

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014010006

Datum 31 januari 2014
Betreft Standpunt transarteriële chemoembolisatie (TACE) bij
neuroendocriene levermetastasen

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

Mw. mr. B. Blekkenhorst

+31 (0)20 797 8542

Onze referentie
2014010006

Geachte mevrouw Schippers,

Graag bieden wij u het rapport aan met ons standpunt over transarteriële chemoembolisatie (TACE) bij neuroendocriene levermetastasen.

Het CVZ concludeert dat TACE voor palliatieve behandeling in salvagesetting van niet-reseceerbare functionerende neuroendocriene levermetastasen aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. Deze behandeling behoort daarmee voor de bovengenoemde indicatie tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Bijlage: Standpunt transarteriële chemoembolisatie (TACE) bij neuroendocriene levermetastasen

Transarteriële Chemoembolisatie (TACE) bij
Neuroendocriene Levermetastasen (NELM)

Datum 28 januari 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014008939 (zaaknummer 2013023813)
Contactpersoon	Mw. mr. B. Blekkenhorst +31 (0)20 797 8542
Afdeling	Sector Zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—6
1.1	Aanleiding—6
1.2	Centrale vraag—6
1.3	Leeswijzer—6
2	Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—7
2.1	Wat zijn de criteria?—7
2.2	Hoe toetsen wij?—7
3	Voldoet de zorgnorm aan de criteria?—9
3.1	Om welke indicatie gaat het?—9
3.2	Voldoet de zorgnorm bij behandeling van patiënten met NELM aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?—9
3.2.1	Aandoening—9
3.2.2	Standaardbehandeling—9
3.2.3	Nieuwe behandeling—9
3.2.4	Vraagstelling literatuuronderzoek—10
3.2.5	Resultaten literatuuronderzoek—10
3.2.6	Effectiviteit volgens studies—10
3.3	Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk—10
3.4	Advies Wetenschappelijke Adviesraad—10
4	Consultatie—11
5	Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—13
6	Consequenties voor de praktijk—15
6.1	Zorgactiviteiten—15
6.2	Aanspraakcode—15

Samenvatting

Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk van transarteriële chemoembolisatie (TACE) bij patiënten met neuroendocriene levermetastasen (NELM).

Op dit moment is chirurgische verwijdering de enige bewezen effectieve behandeling voor NELM. Patiënten met niet-reseceerbare NELM kunnen last hebben van symptomen van de door de tumor geproduceerde hormonen. Ze kunnen in aanmerking komen voor TACE indien de best supportieve care geen baat heeft of onvoldoende is voor symptoomcontrole. Gezien het langzame beloop van de aandoening hebben de symptomen een direct negatieve effect op de kwaliteit van leven. Doel van de behandeling is dan niet het bestrijden van de tumor maar van de symptomen.

Gerandomiseerde (dubbelblinde) vergelijkende studies van TACE in salvagesetting ontbreken. Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening vooral bij de bovengenoemde patiëntenpopulatie en vanwege het directe effect van salvagebehandeling op de symptomen zijn (systematische) reviews van prospectieve studies en case series meegenomen in de beoordeling. Op grond van de gevonden literatuur over de toepassing van TACE bij NELM is er een duidelijk effect op hormoonproductie en de symptomen daarvan. De palliatieve toepassing van TACE voor niet-reseceerbare NELM is genoemd in een aantal Nederlandse en internationale richtlijnen.

Het CVZ concludeert dat op dit moment TACE voor palliatieve behandeling in salvagesetting van niet-reseceerbare functionerende neuroendocriene levermetastasen voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Hierdoor is verstrekking danwel vergoeding bij de juiste indicatie mogelijk uit de zogenoemde basisverzekering.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In 2009 heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ) een standpunt¹ ingenomen over niet-chirurgische locoregionale interventies bij levertumoren. Op basis van een systematische review nam het CVZ het standpunt in dat slechts enkele interventies bij levertumoren voldoen aan het criterium van 'de stand van de wetenschap en praktijk':

1. voor het hepatocellulair carcinoom: PEI, RFA en TACE.
2. voor levermetastasen: HAI.

Naar aanleiding van een geschil tussen een verzekeraar en een verzekerde, ingediend bij de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft het CVZ opnieuw een literatuuronderzoek gedaan naar de stand van de wetenschap en praktijk van transarteriële chemoembolisatie (TACE) bij neuroendocriene levermetastasen (NELM). Het geschil is inmiddels ingetrokken, maar het CVZ heeft besloten om naar aanleiding van dit signaal toch een standpunt uit te brengen.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of TACE als behandeling van NELM in salvagesetting voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 3 wordt besproken dat de behoefte aan behandeling van neuroendocriene levermetastasen een te verzekeren risico is. Daarna wordt besproken of TACE als behandeling van NELM voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 5 komt de conclusie aan bod en tenslotte wordt in hoofdstuk 6 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.

¹ CVZ 19 mei 2009, DM5 28014030

2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?

2.1 Wat zijn de criteria?

Een interventie valt alleen onder de te verzekeren prestaties (basisverzekering) wanneer deze voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. Het omschrijft deze risico's als 'de behoefte aan geneeskundige zorg enz.'. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de basisverzekering wanneer deze (één van) deze risico's dekt.

