

Onderwerp:	Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij intrahepatisch cholangio (cellulair) carcinoom (ICC) is geen te verzekeren prestatie meer
Samenvatting:	Het CVZ heeft een nieuw standpunt ingenomen met betrekking tot TACE bij ICC, namelijk dat TACE bij ICC niet voldoet aan het criterium "stand van de wetenschap en praktijk". Deze behandeling behoort daarmee niet meer tot de te verzekeren prestaties.
Soort uitspraak:	AaZ = adviesaanvraag Zvw
Datum:	19 april 2010
Uitgebracht aan:	SKGZ
Zorgvorm:	Geneeskundige zorg (medisch-specialistische zorg)

Onderstaand de volledige uitspraak.

Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de hoogte van vergoeding van een transarteriële chemo-embolisatie (TACE). Verweerder stelt zich op het standpunt dat de vergoeding wordt vastgesteld volgens Nederlands tarief. Verzoekster wenst een hogere vergoeding.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Het College brengt daarom een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

Vooraf merkt het College op dat de adviestaak van het College beperkt is tot de vraag of een verzekeringnemer aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van het College kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van een zorgverzekeraar op basis van de aanvullende verzekering.

Medische beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft het College dit dossier voor een medische beoordeling voorgelegd aan zijn medisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

Inleiding

Verzoekster leed aan leverkanker in de vorm van een intrahepatisch cholangio (cellulair) carcinoom (ICC). Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de hoogte van vergoeding van de kosten van een transarteriële chemo-embolisatie (TACE) in een niet-gecontracteerde instelling.

Verweerder erkent dat in dit geval aanspraak op TACE zou bestaan, maar keert slechts de kosten uit tot een maximum dat gebaseerd is op het wettelijke Nederlandse tarief voor de betreffende diagnose-behandelingscombinatie (DBC).

Cholangio(cellulair)carcinoom (CC) is een kanker die uitgaat van de galwegen. Evenals het hepatocellulair carcinoom (HCC) kan het als primaire tumor intrahepatisch gelegen zijn. Het is een andere vorm van kanker dan HCC; behandelingen die zich bewezen hebben voor HCC hoeven dan ook niet te gelden voor CC, al dan niet intrahepatisch.

In juli 2005 heeft het College het standpunt ingenomen dat TACE voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij enkele indicaties, waaronder niet-reseceerbaar cholangiocarcinoom. Dit standpunt betrof de Ziekenfondswet. Dit type standpunten bleven gelden voor de aanspraken in de Zorgverzekeringswet. In een standpunt van 19 mei 2009 heeft het College gerapporteerd over de stand van de wetenschap en praktijk bij een aantal niet-chirurgische behandelingen van levertumoren. Daarin werd onder meer vastgesteld dat TACE voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk voor de indicatie niet reseceerbaar HCC, maar over de indicatie ICC werd daarin geen nieuw standpunt ingenomen. Evenmin werd daarin het vroegere standpunt inzake ICC bevestigd of besproken.

Conclusie over de aanspraak ten tijde van de in geding zijnde behandeling

Verweerder baseert zich op de bovenstaande standpunten van het College uit 2005 en 2009 bij het erkennen dat ten tijde van de behandeling van verzoekster de TACE bij ICC een aanspraak was.

Bij de afhandeling van het geschil speelt mede een rol de gehanteerde DBC. Voor een dergelijke ingreep is de DBC die verweerder koos (62.11.00.03310035: reguliere zorg, selectieve embolisatie van de lever door een interventieradioloog) een passende. Technieken van dit type behoren tot het domein van interventieradiologen.

Het standpunt van verweerder was ten tijde van het ontstaan van het geschil vanuit zorginhoudelijk gezichtspunt juist.

