

## Sammendrag

### **EUnetHTA-rapport «REGIONAL HYPERTHERMIA FOR HIGH-RISK SOFT TISSUE SARCOMA TREATMENT» Project ID: OTCA18. Version 1.4, 28 October 2019**

Dette sammendraget er basert på en EUnetHTA-rapporten «REGIONAL HYPERTHERMIA FOR HIGH-RISK SOFT TISSUE SARCOMA TREATMENT» - Project ID: OTCA18 (Version 1.4, 28 October 2019) - som har vurdert effekten av regional varmebehandling (hypertermi) ved høy-risiko bløtvevssarkom (STS). Målet med EUnetHTA-rapporten var å vurdere om bruk av regional non-invasiv ekstern varmebehandling i tillegg til kjemoterapi og/eller radioterapi er mer effektivt og/eller tryggere enn kjemoterapi og/eller radioterapi alene for kreftpasienter med STS. Sammendraget av rapporten som blir presentert her omhandler i hovedsak data for effekt og sikkerhet.

På grunn av usikkerheten i data, slik det fremkommer av EUnetHTAs rapport, ble det vurdert av Folkehelseinstituttet at det ikke er grunnlag for å gjennomføre en helseøkonomisk evaluering i norsk kontekst på det nåværende tidspunkt. Sist i dokumentet er det presentert en tabell med sammendrag av funnene.

#### **Introduksjon**

Metoden som ble vurdert i EUnetHTAs rapport er regional varmebehandling i tillegg til konvensjonelle behandlingsformer for å kunne behandle STS. Dette blir sammenliknet med konvensjonelle behandlingsformer brukt uten varmebehandling, og inkluderte adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi og/eller radioterapi.

Den viktigste behandlingen ved STS er kirurgi som er en forutsetning for å kurere de fleste former av STS, understøttet av avanserte multimodale tiltak med mål om å redusere risikoen for lokale og spredte tilbakefall. Kjemoterapi, radioterapi, eller begge terapier, kan gis før kirurgi. Denne behandlingsformen kan brukes for å minske tumoren slik at den kan fjernes komplett, eller for å behandle alvorlig STS når det er en høy risiko for spredning. Kjemoterapi og/eller radioterapi kan også benyttes etter operasjon. I slike tilfeller er målet med behandlingen å drepe alle kreftceller som er igjen i kroppen for å kunne minske risikoen for tilbakefall av kreft.

Stråling kan være hovedtiltaket ved behandling av sarkomer hos pasienter som ikke har god nok helsetilstand for å kunne gjennomgå en operasjon. Ekstern strålebehandling er den vanligste behandlingen av STS. Kjemoterapi ved STS består vanligvis av en kombinasjon av flere kreftmedikamenter. Doxorubicin (Adriamycin) er det mest brukte medikamentet, enten alene som standard kjemoterapi eller i kombinasjon med ifosfamid.

Varmebehandling har som mål å øke temperaturen i vevet til nivåer over normal systemisk temperatur, samt å påvirke vevet slik at andre behandlinger som kjemoterapi eller radioterapi vil fungere bedre. Varmebehandling kan være lokal, regional (overflatisk og dyp) eller dekke hele kroppen, avhengig av utbredelsen på området som skal behandles. Ved regional varmebehandling blir en del av kroppen, for eksempel et organ, en kroppsdel eller et kroppshulrom oppvarmet. Regional varmebehandling ved STS blir alltid brukt i tillegg til radioterapi eller kjemoterapi, eller i

tillegg til begge deler, men er ikke effektivt som enkeltstående behandlingsmetode. Eksempler på tiltak som gir regional varmebehandling inkluderer radiobølger, mikrobølger, ultralydbølger og andre former for energi som blir brukt til å oppvarme et tumoraffisert område.

Leverandører som distribuerer systemer for varmebehandling til behandling av kreft, formidler følgende fordeler ved behandlingen: i) forbedring og forlengelse av tumor-kontroll, ii) signifikant bedre suksessrate ved kjemoterapi og radioterapi, iii) reduksjon i tumorstørrelse som gjør det mulig å fjerne den ved kirurgi, iv) ødeleggelse av tumorceller, spesielt i tilfeller der tumoren har vært resistent for behandling tidligere, v) tilbakegang av sykdom med færre symptomer og bedret livskvalitet, vi) lang tids bedring i sykdomsperioden og vii) redusert risiko for metastaser.