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft dat het moet gaan om zorg zoals deze pleegt te worden geboden door de daar genoemde zorgaanbieders.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft het laatste criterium: een zorgvorm valt verder alleen onder de basisverzekering wanneer de zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk als effectief kan worden beschouwd.

2.2 Hoe toetsen wij?

Nadat we hebben vastgesteld of een zorgvorm (één van) de risico's uit artikel 10 van de Zorgverzekeringswet dekt en door de genoemde zorgaanbieders pleegt te worden aangeboden, bepalen we of de zorgvorm voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en de praktijk.

Wij hebben onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. We onderzoeken of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgen we het de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is ons algemene uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kunnen we beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoeg nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.

3 Voldoet de zorgnorm aan de criteria?

3.1 Om welke indicatie gaat het?

Neuroendocriene levermetastasen.

3.2 Voldoet de zorgnorm bij behandeling van patiënten met NELM aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?

In dit standpunt gaat het om TACE bij NELM. Er is een literatuuronderzoek door het CVZ uitgevoerd om te beoordelen of TACE bij NELM in salvagesetting voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het literatuuronderzoek is als achtergrondrapportage bijgevoegd. Hieronder volgt een samenvatting.

3.2.1 Aandoening

Neuroendocriene tumoren (NET) zijn zeldzame tumoren, die zich kunnen kenmerken door de productie van actieve stoffen. Ze ontstaan uit cellen die hormonen produceren, de zogenaamde neuroendocriene cellen. NET beslaat 1-2 procent van alle kankers.

Neuroendocriene cellen komen onder andere voor in het maag-, darm- en longstelsel en in de alvleesklier (pancreas). Er zijn verschillende soorten neuroendocriene tumoren, afhankelijk van de locatie en de belangrijkste stof die door een tumor wordt aangemaakt, spreken we van carcinoïd tumoren, gastrinomen, glucagonomen, insulinoomen of VIPomen. De verschillende stoffen en hormonen die deze NET produceren kunnen vervolgens allerlei klachten veroorzaken.

Meer dan de helft van de tumoren kunnen getypeerd worden als "niet-functionerend" (geen hormonen producerend). Ruim 40% valt onder het subtype "functionerend" (hormoon producerend), waarvan insulinoom (17%) en gastrinoom (13%) het meest voorkomen, terwijl glucagonoom (6%) en VIPoom (5%) veel minder vertegenwoordigd zijn.

3.2.2 Standaardbehandeling

Het behandelarsenaal voor het NELM is breed. Behandelingsmogelijkheden van het NELM zijn chirurgische resectie, levertransplantatie, locoregionale interventies (zoals (chemo)embolisatie, radiofrequent ablatie, selectieve radiotherapie) en systemisch therapieën zoals medicamenteuze therapie (somatostatine-analogen en interferon-alfa), chemotherapie en radionuclide (targeted) therapieën.

Op dit moment is chirurgische verwijdering de enige bewezen effectieve behandeling voor NELM. Ook dan is niet sprake van een in opzet curatieve behandeling maar van palliatie. Maar in meeste gevallen (tot ongeveer 90 procent) is de chirurgische resectie van een levermetastase niet mogelijk. Als chirurgische behandeling niet mogelijk is, dan is in salvage setting functionele tumorablatie met behulp van TACE een optie. Doel van de behandeling is dan niet het bestrijden van de tumor maar van de symptomen.

3.2.3 Nieuwe behandeling

TACE is het selectief emboliseren van het tumorvatbed via de voedende arterie, met een emulsie van een chemotherapeutikum en lipiodol, gevolgd door

embolisatie-deeltjes of gelschuim. Meer recente TACE-technieken zijn: het emboliseren met zetmeel-deeltjes of microsferes die geladen zijn met het toepasselijke chemotherapeuticum, doorgaans cisplatin, doxorubicin, gemcitabin, oxiplatin, mitomycin of een combinatie daarvan. De bedoeling 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. Een TACE behandeling vergt dat de patiënt een aantal keren via een intra-arteriële katheter het middel toegediend krijgt in het bloedvat dat de tumor van bloed voorziet.

3.2.4 *Vraagstelling literatuuronderzoek*

De vraag is of TACE als behandeling van neuroendocriene levermetastasen in salvagesetting voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het CVZ heeft specifiek de effectiviteit van TACE in salvagesetting bij levermetastasen van een functionerende neuroendocriene tumor meegenomen. De directe bijdrage van symptomenvermindering aan kwaliteit van leven is aanleiding voor de vraagstelling van dit standpunt.

3.2.5 *Resultaten literatuuronderzoek*

Uit de gevonden publicaties zijn vier relevante artikelen, vier standpunten en elf richtlijnen geselecteerd. De geselecteerde studies, gevonden standpunten en richtlijnen zijn weergegeven in Bijlagen 1 tot en met 3 van de achtergrondrapportage. Geen van de studies is een vergelijkende studie.