De huidige beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk

Het standpunt van het College dateert van 2005. Er zijn inmiddels vijf jaar verstreken. Bovendien zijn de normen voor "stand van de wetenschap en praktijk" sedert 2005 verder ontwikkeld, en geoperationaliseerd in het rapport van het College¹. Daarom acht het College het nodig om TACE bij ICC opnieuw te beoordelen. Naar aanleiding hiervan heeft het College thans een nieuw standpunt ingenomen op basis van de medische beoordeling in het bijgaande rapport. Daaruit blijkt dat TACE bij ICC niet voldoet aan het criterium "stand van wetenschap en praktijk".

Nieuw standpunt stand van de wetenschap en praktijk

Met ingang van de datum van vaststelling van dit nieuwe standpunt door het College is TACE bij ICC geen te verzekeren prestatie meer.

Juridische beoordeling

Het College heeft kennisgenomen van de stukken. Op basis van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering en het advies van de medisch adviseur, is het College van oordeel dat verzoekster niet in aanmerking komt voor het gevraagde.

In artikel B4 van de Menzis ZorgVerzorgd polis is, voor zover voor het onderhavige geschil van belang, bepaald dat de verzekerde zorg mede wordt bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Nu de medisch adviseur heeft aangegeven dat ten tijde van het ontstaan van het geschil vanuit zorginhoudelijk gezichtspunt de TACE bij ICC een aanspraak was, komt verzoekster in aanmerking voor een vergoeding hiervan.

In artikel B9 van de Menzis ZorgVerzorgd polis is, voor zover voor het onderhavige geschil van belang, bepaald dat een verzekerde die vergoeding van kosten van zorg bij een niet-gecontracteerde zorgaanbieder in het buitenland krijgt die hij zou krijgen als hij in Nederland zou kiezen voor een niet-gecontracteerde zorgaanbieder. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

¹ Beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk, CVZ, Diemen, 2007, Publicatienummer 254

Nu de medisch adviseur heeft aangegeven dat verweerder de juiste DBC-code heeft toegepast, komt verzoekster niet in aanmerking voor een hogere vergoeding van de TACE dan het bij de toegepaste DBC-code behorende bedrag.

Aanvullende vragen

In uw brief van 9 november jl. heeft u het College de volgende aanvullende vragen gesteld:

1. Zijn de bij verzoekster uitgevoerde behandelingen conform de stand van wetenschap en praktijk?
2. Is de door verweerder aangedragen DBC-code 62.11.00.0331.0035 de meest aangewezen code?
3. Is de stelling van verweerder juist dat het E112-formulier alleen mag worden verstrekt indien het gaat om medisch spoedeisende zorg en niet om planbare zorg ter palliatie?
4. Zo niet, was verweerder gerechtigd het formulier aan verzoekster te weigeren?

Ad 1.

Uit bovenstaande medische beoordeling blijkt dat de medisch adviseur heeft aangegeven dat het standpunt van verweerder ten tijde van het ontstaan van het geschil vanuit zorginhoudelijk gezichtspunt juist was, maar dat met ingang van de datum van vaststelling van dit advies door het College TACE bij ICC geen te verzekeren prestatie meer is.

Ad 2.

Uit bovenstaande medische beoordeling blijkt dat de medisch adviseur heeft aangegeven dat de door verweerder aangedragen DBC-code een passende is.

Ad 3.

De stelling van verweerder is niet juist. Een verzekerde heeft op grond van artikel 22, lid 1, sub a van Verordening (EEG) nummer 1408/71 bij een tijdelijk verblijf altijd recht op zorg die noodzakelijk wordt. Voor niet noodzakelijke zorg mag een zorgverzekeraar de regeling van artikel 22, lid 1, sub c, onder i van Verordening (EEG) nummer 1408/71 te allen tijde toepassen. Deze regeling geeft de verzekerde recht op verstrekking van de behandeling en het verblijf waar een verzekerde in het land van behandeling ook recht op zou hebben. Het gaat hier dan om al te voorziene zorg, waarvoor door de bevoegde lidstaat (lidstaat van verzekering) toestemming wordt verleend om naar het grondgebied van een andere lidstaat te gaan teneinde aldaar een voor de gezondheidstoestand passende behandeling te ondergaan.

