符合術前完全/接近完整的腫瘤減量手術的腹膜疾病。每個個案的住院成本部分，包括手術室、ICU 住院、整個留院時間費、入住院前與後、DRG 給付。該研究的成本分析是由管控組評估每病患的 CRS+ HIPEC 費用。直接成本定義為和醫療服務相關，包括每位病患的臨床醫療成本、手術費用、操作房費用、病理費用、影像費用、護理費用、跨科聯合醫療照護費用、藥費、ICU 費用。間接成本包括管理併發症費用、治療失敗後的相關費用。研究結果顯示，術後住院、藥品、器材以及使用手術室是影響 CRS+ HIPEC 支出的主要因素。住院中位數為 14 天、ICU 住院中位數為 2.4 天、使用手術室中位數為 585 分鐘。而每個個案的總支出中位數為 21,744 歐元、由國家健保系統給付的中位數為 8,375 歐元。因此作者總結以目前 DRG 系統中可能無法通過適當給付抵消成本，呼籲醫療服務提供方與政策管理方之間需共同努力。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(三) 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案建議者未提供相關成本效益評估資料。

(四) 財務影響分析

本品腹腔溫熱灌注管路組及其配件是用於腹腔熱化療(HIPEC)的醫療特材，其適應症包括結腸直腸癌、胃腺癌、卵巢上皮細胞癌、闌尾癌、腹膜假黏液瘤、腹膜間皮瘤、胸膜間皮瘤及肋膜積水，因此使用本特材將相關之診療或手術，列於表十三：

表十三：腹腔溫熱灌注管路組與導管之相關診療或手術項目

腹腔溫熱灌注管路組與導管之相關診療或手術項目
1. 惡性腫瘤胸壁切除
2. 惡性縱膈腔腫瘤切除
3. 胃潰瘍或腫瘤的局部切除
4. 十二指腸腫瘤切除
5. 直腸上皮絨毛線腫瘤廣泛性切除術或癌症局部切除
6. 胰臟腫瘤或囊腫切除或摘除術
7. 腹壁腫瘤或囊腫切除或摘除術-惡性
8. 腹腔腫瘤切除術
9. 後腹腔惡性腫瘤切除併後腹腔淋巴腺摘除術
10. 膀胱腫瘤切除術
11. 婦癌分期手術
12. 婦癌減積手術
13. 卵巢癌再次手術探查術
14. 骨盆腔惡性腫瘤消滅術

首先，在目標族群推估的部分，也就是符合適應症的人數，係以 2013 年至 2017 年使用以上相關之診療或手術的人，以複合成長率做推估。預估 2019 至 2023 年將共有 8,303 人至 10,386 人經歷腹腔腫瘤相關的手術切除。

使用人數推估的部分，根據 2018 年 8 月份特殊材料專家諮詢的會議記錄中指出，台灣臨床腫瘤醫學會意見認為，約有 10% 的病人適合實行腹腔溫熱化療，且本報告查獲國外相關文獻指出[59]，此腔溫熱化療導入後約 5 年，接受本治療的結腸直腸引起腹腔內腫瘤擴散的患者，從約 4% 上升至約 10%。由於本品已於部分醫療院所以自費方式提供治療，本報告假設本品納入健保給付後的起始年使用率應會較文獻的結果高一點，並考量市場滲透率，將接受 HIPEC 治療比例假設為第一年的 6% 至第五年的 10%。據此推估，2019 至 2023 年約有 500 人至 1,040 人使用 HIPEC。在

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

預估本品年度特材費用部分，本報告以 2018 年 8 月份特殊材料專家諮詢會議結論暫訂的價格計算。本品特材用於溫熱化學藥物灌注於腹腔之治療，分為灌注管路套組及灌注導管，灌注導管每人最多使用 4 條，故本報告將以每人/次使用 4 條計算。預估本品納入給付後，未來五年年度特材費用為第一年約 5,000 萬點至第五年約 1.04 億點。因本品屬於新增關係，因此年度費用即為財務影響。

四、經濟評估結論

本報告至 2018 年 09 月 10 日止，於加拿大、英國、澳洲等醫療科技評估機構網頁查詢與本案相關之經濟評估，僅查獲英國與加拿大有相關資訊，但其中並未包括經濟評估報告的部分。