3.2.6 *Effectiviteit volgens studies*

Op grond van de gevonden literatuur lijkt de toepassing van TACE effectief als salvagebehandeling voor niet-reseceerbare functionerende NELM. Deze conclusie gebaseerd op de bewijsklasse C (review van niet-vergelijkende case series; Yang 2012). Conclusie van deze systematische uitgevoerde literatuurreview van de werkzaamheid en veiligheid van het toepassen van TACE als behandeling van niet-reseceerbare NELM is dat TACE bij deze indicatie veilig en effectief is.

Over het palliatieve effect van TACE bij NELM concludeerden Arrese et al. (2013), John et al. (2012) en Zappa et al. (2012) in dezelfde richting als Yang et al. Conclusie was dat zelfs bij de aanwezigheid van metastasen buiten de lever, palliatief effect toch bereikt kan worden met TACE behandeling.

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 1 bij de achtergrondrapportage.

3.3 **Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk**

Op basis van de beschikbare literatuur concludeert het CVZ dat TACE voor palliatieve behandeling in salvagesetting van niet-reseceerbare functionerende neuroendocriene levermetastasen voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

3.4 **Advies Wetenschappelijke Adviesraad**

De resultaten en conclusies van het literatuuronderzoek door het CVZ zijn besproken op 9 december 2013 besproken in de vergadering van de Commissie Cure van de Wetenschappelijke Adviesraad van het CVZ. De Commissie Cure onderschreef de conclusie van het CVZ en heeft ingestemd met het advies.

4 Consultatie

Het CVZ heeft in mei 2013 het eerste concept achtergrond rapportage voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan de wetenschappelijke verenigingen van de radiologen (NVvR), de chirurgen (NVVH) en de medisch-oncologen (NVMO). De NVVH heeft gereageerd dat ze het rapport bekeken hebben en geen verdere inhoudelijke aanvulling hebben. De NVvR en de NVMO hebben niet gereageerd.

5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

Het CVZ concludeert dat op dit moment transarteriële chemoembolisatie voor palliatieve behandeling in salvagesetting van niet-reseceerbare functionerende neuroendocriene levermetastasen voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Bij een juiste indicatie is verstrekking danwel vergoeding ten laste van de basisverzekering mogelijk.

6 Consequenties voor de praktijk

6.1 **Zorgactiviteiten**

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via het DBC-systeem. Er bestaat geen specifieke zorgactiviteit voor TACE. Meer algemeen kan de behandeling worden geschaard onder de volgende zorgactiviteit: 080828; embolisatie van vaten.

6.2 **Aanspraakcode**

Voornoemde zorgactiviteit is reeds voorzien van aanspraakcode 2601. Dit standpunt geeft geen aanleiding voor een wijziging van deze aanspraakcode. Wel zal, in overleg met DBC-Onderhoud, worden onderzocht of het voor een correcte registratie en declaratie noodzakelijk is om voor TACE een specifieke zorgactiviteitcode met passende aanspraakcode te maken.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Achtergrondrapportage beoordeling stand van
de wetenschap en praktijk Transarteriële
Chemoembolisatie (TACE) bij
Neuroendocriene Levermetastasen (NELM)

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap
en praktijk

Datum 28 januari 2013
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2013143193
Contactpersoon	P. Abrishami +31 (0)20 797 86 43
Afdeling	Sector Zorg
ICD-10 code	M8246/3
Bijlagen	4
Auteurs	P. Abrishami MD MA; H.M. Gaasbeek Janzen arts M&G

Inhoud

	Colofon—1
	Samenvatting—4
1	Inleiding—5
1.1	Aanleiding—5
1.2	Achtergrond Transarteriële Chemoembolisatie bij neuroendocriene levermetastasen—5
1.2.1	Neuroendocriene tumoren—5
1.2.2	Prevalentie—6
1.2.3	Spontaan beloop/prognose—6
1.2.4	Standaard behandeling/ vergelijkende behandeling—6
1.2.5	TACE—7
1.3	Vraagstelling literatuuronderzoek—7
1.3.1	Vraagstelling—7
1.3.2	Patiëntenpopulatie (P)—8
1.3.3	Interventie (I)—8
1.3.4	Controle behandeling (C)—8
1.3.5	Relevante uitkomstmaten (O)—8
1.3.6	Vereiste methodologische studiekekenmerken—8
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—9
2.1	Zoekstrategie—9
2.2	Zoektermen—9
2.3	Databases & websites—9
2.4	Selectiecriteria—9
3	Resultaten—10
3.1	Resultaten literatuursearch—10
3.2	Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies—10
3.2.1	Yang et al. (2012) (4)—10
3.3	Effectiviteit—10
3.4	Richtlijnen en Standpunten—11
3.4.1	Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2013)—11
3.4.2	The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013)—11
3.4.3	European Society of Medical Oncology (ESMO) (2012)—11
3.4.4	Ramage et al. (2012)—11
3.4.5	Clinical Oncology Society of Australia (2012)—11
3.4.6	American College of Radiology (ACR) (2011)—11
3.4.7	Spaanse vereniging van oncologie (SEOM) (2011)—12
3.4.8	Standpunten van Amerikaanse verzekeraars—12
4	Bespreking—13
4.1	CVZ standpunt 2009—13
4.2	Literatuurstudie—13
4.3	Richtlijnen—13
5	Inhoudelijke consultatie—15
6	Standpunt stand van de wetenschap & praktijk—17
7	Literatuurlijst—19
	Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies—21
	Bijlage 2: Overzicht van standpunten—23
	Bijlage 3: Overzicht van richtlijnen—24
	Bijlage 4: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—26

Samenvatting

Deze beoordeling betreft de behandeling van patiënten met neuroendocriene levermetastasen (NELM) door middel van Transarteriële Chemoembolisatie (TACE). De TACE betreft het selectief emboliseren van het tumorvatbed, met een emulsie van een chemotherapeuticum.