STS hos voksne er sjeldne tumorer, og representerer mindre enn 1% av alle nye krefttilfeller. Høyrisiko STS er en subgruppe av sarkomer som oppstår i bløtvev og som fører til en økt risiko for lokalt tilbakefall og metastaser etter behandling, som igjen fører til høy tumor-relatert dødelighet. Det finnes ingen universell definisjon av høyrisiko STS. Ifølge «European Society for Medical Oncology (ESMO), er høyrisiko sarkomer definert som høygradig maligne tumorer, plassert dypt i den subkutane fascien, som i tillegg er store med størrelse over 5 cm. Klinisk vil STS ofte oppstå som en gradvis forstørret, men smertefri masse, som kan bli stor før den forårsaker symptomer. De vanligste symptomene er smerter og parestesier eller ødemer i en ekstremitet. Generelle symptomer som feber eller vekttap er uvanlig ved denne diagnosen. Fordi dette er en sjelden diagnose og fordi det ofte er behov for multimodal behandling, anbefaler retningslinjer at evaluering og behandling av STS ideelt sett blir utført ved et senter med ekspertise på behandling av sarkomer. Bildediagnostikk av det berørte området skal inkludere MR, røntgen, CT og/eller PET. Etter bildediagnostikk er standard tiltak for å kunne diagnostisere STS utførelse av biopsier samt en undersøkelse av patologi foretatt av en spesialist innen sarkopatologi. Behandlingsmålene for STS er overlevelse, forebygging av lokale tilbakefall og opprettholdelse av funksjon.

## Metode

Etter søk på eksisterende systematiske oversikter ble det gjort søk etter primærstudier i følgende databaser: Medline (Ovid), Embase (Ovid), Cochrane og AMED. Det ble også gjort søk blant upubliserte og pågående primærstudier i clinicaltrials.gov og WHO ICTRP. I tillegg til systematiske litteratursøk ble også informasjon fra kliniske retningslinjer og generelle litteratursøk samt innspill fra kliniske eksperter og leverandører vurdert.

To personer gjennomgikk studiene uavhengig av hverandre utfra definerte kriterier. En av personene gjennomgikk et etablert skjema for å trekke ut data fra de utvalgte studiene og den andre personen reviderte dette grundig. For å vurdere de randomiserte kontrollerte studiene (RCT) ble «Cochrane Risk of Bias tool» brukt. For å vurdere de non-randomiserte studiene ble «ROBINS-I tool» brukt. For å vurdere tilliten til resultatene ble «GRADE» brukt. For å vurdere effektstørrelser ble de minimale viktige forskjellene (minimal important differences) for hvert utfallsmål inkludert, som definert av «American Society of Clinical Oncology» (ASCO). Kliniske eksperter og leverandører gjennomgikk beskrivelsene som er presentert i rapporten. Det ble også forsøkt å involvere pasienter, uten at en lyktes med dette.

## Resultater

Når effekt skulle vurderes ble studien EORTC RCT (NCT 00003052) benyttet. Dette studiet inkluderte 341 pasienter fra ni sentre i fire land (seks sentre i Tyskland, ett i Norge, ett i Østerrike og ett i USA). Pasientene ble randomisert enten til en intervensjonsgruppe som mottok fire sykluser av kjemoterapi i tillegg til regional varmebehandling neoadjuvant og etterfølgende den beste

lokalbehandling (kirurgi og/eller radioterapi) og adjuvant kjemoterapi i tillegg til regional varmebehandling. Kontrollgruppen mottok samme prosedyre, men uten regional varmebehandling. Median oppfølgingstid for utfallsmålene rapportert i EORTC 2010 var 3 år i intervensjonsgruppen og 2.6 år i kontrollgruppen. Median oppfølgingstid i EORTC 2018 var 11.3 år.

Når det gjelder sikkerhet ble resultater fra EORTC RCT og ti singlearm-studier inkludert. Singlearm-studiene ble publisert i 1995-2015 og inkluderte median 20 pasienter (range 6-97). Oppfølgingstiden strakk seg fra 8 måneder til 17.6 år.

Siden det kun ble inkludert en RCT og ti singlearm-studier ble det ikke foretatt en meta-analyse. I stedet ble det foretatt en deskriptiv analyse av dataene.