在電子資料庫相關文獻搜尋的部分，共查獲 6 篇與本案特材相關的之經濟評估研究。而這些文獻中，其中的 3 篇於結論指出，CRS+ HIPEC 可能是個符合成本效益的治療。然而這幾篇文獻的 CRS+ HIPEC 適用範圍不盡相同，並且在另一篇文獻指出[63]，此治療是否符合成本效益係根據每個國家的健康照護系統的閾值，故以上經濟相關文獻回顧結果在此僅供參考之用。

經本報告評估，以 2018 年 8 月份特殊材料專家諮詢會議結論暫訂的價格計算下，預估若通過收載給付，2019 年至 2023 年的財務影響為第一年約 5,000 萬點至第五年約 1.04 億點。

在此值得注意的是，HIPEC 用於各適應症的療效不盡相同，將可能影響各科使用該治療的比例，本報告乃使用台灣臨床腫瘤醫學會以及相關文獻的研究結果作為參數，並考量市場滲透率的方式預估未來整體使用量。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Almerie MQ, Gossedge G, Wright KE, Jayne DG. Photodynamic diagnosis for detection of peritoneal carcinomatosis. *The Journal of surgical research* 2015; 195(1): 175-187.
2. Spiliotis J, Halkia E, de Bree E. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-current perspectives. *Current oncology (Toronto, Ont)* 2016; 23(3): e266-275.
3. Rajeev R, Turaga KK. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Cytoreductive Surgery in the Management of Peritoneal Carcinomatosis. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2016; 23(1): 36-46.
4. International Recommendations for the Management of Peritoneal Metastases. Peritoneal Surface Oncology Group International. <http://www.psogi.com/psogi/international-recommendations-for-the-management-of-peritoneal-metastases/>. Published 2016. Accessed October 16, 2018.
5. The 10 Take Home Messages of PSOGI 2016. Peritoneal Surface Oncology Group International. <http://www.psogi.com/psogi/highlights-from-psogi-2016/the-10/>. Published 2016. Accessed October 16, 2018.
6. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *The American journal of surgical pathology* 2016; 40(1): 14-26.
7. Choudry HA, Pai RK. Management of Mucinous Appendiceal Tumors. *Annals of surgical oncology* 2018; 25(8): 2135-2144.
8. Rizvi SA, Syed W, Shergill R. Approach to pseudomyxoma peritonei. *World journal of gastrointestinal surgery* 2018; 10(5): 49-56.
9. Vassos N, Piso P. Metastatic Colorectal Cancer to the Peritoneum: Current Treatment Options. *Current treatment options in oncology* 2018; 19(10): 49.
10. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012; 23(10): 2479-2516.
11. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2014; 25 Suppl 3: iii1-9.
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016; 27(8):

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1386-1422.

13. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29(1): 44-70.
14. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, Version 3.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Published 2018. Accessed October 16, 2018.
15. Garcia-Fadrique A, Mehta A, Mohamed F, Dayal S, Cecil T, Moran BJ. Clinical presentation, diagnosis, classification and management of peritoneal mesothelioma: a review. *Journal of gastrointestinal oncology* 2017; 8(5): 915-924.
16. Hubert J, Thiboutot E, Dubé P, Cloutier AS, Drolet P, Sideris L. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal mesothelioma: Preliminary results and survival analysis. *Surgical Oncology* 2015; 24(1): 41-46.
17. Elias D, Goere D, Dumont F, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2014; 50(2): 332-340.
18. Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Annals of translational medicine* 2017; 5(11): 236.
19. Network. NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer Version 2.2018 – May 22, 2018. . National Comprehensive Cancer Network.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. Published 2018. Accessed October 25, 2018.
20. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 2017; 20(1): 1-19.
21. Excellence NifHaC. Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults. National Institute for Health and Care Excellence. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/resources/oesophagogastric-cancer-assessment-and-management-in-adults-pdf-1837693014469>. Published 2018. Accessed October 25, 2018.
22. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v38-v49.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