Op dit moment is chirurgische verwijdering de enige bewezen effectieve behandeling voor NELM. Patiënten met niet-reseceerbare NELM kunnen last hebben van symptomen van de door de tumor geproduceerde hormonen. Ze kunnen in aanmerking komen voor TACE indien de best supportieve care geen baat heeft of onvoldoende is voor symptoomcontrole. Gezien het langzame beloop van de aandoening hebben de symptomen een direct negatieve effect op de kwaliteit van leven. Doel van de behandeling is dan niet het bestrijden van de tumor maar van de symptomen.

Gerandomiseerde (dubbelblinde) vergelijkende studies van TACE in salvagesetting ontbreken. Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening vooral bij de bovengenoemde patiëntenpopulatie en vanwege het directe effect van salvagebehandeling op de symptomen zijn (systematische) reviews van prospectieve studies en case series meegenomen in de beoordeling. Op grond van de gevonden literatuur over de toepassing van TACE bij NELM is er een duidelijk effect op hormoonproductie en de symptomen daarvan. De palliatieve toepassing van TACE voor niet-reseceerbare NELM is genoemd in een aantal Nederlandse en internationale richtlijnen.

Het CVZ concludeert dat op dit moment de TACE voor palliatieve behandeling in salvagesetting van niet-reseceerbare functionerende neuroendocriene levermetastasen voldoet aan het Zvw criterium van de (internationale) stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Op 19 mei 2009 heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ) een standpunt ingenomen over niet-chirurgische locoregionale interventies bij levertumoren. Op basis van een systematische review nam het CVZ het standpunt in dat slechts enkele interventies bij levertumoren voldoen aan het criterium van 'de stand van de wetenschap en praktijk':

1. voor het hepatocellulair carcinoom: PEI, RFA en TACE.
2. voor levermetastasen: HAI.

Zie de website van het CVZ voor het standpunt van 19 mei 2009.(1)

Begin 2013 verzocht de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) aan het CVZ advies uit te brengen in een geschil. Een verzekerde had aanspraak gemaakt op transarteriële chemoembolisatie (TACE) behandeling in Duitsland vanwege een neuroendocriene tumor (een VIPoom) met uitgebreide levermetastasen. De zorgverzekeraar wees de aanvraag af omdat de behandeling niet conform de stand van de wetenschap en praktijk is. De zorgverzekeraar verwees hierbij naar een CVZ standpunt van 19 mei 2009. Dit geschil werd ingetrokken maar was voor het CVZ wel een signaal om een standpunt in te nemen over de toepassing van TACE bij neuroendocriene levermetastasen (NELM) en duidelijkheid te verschaffen over de vergoedingsstatus van TACE bij deze indicatie.

1.2 Achtergrond Transarteriële Chemoembolisatie bij neuroendocriene levermetastasen

1.2.1 *Neuroendocriene tumoren*

Neuroendocriene tumoren (NET) zijn zeldzame tumoren, die zich kunnen kenmerken door de productie van actieve stoffen. Ze ontstaan uit cellen die hormonen produceren, de zogenaamde neuroendocriene cellen. NET beslaat 1-2 procent van alle kankers.(2)

Neuroendocriene cellen komen onder andere voor in het maag-, darm- en longstelsel en in de alvleesklier (pancreas). Er zijn verschillende soorten neuroendocriene tumoren, afhankelijk van de locatie en de belangrijkste stof die door een tumor wordt aangemaakt, spreken we van carcinoïd tumoren, gastrinomen, glucagonomen, insulinoomen of VIPomen. De verschillende stoffen en hormonen die deze NET produceren kunnen vervolgens allerlei klachten veroorzaken. Een VIPoom bijvoorbeeld produceert de stof Vasoactive Intestinal Peptide (VIP). Hierdoor kan het VIPoom-syndroom of Verner-Morrison syndroom of WDHA syndroom (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria) optreden. Het VIPoom-syndroom kenmerkt zich door een extreem waterige secretoire diarree, gewichtsverlies en flushes.

Meer dan de helft van de tumoren kunnen getypeerd worden als "niet-functionerend" (geen hormonen producerend). Ruim 40% valt onder het subtype "functionerend" (hormoon producerend), waarvan insulinoom (17%) en gastrinoom (13%) het meest voorkomen, terwijl glucagonoom (6%) en VIPoom (5%) veel minder vertegenwoordigd zijn.