### Kliniske effekter

EORTC 2010 rapporterte 44% dødsfall i intervensjonsgruppen og 46% i kontrollgruppen, samt en hasard ratio (HR) for generell overlevelse på 0.88 (95% CI 0.64, 1.21). Median overlevelsestid var 6.6 år (95% CI 4.5, >10) i intervensjonsgruppen og 6.1 år (95% CI 3.8, >10) i kontrollgruppen. EORTC 2018 rapporterte om 54% dødsfall i intervensjonsgruppen mot 61% i kontrollgruppen. I denne studien ble det ikke rapportert HR eller median overlevelsestid for generell overlevelse.

EORTC 2018 rapporterte sykdomsspesifikk overlevelsestid median 15.4 år (95% CI 6.6, >17.0) i intervensjonsgruppen og 6.2 år (95% CI 3.2, 10.3) i kontrollgruppen og med en HR på 0.73 (95% CI 0.54, 0.98). Andelen av pasienter som døde på grunn av sykdom eller behandling var 48% i intervensjonsgruppen mot 58% i kontrollgruppen. Overlevelsesrate i intervensjonsgruppen etter 10 år var 53% i intervensjonsgruppen mot 43% i kontrollgruppen med en forskjell i risiko (risk difference, RD) på 10% (95% CI -1, 21%).

EORTC 2010 rapporterte om en objektiv responsrate på 29% i intervensjonsgruppen og 13% i kontrollgruppen (RD 16%, 95% CI 6, 26%). EORTC 2018 rapporterte om en objektiv responsrate på 30% i intervensjonsgruppen og 13% i kontrollgruppen (RD 17%, 95% CI 7, 27%).

EORTC 2018 rapporterte om en HR for sykdomsfri overlevelse på 0.71 (95% CI 0.55, 0.93). Median varighet av sykdomsfri overlevelse var 2.8 år i intervensjonsgruppen (95% CI 2.0, 4.9) og 1.5 år i kontrollgruppen (95% CI 1.1, 2.1). Antallet av pasienter med sykdomsfri overlevelse etter to år var 58% i intervensjonsgruppen og 44% i kontrollgruppen (RD 14%, 95% CI 3, 24%). Etter fire år var disse tallene henholdsvis 42% og 35% (RD 7%, 95% CI -3, 17%).

EORTC 2018 rapporterte om en HR for progresjonsfri overlevelse på 0.65 (95% CI 0.49, 0.86). Median varighet av progresjonsfri overlevelse var 5.6 år (95% CI 2.9, 8.7) i intervensjonsgruppen og 2.4 år (95% CI 1.7, 4.2) i kontrollgruppen. Andelen pasienter med progresjonsfri overlevelse etter to år var 76% i intervensjonsgruppen og 61% i kontrollgruppen (RD 15%, 95% CI 6, 25%). Etter fire år var disse tallene henholdsvis 66% og 55% (RD 11%, 95% CI 1, 21%).

EORTC 2018 rapporterte at innen intervensjonsgruppen var det 9% som fikk foretatt en amputasjon versus 11% i kontrollgruppen (RD -2%, 95% CI -11, 7%).

### Sikkerhet

EORTC 2018 rapporterte at antallet dødsfall på grunn av uønskede hendelser var 3.1% i intervensjonsgruppen og 1.2% i kontrollgruppen. (RD 2%, 95% CI -1, 5%). Median oppfølgingstid var 11 år. To av singlearm-studiene inkluderte data om død relatert til uønskede hendelser. I studien til Protsnitz og kollegaer fra 1999, døde 3.1% (95% CI 1, 9%) av pasientene på grunn av komplikasjoner

innen median oppfølgingstid på 2.6 år. I studien til Hayashi og kollegaer fra 2015 var alle pasientene i live etter en gjennomsnittlig oppfølging på 10.9 år.

EORTC 2010 rapporterte om grad 3-4 hematologisk toksisitet, nefrotoksisitet, kardiotoxiskitet, nevrotoxiskitet, gastrointestinal toksisitet, infeksjoner, muskelskjelett- og bindevevs sykdommer, skader og generelle lidelser.

#### Aspekter relatert til det etiske, det organisatoriske, pasienten og det juridiske

Bruk av teknologi for regional varmebehandling krever at det opprettes spesialiserte sentre til å administrere tiltaket. Dette kan forårsake organisatoriske og etiske utfordringer på grunn av redusert tilgjengelighet. Å leve med en STS-diagnose har både økonomiske og sosiale konsekvenser for pasienten. Implementering av varmebehandlingsteknologi kan bidra til å øke disse konsekvensene. Fra et juridisk perspektiv kan varmebehandling kreve bruk av informert samtykke.