23. 臺北市立聯合醫院癌症防治研究發展中心癌症資訊網。
<http://website.tpech.gov.tw/cancer/%E7%99%8C%E7%97%87%E9%A0%90%E9%98%B2%E8%88%87%E7%AF%A9%E6%AA%A2/%E5%8D%B5%E5%B7%A2%E7%99%8C%E7%B0%A1%E4%BB%8B.html>. Accessed Oct 08, 2018.
24. 國泰綜合醫院婦產科. 卵巢癌。
<https://www.cgh.org.tw/tw/content/article/healthy/397.pdf>. Accessed Oct 16, 2018.
25. Ovarian cancer.
<https://www.nccn.org/patients/guidelines/ovarian/files/assets/common/downloads/files/ovarian.pdf>. Accessed.
26. Bhatt A, Glehen O. The role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer: A Review. *Indian journal of surgical oncology* 2016; 7(2): 188-197.
27. Bakrin N, Classe JM, Pomel C, Gouy S, Chene G, Glehen O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Journal of visceral surgery* 2014; 151(5): 347-353.
28. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *The Lancet Oncology* 2004; 5(4): 219-228.
29. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 378(3): 230-240.
30. Mulier S, Claes JP, Dierieck V, et al. Survival benefit of adding Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence. *Current pharmaceutical design* 2012; 18(25): 3793-3803.
31. Cavaliere D, Ciocchi R, Coccolini F, et al. 1st Evidence-based Italian consensus conference on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinosis from ovarian cancer. *Tumori* 2017; 103(6): 525-536.
32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/search?keywords=HIPEC>. Accessed Oct 08, 2018.
33. Medical Services Advisory Committee.
http://search.health.gov.au/s/search.html?query=Hyperthermic+Intraperitoneal+Chemotherapy&collection=health&profile=msac&Submit=&start_rank=1. Accessed Oct 08, 2018.
34. The National Institute for Health and Care Excellence. Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis (IPG331).
<https://www.nice.org.uk/search?q=Hyperthermic+Intraperitoneal+Chemotherapy>. Accessed Oct 08, 2018.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

35. Public Health England. Clinical governance.
<https://www.gov.uk/government/publications/newborn-hearing-screening-programme-nhsp-operational-guidance/4-clinical-governance>. Accessed Oct 19, 2018.
36. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=Hyperthermic+Intraperitoneal+Chemotherapy>. Accessed Oct 23, 2018.
37. Healthcare Improvement Scotland.
http://www.healthcareimprovementscotland.org/system_pages/search.aspx?p=1&rp=10&f=2%3A0&q=Hyperthermic+Intraperitoneal+Chemotherapy. Accessed Oct 23, 2018.
38. National Health Service for Scotland.
<https://nhsns.org/search?q=Hyperthermic+Intraperitoneal+Chemotherapy>. Accessed Oct 23, 2018.
39. McBride K, McFadden D, Osler T. Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of surgical research* 2013; 183(1): 246-252.
40. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(20): 3737-3743.
41. 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. *Annals of surgical oncology* 2008; 15(9): 2426-2432.
42. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. Perioperative outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal carcinomatosis: PRODIGE 7 randomized trial. *European journal of surgical oncology Conference: 36th congress of the european society of surgical oncology in partnership with the polish society of surgical oncology, ESSO 36 Poland* 2016; 42(9): S107.
43. UNICANCER. Systemic Chemotherapy With or Without Intraperitoneal Chemohyperthermia in Treating Patients Undergoing Surgery for Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769405?term=NCT00769405&rank=1>. Published 2016. Accessed October 24, 2018.
44. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC):

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PRODIGE 7. American Society of Clinical Oncology.

<https://meetinglibrary.asco.org/record/158740/abstract>. Published 2018. Accessed October 28, 2018.

45. Jacobson A. 2018 ASCO Annual Meeting Highlights: Colorectal Cancer. *The Oncologist*.
<http://theoncologist.alphamedpress.org/site/conference/asco/2018/prodige.xhtml>. Published 2018. Accessed October 28, 2018.
46. Huang CQ, Min Y, Wang SY, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget* 2017; 8(33): 55657-55683.
47. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology* 2015; 22(5): 1686-1693.
48. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *Journal of surgical oncology* 2014; 110(3): 275-284.
49. Li Y, Zhou Y, Xie C, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2012; 39(22): 1734-1740.
50. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Annals of surgical oncology* 2011; 18(6): 1575-1581.
51. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2017; 79: 1-14.
52. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2015; 41(12): 1578-1589.
53. Hotouras A, Desai D, Bhan C, Murphy J, Lampe B, Sugarbaker PH. Heated IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Literature Review. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2016; 26(4): 661-670.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

54. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Annals of surgical oncology* 2015; 22(5): 1570-1575.
55. Li CY, Alexander HR, Jr. Peritoneal Metastases from Malignant Mesothelioma. *Surgical oncology clinics of North America* 2018; 27(3): 539-549.
56. 56. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2001; 27(3): 239-243.
57. NHMRC. How to use the evidence: assessment and application of scientific evidence. Canberra: National Health and Medical Research Council : 2000.
<https://pdfs.semanticscholar.org/2d7a/07f7cdc2788de42360199ba5f86b10965b0a.pdf>. Accessed Oct 19, 2018.
58. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.
<https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>. Accessed Oct 22, 2018.
59. Razenberg LG, van Gestel YR, Creemers GJ, Verwaal VJ, Lemmens VE, de Hingh IH. Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2015; 41(4): 466-471.
60. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2013; 39(12): 1435-1443.
61. Bonastre J, Chevalier J, Elias D, et al. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 11(3): 347-353.
62. Chua TC, Martin S, Saxena A, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (peritonectomy) at the st george hospital peritoneal surface malignancy program. *Annals of Surgery* 2010; 251(2): 323-329.
63. Hultman B, Lundkvist J, Glimelius B, Nygren P, Mahteme H. Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 2012; 51(1): 112-121.
64. Lee ZJ, Chia SL, Tan G, Soo KC, Teo CCM. Cost Effectiveness of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Management of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Annals of surgical oncology* 2018; 25(8): 2340-2346.
65. Baratti D, Scivales A, Balestra MR, et al. Cost analysis of the combined procedure of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2010; 36(5): 463-469.
66. Bagnoli PF, Cananzi FC, Brocchi A, et al. Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: cost analysis and sustainability. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2015; 41(3): 386-391.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、「腹腔溫熱灌注管路組」建議給付規定

1. 須事前審查，提供 3 個月內之電腦斷層、核磁共振或正子掃描等影像檢查，確認無腹膜以外轉移病灶。
2. 限有病理報告證明為下列疾病，可接受腫瘤減量手術後，同時施行腹腔內熱化療：闌尾黏液癌(pseudomyxoma peritonei)、大腸直腸癌(colorectal cancer)、腹膜間皮瘤(peritoneal mesothelioma)、胃癌(gastric cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)。
3. 手術者須預期前述 5 項腫瘤接受減容手術前無腹膜外轉移，術中可完成適當的減容手術者(即殘存腫瘤直徑小於 0.25 公分以下)。
4. 需記錄術中下列資料，包括該次手術腹腔轉移及切除器官之相關病理報告、腹腔內溫度/時間記錄表、手術記錄及彩色相片。
5. 每次限使用腹腔溫熱灌注治療套組 1 組，灌注導管最多使用 4 條。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二、療效評估文獻搜尋策略

1. 腹膜假黏液瘤

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/18	#1	MeSH descriptor: [Pseudomyxoma Peritonei] explode all trees	2
	#2	"Pseudomyxoma peritonei" or "peritoneum pseudomyxoma" or "peritoneal pseudomyxoma "	16
	#3	#1 or #2	16
	#4	MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees	1464
	#5	HIPEC or "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" or "heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy" or "intraperitoneal chemotherapy" or "intraoperative chemotherapy" or "intraperitoneal heated chemotherapy" or "hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion"	326
	#6	#3 and (#4 or #5)	12
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/18	#1	"pseudomyxoma peritonei"[MeSH Terms] OR ("pseudomyxoma"[All Fields] AND "peritonei"[All Fields]) OR "pseudomyxoma peritonei"[All Fields] OR (("peritoneum"[MeSH Terms] OR "peritoneum"[All Fields]) AND pseudomyxoma[All Fields])	1539
	#2	"hyperthermia, induced"[MeSH Terms]	29266
	#3	"hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"[All Fields] OR "heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy"[All Fields] OR "intraperitoneal chemotherapy"[All Fields] OR "intraoperative chemotherapy"[All Fields] OR "intraperitoneal heated chemotherapy"[All Fields] OR "hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion"[All Fields]	3144
	#4	"cytoreduction surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("cytoreduction"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "cytoreduction surgical procedures"[All Fields] OR ("cytoreductive"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "cytoreductive surgery"[All Fields] OR cytoreduction[All Fields]	7257
	#5	(#2 OR #3) AND #4	2121