1.2.2 *Prevalentie*

NET komen zelden voor maar in de afgelopen jaren is het aantal patiënten voortdurend toegenomen. De incidentie van neuroendocriene tumoren ligt tussen de 2.1 en 9.3 per 100.000 per jaar.(5) Tussen 1990 en 2010 zijn in Nederland in totaal 47,800 patiënten met NET gediagnosticeerd.(5) De prevalentie is redelijk hoog omdat NET langzaam groeien.

1.2.3 *Spontaan beloop/prognose*

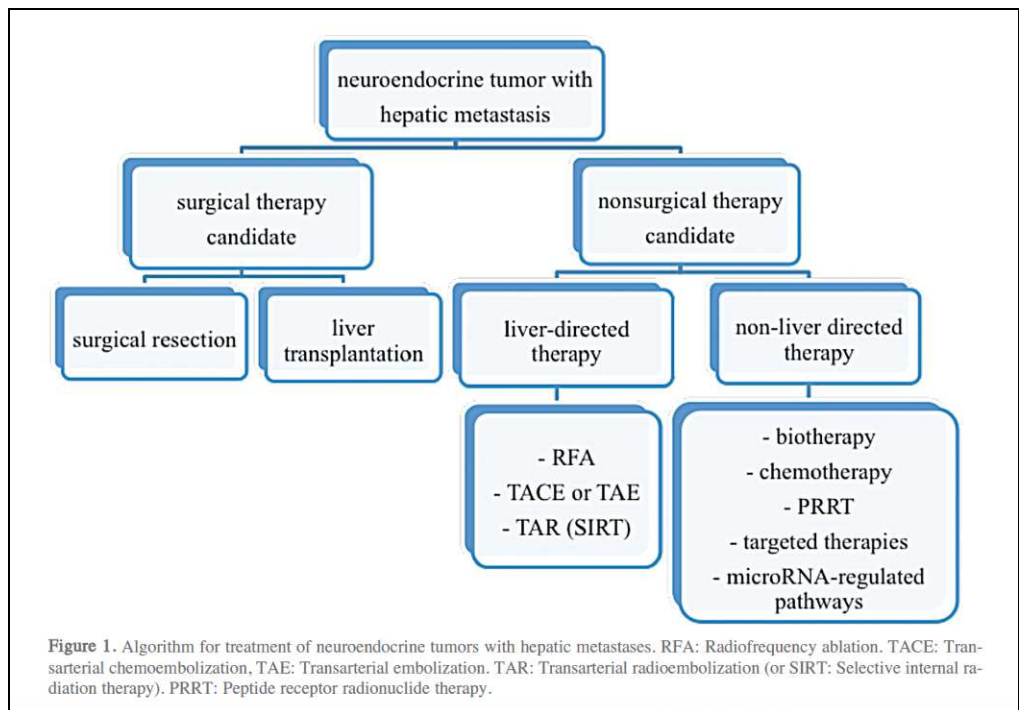
Vaak zijn NET langzaam groeiende (indolente) tumoren, die pas na jaren ontdekt worden. Zelfs is de maligne potentie van de tumor soms onzeker.(3) Levermetastasen komen vaker voor dan gelokaliseerde NETs.(2) De prognose hangt onder meer af van de agressiviteit van de tumorgroei en de aanwezigheid van levermetastasen. De overlevingsduur is afhankelijk van de omvang van de tumor op het moment van diagnose en het differentiatieniveau van de tumorcellen. Bij NET komt metastasering vaak voor, meestal naar de lever.(3) Op het moment van de diagnose zijn bij 40-90 procent van patiënten met NET neuroendocriene levermetastases (NETLM) aanwezig.(4)

Patiënten kunnen last hebben van de symptomen als gevolg van de tumorgrootte zelf (bijvoorbeeld locale buikpijn door tumorvergroting; mass-effect) maar vooral door de tumor geproduceerde hormonen. In het geval van functionerende NET, hebben patiënten door de verhoogde bloedwaarde van neuropeptiden soms zware symptomen zoals diarree die zelfs levensbedreigend kan zijn. Ook kunnen de metabole en cardiovasculaire effecten en nierinsufficiëntie ten gevolge van het WDHA-syndroom levensbedreigend zijn.(6)

1.2.4 *Standaard behandeling/ vergelijkende behandeling*

Het behandelarsenaal voor het NELM is breed. Behandelingsmogelijkheden van het NELM zijn chirurgische resectie, levertransplantatie, locoregionale interventies (zoals (chemo)embolisatie, radiofrequent ablatie, selectieve radiotherapie) en systemisch therapieën zoals medicamenteuze therapie (somatostatine-analogen en interferon-alfa), chemotherapie en radionuclide (targeted) therapieën (zie figuur 1). (2)

Op dit moment is chirurgische verwijdering de enige bewezen effectieve behandeling voor NELM.(3; 4; 7) Ook dan is niet sprake van een in opzet curatieve behandeling maar van palliatie. Maar in meeste gevallen (tot ongeveer 90 procent) is de chirurgische resectie van een levermetastase niet mogelijk. (4) Als chirurgische behandeling niet mogelijk is, dan is in salvage setting functionele tumorablatie met behulp van TACE een optie. Doel van de behandeling is dan niet het bestrijden van de tumor maar van de symptomen.