Ad 4.

Een E-112 formulier mag niet worden geweigerd, indien de betreffende behandeling behoort tot het verzekeringspakket van de lidstaat waar de verzekerde woont en deze behandeling hem, gelet op zijn gezondheidstoestand van dat moment en het te verwachten ziekteverloop, niet tijdig kan worden gegeven. Het bovenstaande is in het arrest "Watts"(HvJEG, C-466/04 d.d. 15 juni 2006) van het Hof van Justitie van de Europese Unie uitgesproken.

Advies

Gelet op het bovenstaande adviseert het College tot afwijzing van het verzoek.

Rapport

**Achtergrondrapportage beoordeling stand
van de wetenschap en praktijk
Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij
cholangiocarcinoom**

ICD-10 code:

C22.1 Intrahepatic bile duct carcinoma

Cholangiocarcinoma

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2010028553, zaaknummer 29123921
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteurs</i>	A. Veerman, arts
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 88 64
<i>datum</i>	15 april 2010

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Samenvatting	3
1. Inleiding	3
1.a. Aanleiding	3
1.b. Achtergrond intrahepatisch cholangiocarcinoom (ICC)	3
1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek	5
2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies	6
3. Resultaten.....	7
3.a. Resultaten literatuursearch	7
3.b. Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies	7
3.c. Effectiviteit.....	7
3.d. Standpunten en richtlijnen.....	8
4. Bespreking.....	13
5. Inhoudelijke consultatie.....	14
6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk	14
7. Literatuurlijst	14

Samenvatting

Er is onvoldoende bewijsmateriaal om aan te nemen dat transarteriële chemo-embolisatie (TACE) bij patiënten met een niet-reseceerbaar intrahepatisch cholangiocarcinoom (ICC) een relevante extra bijdrage geeft aan de overleving. Het voldoet niet aan het Zvw-criterium “volgens de stand van wetenschap en praktijk”.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

De SKGZ vraagt advies inzake een geschil over de terugbetaling van de kosten van een transarteriële chemo-embolisatie (TACE). De verzoekster in dit geschil leed aan leverkanker in de vorm van een intrahepatisch cholangiocarcinoom (ICC).

De SKGZ stelt in haar adviesvraag onder meer de volgende vraag: zijn de behandelingen die bij de verzoekster zijn uitgevoerd, conform de stand van wetenschap en praktijk?

Vroeger standpunt

In juli 2005 heeft het CVZ het standpunt ingenomen dat TACE voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij enkele indicaties, waaronder niet-reseceerbaar cholangiocarcinoom. In 2009 heeft het CVZ een uitvoerig literatuuronderzoek laten doen naar alle mogelijk niet-chirurgische behandelingen van intra-hepatische maligniteiten, maar het intrahepatisch cholangiocarcinoom (ICC) is daarin niet meege-nomen. Op basis daarvan heeft het CVZ in zijn standpunt van 19 mei 2009 onder meer vastgesteld dat TACE voldoet aan de stand van wetenschap voor de indicatie niet reseceerbaar HCC, maar over de indicatie ICC wordt daarin geen expliciet nieuw standpunt ingenomen.

Herziening nodig

Omdat het standpunt over TACE bij ICC uit 2005 dateert en er inmiddels 5 jaar verstreken zijn, is het nodig om opnieuw een standpunt in te nemen. Enkele malen per jaar wordt het CVZ geconfronteerd met geschillen over deze interventie.

Begrippen

1.b. Achtergrond intrahepatisch cholangio(cellulair)carcinoom (ICC)

Cholangiocarcinoom (CC) is een kanker die uitgaat van de galwegen. Het wordt ook wel bestempeld als cholangiocellulair carcinoom. Evenals het hepatocellulair

carcinoom (HCC) kan het als primaire tumor intrahepatisch gelegen zijn: ICC. Het is een andere vorm van kanker dan HCC, en de bewijzen voor de (palliatieve) effectiviteit van TACE bij HCC hoeven dan ook niet te gelden voor ICC, al dan niet intrahepatisch.