#### Pågående kliniske studier

Det ble identifisert tre pågående kliniske studier, inkludert en RCT (HyperTET NCT02359474) som sammenlikner varmebehandling og kjemoterapi med kjemoterapi alene, og to singelarm-studier (HYPROSAR NCT01904565, UMIN000013056). Det er ikke klart når disse studiene blir ferdige. EUnetHTA-teamet vil oppdatere rapporten når data fra disse studiene foreligger.

#### Refusjon

Det gis refusjon ved bruk av varmebehandling i visse kliniske settinger i Tyskland, Sveits, Nederland, Italia, Polen og Tsjekkia. Når det gjelder andre europeiske land finnes det begrenset eller ingen informasjon. I USA gis refusjon for varmebehandling ved palliativ behandling, enten pasienter som behøver overflattisk varmebehandling eller for pasienter med livmorhalskreft som ikke tolererer kjemoterapi og som trenger dyp varmebehandling.

#### **Diskusjon**

Generell overlevelse ble valgt som hovedutfallsmål i denne vurderingen. I henhold til dette utfallsmålet ser det ut som at varmebehandling kombinert med kjemoterapi og radioterapi ikke gir vesentlige fordeler versus kjemoterapi og radioterapi alene. I EORTC 2010-rapporten oppnådde ikke resultatene terskelen for klinisk relevans satt av ASCO når det gjelder HR og median overlevelsestid. Det er viktig å merke seg at disse dataene på generell overlevelse er foreløpige data. Mer enn halvparten av pasientene var på dette tidspunkt fortsatt i live i kontrollgruppen, noe som kan bety at forfatterne ennå ikke visste medianverdien på overlevelse og at oppfølgingsperioden var for kort for å kunne observere noen effekt av varmebehandling.

I EORTC 2018 har forfatterne endret hovedutfallsmålet fra å rapportere generell overlevelse til sykdomsspesifikk overlevelse. Årsaken til endringen var at datasettet inkluderte en stor andel eldre pasienter som hadde økt risiko for død av andre årsaker. Denne utfordringen i klinisk forskning er kjent og har ført til en utvikling innen konkurrerende risiko-metodologi. Konkurrerende risiko innen medisinsk forskning oppstår når tiden til et sykdomsspesifikt endepunkt blir utelukket på grunn av død eller andre større helsemessige endringer med en annen årsak. EORTC 2018 rapporterte en bedring i utfall når tiltaket var kombinert med varmebehandling, men de justerte ikke for konkurrerende risiko. Dette kan ha ført til feilaktige effektestimat. Generelt er det slik at når utfallet overlevelse ikke justeres for konkurrerende risiko overestimerer man ofte resultatene. Rundt 4% av pasientene døde av andre årsaker i EORTC 2018. Det er på nåværende tidspunkt ingen retningslinjer innen statistisk metode når det gjelder i hvor stor grad konkurrerende årsaker er problematiske og i

hvilken grad dette kan føre til feiltolkede resultater. Svakheten i studien hvor konkurrerende risiko ikke har blitt kalkulert for kan også ha påvirket resultatene når det gjelder progresjonsfri overlevelse og sykdomsfri overlevelse.

Dødsfall på grunn av uønskede hendelser var høyere i intervensjonsgruppen med to flere dødsfall per 100 pasienter (95% CI -1, 5%). I EORTC 2010 foreslo forfatterne at dette kunne skyldes suppressjon av benmargen. EORTC-studien rapporterte om alvorlige til livstruende uønskede hendelser innen flere kliniske kategorier. Varmebehandlingen økte blant annet risikoen for leukopeni. Når det gjelder andre toksiske hendelser var konfidensintervallet bredt og inkluderte verdier som pekte både mot økt og redusert skade. Alvorlige til livstruende uønskede hendelser ble rapportert i alle singelarm-studiene. Tilliten til resultatene for hvert av utfallsmålene på effekt ble vurdert som liten. For utfallet død på grunn av uønskede hendelser ble tilliten vurdert som liten og for de andre uønskede hendelsene ble tilliten vurdert som svært liten.

De inkluderte studiene besvarte kun delvis forskningsspørsmålet i denne vurderingen. Flere av utfallsmålene som ble vurdert som særdeles viktig for å kunne ta kliniske beslutninger ble ikke undersøkt i de studiene som er tilgjengelig per dags dato.