Figuur 1. Behandel mogelijkheden voor NELM (Bron: Demirkan en Eriksson 2012) (2)

1.2.5

TACE

TACE is het selectief emboliseren van het tumorvaatbed via de voedende arterie, met een emulsie van een chemotherapeutikum en lipiodol, gevolgd door embolisatiedeeltjes of gelschuim. Meer recente TACE-technieken zijn: het emboliseren met zetmeeldeeltjes of microsferes die geladen zijn met het toepasselijke chemotherapeutikum, doorgaans cisplatin, doxorubicin, gemcitabin, oxiplatin, mitomycin of een combinatie daarvan. De bedoeling 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. Een TACE behandeling vergt dat de patiënt een aantal keren via een intra-arteriële katheter het middel toegediend krijgt in het bloedvat dat de tumor van bloed voorziet.

1.3

Vraagstelling literatuuronderzoek

1.3.1

Vraagstelling

De vraag is of TACE als behandeling van neuroendocriene levermetastasen in salvagesetting voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het CVZ heeft specifiek de effectiviteit van TACE in salvagesetting bij levermetastasen van een functionerende neuroendocriene tumor meegenomen. De directe bijdrage van symptomenvermindering aan kwaliteit van leven is aanleiding voor de vraagstelling van dit standpunt.

Volgens het IKNL concept Landelijke Richtlijn NET, indien geen curatie nagestreefd kan worden, moet de behandeling gericht zijn op langdurig behoud van kwaliteit van leven.(7) Gezien het langzame beloop van de aandoening draagt de symptomentherapie bij aan de kwaliteit van leven van patiënt. De vermindering van symptomen wordt dus op zich gezien als behandelingsdoel voor NELM en daarom

ook het uitgangspunt voor de beoordeling van de effectiviteit van TACE bij deze indicatie.(7; 3; 8)

Het IKNL concept richtlijn geeft aan dat "geselecteerde patiënten met niet-receceerbare lever only disease" in aanmerking komen voor TACE. Hier is sprake van palliatieve behandeling in salvagesetting, als chirurgische behandeling en de best supportive care niet (meer) voldoende effect hebben op symptomen of deze slecht verdragen worden.

De PICO is als volgt:

- 1.3.2 *Patiëntenpopulatie (P)*
Patiënten met niet-reseceerbare NELM die last hebben van symptomen van de (door de tumor) geproduceerde hormonen indien de best supportive care geen baat heeft of onvoldoende is voor symptoomcontrole.
- 1.3.3 *Interventie (I)*
TACE; Chemoembolisatie bij leverslagader (arteria hepatica)
- 1.3.4 *Controle behandeling (C)*
Er is geen behandelalternatief voor de bovengenoemde patiëntenpopulatie. Zowel de standaard behandeling (chirurgie) als best supportive care is geen vergelijkende behandeling voor TACE. Ze zijn bij de definitie van patiëntenpopulatie al uitgesloten. Eigenlijk komt de patiënt niet in aanmerking voor TACE behandeling als chirurgische verwijdering/debulking mogelijk is of best supportive care voldoende baat heeft voor symptoomcontrole.
- 1.3.5 *Relevante uitkomstmaten (O)*
Klinische respons (verbetering van symptomen zoals pijn en hormonen syndromen); verhoging van de kwaliteit van leven en biochemische respons (verlaging van tumormarkers). Een positieve respons in salvagesetting, wat betreft de symptomen van hormoonproductie, bij het merendeel van de behandelde patiënten wordt klinisch relevant geacht.
- 1.3.6 *Vereiste methodologische studiekenmerken*
Een gerandomiseerde (dubbelblinde) vergelijkende studie van TACE in salvagesetting heeft de voorkeur maar deze zal in de praktijk moeilijk haalbaar zijn. Voor een beoordeling van de effectiviteit in salvagesetting zou TACE moeten worden vergeleken met niet behandelen wat betreft het verminderen van symptomen. Een dergelijke vergelijkende studie is lastig uitvoerbaar omdat niet behandelen vaak geen optie is wanneer patiënt last heeft van symptomen. De zeldzaamheid van de aandoening draagt ook bij aan het ontbreken van vergelijkende studies in salvagesetting met voldoende aantal patiënten.(4)

Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening vooral bij de bovengenoemde patiëntenpopulatie (P) en vanwege het directe effect van salvagebehandeling op de symptomen zijn (systematische) reviews van prospectieve studies en case series meegenomen in de beoordeling.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Naar aanleiding van het geschil heeft het CVZ in april 2013 een literatuurzoek gedaan naar de palliatieve toepassing van TACE bij levermetastase van een VIPoom. Gezien de extreme zeldzaamheid van deze aandoening leverde deze search weinig studies op. Nadat het geschil ingetrokken werd, heeft het CVZ gekozen voor een bredere aanpak namelijk de palliatieve effectiviteit van TACE bij NELM.