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	#6	#1 AND #5	351
	#7	#6 AND (systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp])	10
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/18	#1	'pseudomyxoma peritonei'/exp OR 'pseudomyxoma peritonei' OR ((('pseudomyxoma'/exp OR pseudomyxoma) AND peritonei) OR 'peritoneum pseudomyxoma'/exp OR 'peritoneum pseudomyxoma')	2231
	#2	'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR 'heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy' OR 'intraperitoneal chemotherapy' OR 'intraoperative chemotherapy' OR 'intraperitoneal heated chemotherapy' OR 'hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion'	5001
	#3	'cytoreductive surgery' OR cytoreduction	16934
	#4	#1 AND #2 AND #3	544
	#5	#4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	16

2. 大腸直腸癌

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/18	#1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	6876
	#2	"colorectal cancer" or "colon cancer"	10534
	#3	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees	274
	#4	"peritoneal carcinomatosis" or "peritoneal carcinomatoses" or "peritoneal metastasis" or "peritoneal metastases"	332
	#5	(#1 or #2) and (#3 or #4)	109
	#6	MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees	1464
	#7	HIPEC or "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" or "heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy" or "intraperitoneal chemotherapy" or "intraoperative chemotherapy" or "intraperitoneal heated chemotherapy" or "hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion"	326
	#8	MeSH descriptor: [Cytoreduction Surgical Procedures] explode all trees	28
	#9	"cytoreductive surgery" or "cytoreduction surgery"	662

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	#10	#5 and (#6 or #7) and (#8 or #9)	48
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/18	#1	"colorectal neoplasms"[MeSH Terms]	184076
	#2	"colorectal cancer"[All Fields] OR "colon cancer"[All Fields]	118439
	#3	"peritoneal neoplasms"[MeSH Terms]	14724
	#4	"peritoneal carcinomatosis"[All Fields] OR "peritoneal carcinomatoses"[All Fields] OR "peritoneal metastasis"[All Fields] OR "peritoneal metastases"[All Fields]	5355
	#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	2147
	#6	"hyperthermia, induced"[MeSH Terms]	29266
	#7	"hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"[All Fields] OR "heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy"[All Fields] OR "intraperitoneal chemotherapy"[All Fields] OR "intraoperative chemotherapy"[All Fields] OR "intraperitoneal heated chemotherapy"[All Fields] OR "hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion"[All Fields]	3144
	#8	"cytoreduction surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("cytoreduction"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "cytoreduction surgical procedures"[All Fields] OR ("cytoreductive"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "cytoreductive surgery"[All Fields] OR cytoreduction[All Fields]	7257
	#9	(#6 OR #7) AND #8	2121
	#10	#5 AND #9	582
	#11	#10 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	52
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/18	#1	'colorectal cancer' OR 'colon cancer' OR 'colorectal neoplasms'	237926
	#2	'peritoneal carcinomatosis' OR 'peritoneal carcinomatoses' OR 'peritoneal metastasis' OR 'peritoneal metastases'	8010
	#3	'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR 'heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy' OR 'intraperitoneal chemotherapy' OR 'intraoperative chemotherapy' OR 'intraperitoneal heated chemotherapy' OR 'hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion'	5001
	#4	'cytoreductive surgery' OR cytoreduction	16934

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	716
	#6	#5 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	65

3. 胃癌

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/15	#1	MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees	1464
	#2	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy	209
	#3	heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy	4
	#4	#1 OR #2 OR #3	1642
	#5	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	2205
	#6	gastric OR #5	20820
	#7	#4 AND #6	82
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/15	#1	Search "Hyperthermia, Induced"[Mesh]	29231
	#2	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	89601
	#3	Search ("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) AND "Stomach Neoplasms"[Mesh]	335
	#4	Search ("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) AND "Stomach Neoplasms"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews	40
	#5	Search (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) OR heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy	36214
	#6	Search gastric	380038
	#7	Search (((Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) OR heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy)) AND gastric	747
	#8	Search (((Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) OR heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy)) AND gastric Filters: Publication date from 2018/01/01 to 2018/12/31	31
	#9	Search (((("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) AND "Stomach Neoplasms"[Mesh] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])))) OR (((((Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) OR heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy)) AND gastric) AND	70