Het cholangiocarcinoom valt onder het begrip “primair levercarcinoom”, samen met het hepatocellulaire carcinoom (HCC), dat veel vaker voorkomt.

- (Patho)fysiologie*** Cholangiocarcinomen (CC) zijn kwaadaardige tumoren die uitgaan van het epitheel van de galwegen en de galblaas. Op basis van lokalisatie worden ze ingedeeld in 1. Intrahepatisch (ICC), 2. perihilair (zg. Klatskin-tumoren) en 3. distaal. Er zijn bepaalde risicofactoren voor het optreden van CC, maar de meeste gevallen treden op zonder dat er zo'n factor aanwezig is. De risicofactoren zijn primaire scleroserende cholangitis (PSC), infecties met de parasiet Leverbot, hepatothiasis, congenitale galcysten, levercirrhose, chronische virale leverinfecties (HBV, HCV) en bepaalde chemische stoffen, waarvan het vroeger gebruikte röntgencontrastmiddel thorostrast een berucht voorbeeld is.
- Prevalentie*** In de Nederlandse richtlijn galgangcarcinoom (ref) wordt een jaarlijkse incidentie in de Westerse landen vermeld van 1 op 100.000, toenemend met de leeftijd en voor beide geslachten gelijk. Uit de US worden incidentiecijfers van 1 à 2 per 100.000/jaar. Door onbekende oorzaak is de incidentie van ICC in de westerse landen aan het stijgen, terwijl die van extrahepatische CC juist dalen(1).
- Spontaan beloop*** Onbehandeld verloopt ICC uiteindelijk altijd fataal. De enige kans op genezing ervan is chirurgische verwijdering. De mediane overlevingstijd ingeval van een niet-reseceerbaar ICC liep in 1995 in verschillende publicaties uiteen van 6 tot 12 maanden(2).
- Standaardbehandeling*** Als de tumor niet chirurgisch te verwijderen valt (niet reseceerbaar is) dan valt met palliatieve behandeling in diverse modaliteiten gedurende enige tijd symptoomverbetering of een aantal levensmaanden, mogelijk tot meer dan een jaar, winst te behalen. Palliatie betreft dan behandeling van de galwegobstructie (drainage of stenting van de galwegen) of palliatieve radiotherapie of systemische chemotherapie(2).

Nieuwe interventie: TACE Transarteriële chemo-embolisatie (TACE) is: het selectief emboliseren van het tumorvatbed, via de voedende arterie, met een emulsie van een chemotherapeuticum en lipiodol, gevolgd door embolisatie-deeltjes of gelschuim. Nieuwere technieken zijn het emboliseren met zetmeeldeeltjes of microsferes die geladen zijn met het toepasselijke chemotherapeuticum, doorgaans cisplatin, doxorubicin, gemcitabin, oxiplatin, mitomycin of een combinatie daarvan. De bedoeling daarvan is, om op die manier de tumor bloot te stellen aan een sterke concentratie van chemotherapeutica zonder het hele lichaam daarmee te belasten, zoals bij systemische chemotherapie het geval zou zijn(3). Een TACE-kuur vergt dat de patiënt een aantal keren via een intra-arteriële catheter het middel toegediend krijgt in de arterie, die de tumor voedt.

Vraagstelling **1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek**
Welk bewijsmateriaal is er voor de effectiviteit van TACE als palliatieve behandeling van niet-receseerbaar cholangiocarcinoom?

Relevante uitkomstmaten Maanden extra overleving.
De kwaliteit van leven in de resterende overlevingstijd. "response", "stable" en "progression" zijn als secundaire maat te beschouwen, omdat die termen vooral betrekking hebben op de bevindingen van beeldvormende diagnostiek over het gedrag van de tumor.