2.2 Zoektermen

Het CVZ heeft in september 2013 een uitgebreide literatuurzoek verricht met de zoektermen: *(DEBIRI OR DEB-TACE OR bead*[tiab] OR chemoembolization[tiab] OR chemoembolisation[tiab] OR emboli*[tiab] OR "Chemoembolization, Therapeutic"[MeSH Terms] OR TACE[tiab] OR TAE[tiab]) AND ("Carcinoma, Neuroendocrine"[Mesh] OR neuroendocr*[tiab] OR NET[tiab]) AND ("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Liver Neoplasms/secondary"[Mesh] OR (metasta*[tiab] AND (liver[tiab] OR hepati*[tiab])))*

2.3 Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode tot eind augustus 2013. Daarnaast zijn standpunten van een aantal Amerikaanse zorgverzekeraars en klinische richtlijnen geraadpleegd. De volgende zoektermen met eventuele woordvariaties zijn daarbij gebruikt: *neoplasm; cancer; carcinoma; adenocarcinoma; tumor; neuroendocrine; metastasis; liver neoplasm; palliation* en *transcatheter arterial chemoembolization*.

2.4 Selectiecriteria

In- 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.

De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Systematische reviews

Palliatie/palliatieve therapie/salvagetherapie

Symptomen vermindering

Treatment outcome

Niet-vergelijkende studies indien er weinig vergelijkende studies zijn

Artikelen in het Nederlands, Engels en Duits

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Uit de gevonden publicaties zijn vier relevante artikelen, vier standpunten en elf richtlijnen geselecteerd.

De geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 1.

De gevonden standpunten en richtlijnen zijn weergegeven in Bijlage 2 en 3.

3.2 Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

3.2.1 *Yang et al. (2012) (4)*

Deze studie is een systematische review van radioembolisatie en chemoembolisatie bij niet reseceerbare levermetastasen van NET. Er werden 37 studies (n=1575) waarvan 11 studies met TACE bestudeerd. Voor dit standpunt betreft deze studie eigenlijk een review van de case series die het palliatieve effect van TACE op symptomen rapporteerden.

Daarnaast heeft het CVZ naar de recentere literatuur gekeken die na de systematische review van Yang (2012) gepubliceerd zijn. Eén achteraf vergelijking van case series (Arrese et al. 2013) en twee niet systematische reviews van case series zijn hierbij gekozen (John et al. 2012 en Zappa et al. 2012).(8; 17; 18)

Geen van de studies is een vergelijkende studie.

3.3 Effectiviteit

Op grond van de gevonden literatuur lijkt de toepassing van TACE effectief als salvagebehandeling voor niet-reseceerbare functionerende NELM. Deze conclusie gebaseerd op de bewijsklasse C (review van niet-vergelijkende case series; Yang 2012). Conclusie van deze systematische uitgevoerde literatuurreview van de werkzaamheid en veiligheid van het toepassen van TACE als behandeling van niet-reseceerbare NELM is dat TACE bij deze indicatie veilig en effectief is. In de studies die dit rapporteren, werd een klinische respons (verminderen van symptomen) en een biochemische respons in de chemoembolisatie groep gezien bij respectievelijk mediaan 88.5% (0-100%) en 73% (13,3 – 100%) van de patiënten. In deze review is geen onderscheid gemaakt tussen TACE als eerstelijns behandeling en TACE in salvage setting. De symptomen van actieve NELM kunnen echter zo ernstig zijn dat het verminderen van de hormonenproductie, en daarmee de symptomen, voor de hele groep van belang is voor de kwaliteit van leven.

Over het palliatieve effect van TACE bij NELM concludeerden Arrese et al. (2013), John et al. (2012) en Zappa et al. (2012) in dezelfde richting als Yang et al. Er wordt bij een groot percentage van de patiënten een positieve symptomatische respons gerapporteerd. Arrese et al. vergeleek bij 192 patiënten met NELM de respons op TACE bij patiënten met en zonder extrahepatische tumoren. De vergelijking is niet relevant voor dit standpunt maar ze lieten een verbetering van symptomen zien na TACE behandeling bij 72% van patiënten met slecht gecontroleerd carcinoïd syndroom.(8) In deze review vonden Arrese et al., alhoewel de overleving na TACE korter was, in de groep met extrahepatische tumoren

vergelijkbaar effect op symptomen. Conclusie was dat zelfs bij de aanwezigheid van metastasen buiten de lever, palliatief effect toch bereikt kan worden met TACE behandeling.

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 1.