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
		("2018/01/01"[PDat] : "2018/12/31"[PDat])	
2018/10/15	#1	'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy'/exp OR 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR 'heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy'	2546
	#2	'thermochemotherapy'/exp OR 'thermochemotherapy'	359
	#3	#1 OR #2	2905
	#4	'stomach cancer'/exp OR 'stomach cancer'	108241
	#5	#3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	25

4. 腹膜間皮瘤

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/8	#1	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, peritoneal mesothelioma	9
	#2	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, peritoneal mesothelioma (2013 至 2018 年)	7
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/8、	#1	(("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR ("hyperthermia"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced hyperthermia"[All Fields] OR ("hyperthermic"[All Fields] AND "intraperitoneal"[All Fields] AND "chemotherapy"[All Fields]) OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"[All Fields]) AND ("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR ("hyperthermia"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced hyperthermia"[All Fields] OR "hipec"[All Fields]) AND ("peritoneum"[MeSH Terms] OR "peritoneum"[All Fields] OR "peritoneal"[All Fields]) AND ("mesothelioma"[MeSH Terms] OR "mesothelioma"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang])	184
2018/10/10	#2	(("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR ("hyperthermia"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced	94

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

		hyperthermia"[All Fields] OR ("hyperthermic"[All Fields] AND "intraperitoneal"[All Fields] AND "chemotherapy"[All Fields]) OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"[All Fields]) AND ("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR ("hyperthermia"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced hyperthermia"[All Fields] OR "hipec"[All Fields]) AND ("peritoneum"[MeSH Terms] OR "peritoneum"[All Fields] OR "peritoneal"[All Fields]) AND ("mesothelioma"[MeSH Terms] OR "mesothelioma"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) AND (("2013/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND cancer[sb])	
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/11	#1	hyperthermic AND intraperitoneal AND chemotherapy, AND peritoneal AND mesothelioma	449
	#2	('peritoneal mesothelioma, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR (peritoneal AND mesothelioma, AND hyperthermic AND intraperitoneal AND ('chemotherapy'/exp OR chemotherapy))) AND [humans]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [2013-2018]/py AND [english]/lim	126

5. 卵巢癌

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/8	#1	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, ovarian	70
	#2	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, ovarian (2013 至 2018)	59
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/8	#1	("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR ("hyperthermia"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced hyperthermia"[All Fields] OR ("hyperthermic"[All Fields] AND "intraperitoneal"[All Fields] AND "chemotherapy"[All Fields]) OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"[All Fields]) AND ("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian	638

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

		cancer"[All Fields])	
2018/1010	#2	("hyperthermia, induced"[MeSH Terms] OR ("hyperthermia"[All Fields] AND "induced"[All Fields]) OR "induced hyperthermia"[All Fields] OR ("hyperthermic"[All Fields] AND "intraperitoneal"[All Fields] AND "chemotherapy"[All Fields]) OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"[All Fields]) AND ("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian cancer"[All Fields]) AND (("2013/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND cancer[sb])	224
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2018/10/8	#1	hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, ovarian cancer' OR (hyperthermic AND intraperitoneal AND chemotherapy, AND ovarian AND ('cancer'/exp OR cancer))	708
	#2	hyperthermic AND intraperitoneal AND chemotherapy, AND ovarian AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [english]/lim AND [humans]/lim	285
	#3	#2 AND 'clinical article'/de	104
	#4	#2 AND 'clinical article'/de AND [2013-2018]/py	52
	#5	hyperthermic AND intraperitoneal AND chemotherapy, AND ovarian AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	4

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄三、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
Pubmed	2018.03.19	#1 Peritoneal Carcinomatosis #2 Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis	17	5
EMBASE	2018.03.19	#1 Peritoneal Carcinomatosis #2 Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy #3 cost	28	1/ 4 • 一篇重複於 pubmed 搜尋 • 兩篇為同一作者之不同的研討會摘要)
Cochrane	2018.03.19	#1 Peritoneal Carcinomatosis #2 Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy #3 cost	2	1 (重複於 pubmed 搜尋)