2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

<i>Zoektermen</i>	Gezocht werd in Medline (Pubmed) met het volgende zoek-algorithme: (transcatheter arterial chemoembolization OR TACE OR Chemoembolization) AND (cholangiocarcinoma OR cholangiocellular carcinoma).
<i>Databases</i>	De literatuur search is op 11 januari 2010 doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library.
<i>Selectiecriteria</i>	<p>Inclusie en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.</p> <p>Geïncludeerd werden alle artikelen die op basis van klinische gegevens verslag deden over het ziektebeloop van ICC-patiënten die met TACE waren behandeld.</p>

3. Resultaten

3.a. Resultaten literatuursearch

Uit de 62 artikelen werden handmatig diegene geselecteerd, die relevant waren voor de beantwoording van de vraag naar de effectiviteit. De geselecteerde studies zijn weergegeven in Tabel 1.

3.b. Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Tabel 1. De gegevens zijn daarin geordend volgens de PICO-methode (patiënt, interventie, comparatie, outcome).

De artikelen zijn vrijwel helemaal van niet-vergelijkende aard. Slechts 2 studies hebben een soort controlegroep(4,5) maar in het eerste geval is dat een reeks gevallen uit het verleden, op geen enkele wijze gematcht. Ook de verdere algemeen geneeskundige behandeling was in dat verleden wellicht nog minder effectief dan inmiddels bij de behandelde groep het geval was. In het tweede geval waren de controles patiënten die de behandeling weigerden. Ook hier dus een mogelijk negatieve selectie, die bovendien ook bij de verdere medische begeleiding voor een minimale behandeling kozen. Uit dit type vergelijking kunnen dan ook geen conclusies getrokken worden. De andere series en casussen hadden helemaal geen controlegroep.

In veel studies zijn de resultaten weergegeven als aantallen patiënten die als respectievelijk “response”, “stable” en “progression” werden aangemerkt. Dit betrof dan de reactie van de tumor op de behandeling, en niet het klinische beloop. Dit zegt dus te weinig over de feitelijke extra overleving en de kwaliteit daarvan, om als uitkomstmaat voor de uiteindelijke effectiviteit te kunnen gelden.

3.c. Effectiviteit

In de tabel zijn de primaire en belangrijkste secundaire uitkomstmaten weergegeven. De zeer grote spreiding van de overlevingsperioden overlapt in grote mate de gerapporteerde cijfers over overleving bij patiënten die geen TACE-behandeling kregen, maar enig andere vorm van begeleiding of behandeling.

De gerapporteerde responses en stable diseases maken wel duidelijk dat de chemotherapie plaatselijk vaak goed aanslaat. Helaas ontbreekt een methodologisch goed opgezet prospectief onderzoek, zodat over de relatieve effectiviteit van de verschillende TACE-regimes ten opzichte van elkaar en ten opzichte van een andere aanpak weinig te zeggen is. Zie voor een verdere bespreking van de bevindingen bij deze literatuurstudie paragraaf 4 “bespreking”.

3.d. Standpunten en richtlijnen

Over de behandeling van ICC zijn geen specifieke richtlijnen gevonden.

De Amerikaanse verzekeraar Cigna heeft op basis van een eigen review(6) besloten om TACE slechts te vergoeden bij de indicaties levermetastasen van neuro-endocriene tumoren, als symptomatische therapie de symptomen niet onder controle heeft gebracht, en bij niet-reseceerbaar HCC. Andere indicaties zijn uitgesloten.

De Amerikaanse verzekeraar Aetna(7) concludeert op basis van een eigen literatuuronderzoek tot dezelfde beperkingen.