### **Konklusjon**

De påståtte fordelene ved varmebehandling for høy-risiko bløtvevssarkom kan verken bli bekreftet eller avvist utfra tilgjengelig forskning. Det var kun én RCT som undersøkte effekten av denne metoden. Denne studien fant forbedringer når det gjelder sykdomsfri overlevelse, progresjonsfri overlevelse og sykdomsspesifikk overlevelse, men analysene justerte ikke for konkurrerende risiko og effektestimaterne kan derfor være feilaktige. Det ble ikke funnet noen viktige effekter når det gjelder korttids overlevelse. Effektestimaterne var svært upresise, både når det gjelder kliniske forbedringer og skader av betydning. Ingen langtidsdata på generell overlevelse ble publisert. Videre forskning er derfor viktig.

Varmebehandling kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi kan føre til økt skade, inkludert død på grunn av uønskede hendelser og alvorlig leukopeni. Effektestimaterne er svært usikre.

Tabell: Sammendrag av funn

Utfallsmål	Absolutt effekt (95% CI)			Relativ effekt (95% CI)	Antall deltakere (studier)	Kvalitet	Kommentarer
	Risiko kontroll	Risiko intervensjon	Forskjell				
<b>Effekt</b>							
<b>Generell overlevelse</b>							
EORTC studie (median oppfølging 3 år)				<u>HR</u> 0.88 (0.64, 1.21)	341 (1 studie)	Lav <sup>1,2,3</sup>	Foreløpige data, median ble ikke nådd ASCO definerer minimale viktige forskjeller i kreftstudier som: HR generell overlevelse 0.8 eller mindre, minimum 25% økning i median generell overlevelse
	<u>Median overlevelsestid</u> 6.1 år (3.8, >10)	6.6 år (4.5, >10)	0.5 år lengre				
	<u>Overlevelse 2 år</u> 72%	78%	6% flere (-3 to 15)	RR 1.08 (0.96, 1.22)			
	<u>Overlevelse 4 år</u> 57%	59%	2% flere (-8 to 13)	RR 1.04 (0.87, 1.24)			
EORTC trial (median oppfølging 11 år)	<u>Dødsfall</u> 61%	54%	7% færre (-17 to 4)	RR 0.89 (0.74, 1.07)	329 (1 studie)	Lav <sup>1,2</sup>	
<b>Sykdoms-spesifikk overlevelse</b>							
EORTC studie (median oppfølging 11 år)				<u>HR</u> 0.73 (0.54, 0.98)	329 (1 studie)	Lav <sup>1,2,3</sup>	
	<u>Median overlevelse</u> 6.2 år (3.2, 10.3)	15.4 år (6.6, >17.0)	9.2 år lengre				
	<u>Overlevelse 5 år</u> 51.3%	62.7%	11% flere (1 to 22)	RR 1.22 (1.01, 1.48)			
	<u>Overlevelse 10 år</u> 42.7%	52.6%	10% flere (-1 to 21)	RR 1.23 (0.98, 1.55)			

<b>Sykdomsfri overlevelse (DFS) <sup>4</sup></b>						
EORTC studie (median oppfølging 3 år)	<u>DFS 2år</u> 44%	58%	14% flere (3 to 24)	RR 1.31 (1.06, 1.62)	341 (1 studie)	Lav <sup>1,2,3</sup>
	<u>DFS 4 år</u> 35%	42%	7% flere (-3 to 17)	RR 1.20 (0.92, 1.58)		
EORTC studie (median oppfølging 11 år)				<u>HR</u> 0.71 (95% CI 0.55, 0.93)	329 (1 studie)	Lav <sup>1,2,3</sup>
	<u>Median DFS</u> 1.5 år (1.1, 2.1)	2.8 år (2.0, 4.9)	1.3 år lengre			
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS) <sup>4</sup></b>						
EORTC studie (median overlevelse 3 år)	<u>PFS 2 år</u> 61%	76%	15% flere (6 to 25)	RR 1.25 (1.08, 1.45)	341 (1 studie)	Lav <sup>1,2,3</sup>
	<u>PFS 4 år</u> 55%	66%	11% flere (1 to 21)	RR 1.20 (1.01, 1.43)		
EORTC studie (median oppfølging 11 år)				<u>HR</u> 0.65 (0.49, 0.86)	329 (1 studie)	Lav <sup>1,2,3</sup>
	<u>Median PFS</u> 2.4 år (1.7, 4.2)	5.6 år (2.9, 8.7)	3.2 år lengre			
<b>Amputasjon <sup>5</sup></b>						
EORTC studie (median oppfølging 3 år)	9%	7%	2% færre (-10 to 5)	RR 0.76 (0.29, 1.95)	206 (1 studie)	Lav <sup>1,2,3</sup>
EORTC studie (median oppfølging 11 år)	11%	9%	2% færre (-11 to 7)	RR 0.84 (0.33, 2.14)	166 (1 studie)	Lav <sup>1,2,3</sup>
<b>Helserelatert livskvalitet</b>						Utfallet ble ikke målt