Tabel 1 Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek,	Patiënten (aantallen etc.)	Interventie	Comparison	Outcome	Commentaar	Bewijs-klasse ¹
Poggi(3) 2008	Feasibility study naar TACE met oxyplatin-eluting microspheres (OEM) bij niet-receceerbare intrahepatische maligniteit	8 intrahepatische metastasen colorectaal ca (CRC); 7 ICC patiënten	TACE met OEM	4 pat. Met met intrahepatische metastasen CRC. Voor de ICC geen vergelijkingspatiënten.	Van de 7 ICC-casussen: 1 partial response, 4 stable disease, 2 progression. Voor de ICC apt. Afzonderlijk worden geen getalen over overleving gerapporteerd	Bedoeld als feasibility study. Geen vergelijking voor ICC-pat. Geen relevante palliatie aangetoond. De overleving wordt voor beide indicaties samen gepresenteerd in één Meier-Kaplan curve.	B/C
Kirchoff(8) 2005	Serie, toxiciteits en effectonderzoek.	8 ICC	Sytemische met Gemcitabine + TACE met doxorubicin zetmeel microspheres	geen	3 partial responses, 5 stable diseases Overleving: varieert van 9 tot >16 mnd.	Leverst geen gegevens op waaruit meerwaarde boven alleen systemische therapie zou blijken	C
Feun(9) 1999	Fase I onderzoek	15 HCC 3 ICC Voorts 12 metastasepat. Van diverse tumoren	Lipiodol-TACE met Cisplatin en oplopende dosis Thiotepa	Geen	Van de 18 HCC/ICC 3 partial responses. Mediane overleving 7 maanden (varieert van 1 tot 15 maanden)	Fase 1 studie. Geen overzichtelijke resultaten per indicatie.	C

Aljiffry(2) 2009	Overzichtsartikel over ICC, vorderingen 1999-2009 diagnose, behandeling en palliatie					Tace met Gemcitabin, cisplatin en doxorubicin in verschillende combinaties wordt goed verdragen, maar voordelen qua overleving zijn niet aangetoond	"D"
Poggi(4) 2009	Feasibility study Als Poggi 2008, uitbreiding met enkele patiënten	9 ICC patiënten	TACE met OEM	Historische groep 11 ICC met alleen systemisch chemotherapie	Time to progression niet significant beter dan controlegroep Time to death significant beter dan controlegroep	Selecte en historische (dus mogelijk ongunstige) controlegroep. De gevonden verschillen hoeven dus niets te betekenen	B/C
Aliberti(5) 2008	Serie/selecte vergelijking, Feasibility study	11 ICC TACE 9 ICC, weigeren TACE	TACE met Doxorubicin microspheres	9 weigeraars, zonder chemo- therapie,	Na 13 maanden: 9/11 overlevers in de behandelgroep 2/9 overlevers in de onbehandelde groep	De controlegroep bestaat uit weigeraars, dus een negatieve selectie. De gevonden verschillen hoeven dus niets te betekenen. Geen vergelijking met systemische chemo- therapie Feitelijk niet meer dan een feasibility study	B/C
Gusani(10) 2008	Verslag van bevindingen van een serie	42 ICC	TACE met gemcitabin, oxiplatin en cisplatin in verschillende combinaties en volgordes.	geen	Overlevingsduur vergeleken van de verschillende regimes. Gemiddelde bij alle TACE's was 9,1 maand	Geen vergelijkende gegevens voor de TACE als methode. Geen conclusies over de waarde ivm andere regimes te trekken.	C

Kim(11) 2008	Serie TACE/TACI Bevindingen van een serie	49 ICC patiënten	TACE of TACI, Verschillende embolisatiemiddelen, alleen cisplatin als chemotherapeuticum	geen	Mediane overleving 12 maanden Gemiddelde overleving 24 maanden	Geen conclusies te trekken over de waarde in vergelijking met andere regimes.	C
Herber(12) 2007	Serie TACE	15 ICC patiënten	Tace met mitomycin C in lipiodol	geen	Overlevingscurve.: 1 jaar: 51,3% 2 jaar: 27,5% 3 jaar 27.5% 5 jaar: 0% Mediaan 16,3 mnd, gem. 21,1 mnd	Geen conclusies te trekken over de waarde in vergelijking met andere regimes	C
Spangenberg(13) 2007	Overzichtsartikel over regionale behandeling van levertumoren					Over Tace bij ICC: op basis van de artikelen van Burger (15) en Kirchoff (8) menen de reviewers dat TACE het behandelingsconcept zou kunnen aanvullen, maar dat verdere gerandomiseerde onderzoeken bij grotere aantallen vereist zijn om de plaats van TACE bij deze indicatie te bepalen	C/D
Wu(14) 2007	Case report	1 ICC	TACE met Miotomycin C en Epirubicin in zetmeelbolletjes	geen	Na TACE werd de tumor alsnog resectabel; in leven zonder recidief na 25 maanden	Geen conclusie mogelijk of wellicht de tumor in eerste instantie toch resectabel was.	C
Burger(15) 2005	Serie	15 ICC 2 perihilaire (klatskin)	TACE met lipiodol en polyvinylalcohol spondeeltjes, Combi van cisplatin, doxorubicin en mitomycin C	geen	Overlevingscurve vanaf datum van diagnose Mediane overleving 23 mnd (95% CI 15,4-30,6)	De auteurs concluderen ten onrechte dat dit aantoont dat TACE verre superieur is boven andere regimes. Het onderzoek zelf kent geen vergelijkingsgroep, de vergelijking met historische overlevingstijden van eerdere patiënten heeft geen geldigheid door de selectiecriteria in deze serie.	C

Pirschel(16) 1993	Serie met registratie van de overlevingstijd.	25 HCC en ICC patiënten, onderverdeling niet gespecificeerd	TACE met lipiodol-epirubicin	geen	In de 3,5 jaar onderzoeksperiode overleden 16/25 pat. De nog levende: 9,2 tot 28,4 (gem 21 maanden overleving. Overledenen:afhankelijk van de vascularisatiegraad van de tumor. Zeer slechte prognose bij vaatarme tumoren.	De overlevingstijden worden afgezet tegen een veronderstelde overleving van 2-8 maanden in onbehandelde patiënten. Belangrijkste gegeven lijkt, dat vascularisatiegraad van de tumor bepalend is voor het succes.	C
Vogl(17) 2006	Klinisch onderzoek naar maximaal te tolereren dosis en optimale TACE techniek	17 ICC pat. 7 levermetast. pancrasca pat.	TACE gemcitabin. Mét (groep A) resp zonder (groep B) microspheres	Vergelijkingsselement tussen A en B (12-12)	Tot progressie: Tot Overl.: Groep A: 6,8 mnd 20,2 mnd Groep B 4,2 mnd 13,5 mnd	Aanwijzingen voor superioriteit van meerwaarde van microspheres bij TACE, maar niet van de methode als zodanig. Hoge doses gemcitabin getolereerd.	C

4. Bespreking

Verskillende TACE-toepassingen

De TACE-behandelingen waarover de gevonden artikelen rapporteren, verschillen op meerdere punten van elkaar: Er is sprake van vijf verschillende chemotherapeutica, die in wisselende combinaties hun toepassing vinden. Bovendien is er een scala aan embolisatiemiddelen en chemotherapeutica-dragers. Een helder beeld van de optimale techniek om de waarde van TACE bij ICC verder te evalueren is hier niet uit af te leiden.

Geen goede vergelijkende studies

Uit de gerapporteerde responses en stable diseases is wel af te leiden dat er een lokaal antitumor effect is, maar de overlevingstijden zijn zo breed gespreid, en de vermelde overlevingstijden overlappen zózeer met die van andere regimes, dat niet te zeggen is wat de relatieve waarde van de TACE geweest is. De geraadpleegde literatuur bevat onvoldoende systematische gegevens om over de kwaliteit van leven in de resterende maanden een uitspraak te kunnen doen. Voor zover er een vergelijkend element in de rapportages zat, spelen er zulke sterke selectie-effecten mee, dat er geen conclusies aan verbonden kunnen worden. Ook slechtere overleving van niet-TACE-patiënten uit eerdere decaden vormen geen geldig referentiepunt. Immers, de algemene medische zorg en andere palliatieve technieken hebben ook niet stilgestaan.