<b>Smerte</b>							Utfallet ble ikke målt
<b>Objektiv responsrate</b>							
EORTC 2010 (median oppfølging 3 år)	13%	29%	16% flere (6 to 26)	RR 2.27 (1.31, 3.89)	244 (1 studie)	Lav <sup>1,2</sup>	
EORTC trial (median oppfølging 11 år)	13%	30%	17% flere (7 to 27)	RR 2.31 (1.35, 3.95)	238 (1 studie)	Lav <sup>1,2</sup>	
<b>Fatigue</b>							Utfallet ble ikke målt
<b>Motorisk funksjon</b>							Utfallet ble ikke målt
<b>Nevrologisk funksjon</b>							Utfallet ble ikke målt
<b>Psykologisk velvære</b>							Utfallet ble ikke målt
<b>Lokal tumor kontroll</b>							Utfallet ble ikke målt
<b>Lokal tumor tilbakefall</b>							Utfallet ble ikke målt
<b>Sikkerhet</b>							
<b>Dødsfall relatert til uønskede hendelser (AE)</b>							
EORTC studie (median oppfølging 11.3 år)	1.2%	3.1%	2% flere dødsfall pga AE (-1 to 5 flere)	RR 2.58 (0.51, 13.09)	329 (1 studie)	Lav <sup>1,3</sup>	
Single-arm studier (Oppfølging varighet 1–17.6 år)		0% (0 to 46) 3% (1 to 9)			103 (2 studier)	Veldig lav <sup>1,3,7</sup>	



<b>Alvorlige til livstruende AE (grad 3-4)</b>			
EORTC studie (median oppfølging 3 år)	Alvorlige til livstruende AE i følgende kategorier: hematologisk toksisitet, nefrotoksisitet, kardiotoxiskitet, nevrotoxiskitet, gastrointestinal toksisitet, infeksjoner, muskelskjelett- og bindevevs sykdommer, skader og generelle lidelser	329 (1 studie)	Veldig lav <sup>1,3,8</sup>
Single-arm studier	<u>Alvorlige til livstruende AE forekommer i alle studier</u>  <u>AE/pasient</u> 0.23–1.8 (2 studier)  <u>Variasjon pasienter med AE</u> 14–100% (2 studier)  <u>Amputasjon pga AE</u> RD 4% (1 to 10) and RD 7% (0.2 to 34) (2 studies)	312 (10 studier)	Veldig lav <sup>1,3,7,9</sup>
<b>Andre utfallsmål</b>			
<b>Pasient tilfredshet</b>			Utfallet ble ikke målt
<b>Mål på samvalg</b>			Utfallet ble ikke målt
<b>Ressursbruk</b>			Utfallet ble ikke målt

1 Nedgradert pga begrensninger ved studiekvaliteten.

2 Ikke mulig å måle samsvar mellom studiene siden det bare er én RCT inkludert.

3 95% konfidensintervall peker mot stor unøyaktighet.

4 Overlevelse har blitt analysert som generell overlevelse på 3 års oppfølging og som dødsfall forårsaket av sykdom eller behandling på 11 års oppfølging.

5 Nevner er pasienter som har fått utført kirurgisk reseksjon.

6 Nevner er pasienter med målbar sykdom.

7 Nedgradert pga risiko for publiseringsbias og nedgradert pga delvis rapportering av uønskede hendelser uten å dekke alle komponentene i behandlingen.

8 Nedgradert pga delvis rapportering av uønskede hendelser uten å dekke alle komponentene i behandlingen.

9 Nedgradert pga heterogenitet når det gjelder antallet rapporterte uønskede hendelser.

**Forkortelser:** CI Konfidensintervall; DFS Sykdomsfri overlevelse; PFS Progresjonsfri overlevelse; HR Hasard ratio; RR Relativ risiko; AE Uønskede hendelser