Problemen bij genereren van evidence

ICC komt veel minder voor dan HCC. Dat levert een relatief probleem op bij het verkrijgen van evidence in vergelijking met HCC. Toch is het mogelijk om methodologisch verantwoorde prospectieve evaluaties te doen. Het gaat immers om een ingrijpende behandeling, waarvan niemand echt weet of die de moeite waard is. In dit literatuuroverzicht komen in totaal ongeveer 175 ICC-patiënten voor, er is één serie met 49 ICC-patiënten(11). Het is dus niet zó een zeldzame situatie, dat behoorlijke series niet zijn op te zetten.

Géén “stand van W&P”

Het bovenstaande leidt tot de conclusie, dat de TACE bij ICC niet beschouwd kan worden als voldoende geëvalueerd om te gelden als “stand van wetenschap en praktijk”.

L

5. Inhoudelijke consultatie

Het rapport is in concept voorgelegd aan prof. dr. J. IJzermans, leverchirurg Erasmus MC. Deze concludeert dat het helder is geschreven en zijns inziens alle relevante informatie bevat. De conclusie dat er in de literatuur geen gegevens zijn die TACE voor ICC steunen, onderschrijft hij volledig.

6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

De behandeling van niet-reseceerbaar intrahepatisch cholangio(cellulair) carcinoom (ICC) met transarteriële chemo-embolisatie is geen zorg conform de stand van wetenschap en praktijk.

Ingangsdatum Datum verschijning van dit rapport.

7. Literatuurlijst

1. Lowe RC, Afdhal NH, Anderson C. Epidemiology, pathogenesis and classification of cholangiocarcinoma. UpToDate 2009;
2. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. World J Gastroenterol 2009;15:4240-62.
3. Poggi G, Quaretti P, Minoia C, et al. Transhepatic arterial chemoembolization with oxaliplatin-eluting microspheres (OEM-TACE) for unresectable hepatic tumors. Anticancer Res 2008;28:3835-42.
4. Poggi G, Amatu A, Montagna B, et al. OEM-TACE: a new therapeutic approach in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 2009;32:1187-92.
5. Aliberti C, Benea G, Tilli M, et al. Chemoembolization (TACE) of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with slow-release doxorubicin-eluting beads: preliminary results. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31:883-8.
6. CIGNA. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) of Liver Tumors. 2009. Geraadpleegd in Jan. 2010 via http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0282_coveragepositioncriteria_transcath_arterial_chemoembol_tace.pdf.
7. AETNA. Liver Neoplasms - Treatment Approaches. 2009. Geraadpleegd in Jan. 2010 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0268.html.
8. Kirchoff T, Zender L, Merkesdal S, et al. Initial experience from a combination of systemic and regional chemotherapy in the treatment of patients with nonresectable cholangiocellular carcinoma in the liver. World J Gastroenterol 2005;11:1091-5.
9. Feun LG, Reddy KR, Scagnelli T, et al. A phase I study of chemoembolization with cisplatin, thiotepa, and lipiodol for primary and metastatic liver cancer. Am J Clin Oncol 1999;22:375-80.

10. Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2008;12:129-37.
11. Kim JH, Yoon HK, Sung KB, et al. Transcatheter arterial chemoembolization or chemoinfusion for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical efficacy and factors influencing outcomes. *Cancer* 2008;113:1614-22.
12. Herber S, Otto G, Schneider J, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:1156-65.
13. Spangenberg HC, Mohr L, Blum HE. Regionale Therapie von Lebertumoren. *Internist (Berl)* 2007;48:40-5.
14. Wu Y, Saiura A, Yamamoto J, et al. Locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma successfully resected after transcatheter arterial chemoembolization with degradable starch microspheres: report of a case. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1345-7.
15. Burger I, Hong K, Schulick R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:353-61.
16. Pirschel J, Lauchart W. Langzeitergebnisse nach Chemoembolisierung primärer Leberkarzinome mit Epirubicin-Lipiodol. *Helv Chir Acta* 1993;59:631-6.

¹ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgn. 27071300):
 A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.