3.4 Richtlijnen en Standpunten

3.4.1 Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2013)

In juni 2013 is het concept van de IKNL richtlijn voor neuroendocriene tumoren verschenen. Hierin wordt het belang van palliatie aangegeven als behandelingdoel voor de verhoging van kwaliteit van leven omdat bij levermetastasen patiënten over het algemeen nog een relatief gunstige prognose hebben. TACE is genoemd als een niet-curatieve behandeloptie voor geselecteerde patiënt met niet reseceerbare lever only NELM van graad 1&2. (7)

3.4.2 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013)

The NCCN richtlijn voor neuronendocriene tumors beveelt locoregionale behandeling (hepatic-directed therapie waaronder de TACE) voor palliatieve doeleinden bij NELM aan. (9)

3.4.3 European Society of Medical Oncology (ESMO) (2012)

Deze richtlijn van Oberg et al. (2012) geeft aan dat TACE behandeling als behandeling bij levermetastasen van graad 1&2 neuroendocriene tumoren gedeeltelijke tot complete respons voor symptomen (70-100%), tumor markers (50-90%) and imaging (30-50%) oplevert.(10)

3.4.4 Ramage et al. (2012)

Dit betreft een update van Britse richtlijnen uit 2005 met endorsement van de betreffende wetenschappelijke verenigingen voor de behandeling van gastro-entero-pancratische neuronendocriene tumoren.(3) De auteurs constateren dat er voortgang is gemaakt wat betreft de behandeling van deze tumoren. Het aantal gerandomiseerde trials blijft echter beperkt omdat de aandoeningen weinig voorkomen. Wat betreft de uitkomstmaten (tumorregressie, significante overlevingswinst) is er te weinig bewijsmateriaal over de effectiviteit van het curatieve effect van TACE op neuroendocriene tumoren. Bij chemoembolisatie groep is palliatie te behalen door aangetoonde symptoomvermindering (klinisch response) en de afname van tumormarkers (biochemisch response).

3.4.5 Clinical Oncology Society of Australia (2012)

TACE is genoemd als effectief voor symptoomcontrole en tumorgroei met een opmerkelijk biochemische response. (11)

3.4.6 American College of Radiology (ACR) (2011)

In de richtlijn Appropriateness Criteria van de American College of Radiology (last review 2011) is TACE voor palliatieve behandeling van uitgezaaide neuroendocriene tumoren van lever (inclusief islet cell tumoren van de pancreas) als 'usually appropriate' bij symptomatische patiënten waarbij medicatie geen effect heeft, vermeldt.(12) TACE heeft een aangetoond positief effect op hormonale symptomen.

3.4.7 *Spaanse vereniging van oncologie (SEOM) (2011)*

In de richtlijn voor de behandeling van gastro-entero-pancreatische neuroendocriene tumoren van de is TACE opgenomen als behandelingsoptie voor palliatieve doeleinden bij patiënten met langzaam groeiende, actieve, tumoren, die niet reageren op behandeling met geneesmiddelen.(13)

3.4.8 *Standpunten van Amerikaanse verzekeraars*

Als palliatieve behandeling voor NETLM komt TACE in aanmerking voor vergoeding bij een aantal Amerikaanse zorgverzekeraars bijvoorbeeld AETNA(14), BlueCross BlueShield (15) en Cigna (16).

4 Bespreking

4.1 CVZ standpunt 2009

In de systematische review bij het CVZ standpunt van 2009 is geen onderscheid gemaakt wat betreft de origine van de levermetastasen. Destijds heeft het CVZ levermetastasen van neuroendocriene tumoren niet apart bekeken.

4.2 Literatuurstudie

De TACE behandeling wordt voornamelijk als niet curatieve therapie toegepast bij levermetastasen en vaak in combinatie met andere behandelmethoden. Bij de behandeling dient onderscheid gemaakt te worden tussen functionele NET en niet functionele (7). Voor de beoordeling van effectiviteit bij NELM is namelijk gekeken naar het symptomen verminderende effect van TACE. Niet gerandomiseerde studies (systematische reviews van prospectieve studies en case series) zijn meegenomen in de beoordeling vanwege:

- de zeldzaamheid van de aandoening,
- de onuitvoerbaarheid van gerandomiseerde studies in salvagesetting,
- het duidelijke pathofysiologische mechanisme dat symptomen veroorzaakt, en
- het direct negatieve effect van symptomen op de kwaliteit van leven gezien het langzame beloop van de aandoening.

Op grond van de gevonden literatuur is de toepassing van TACE effectief als salvagebehandeling voor niet-reseceerbare functionerende NELM. Uitgangspunt voor de beoordeling was een systematische review van Yang et al. (2012). (4) Er is een duidelijk effect op hormoonproductie en de symptomen daarvan. Het effect van TACE op symptomen wordt in andere reviews bevestigd (zie bijlage 1).

Het nut van locoregionale behandeling van levermetastasen wordt in hoge mate bepaald door individuele factoren als de aanwezigheid van metastasen elders en andere comorbiditeit. Vanwege mogelijke complicaties van TACE moet de behandeling uitsluitend in ervaren centra uitgevoerd worden.(8; 17)

4.3 Richtlijnen

De palliatieve toepassing van TACE voor niet-reseceerbare NELM is genoemd in een aantal (internationale) richtlijnen. In het concept van de IKNL richtlijn NET is TACE genoemd als een optie voor de behandeling van functionerende gemetastaseerde pancreatisch NETs graad 1&2. (11) In de richtlijn Appropriateness Criteria van de American College of Radiology staat TACE voor palliatieve behandeling van uitgezaaide neuroendocriene tumoren van lever (inclusief islet cell tumoren van de pancreas) als 'usually appropriate' vermeldt. De richtlijn van European Society of Medical Oncology (ESMO) geeft aan dat TACE behandeling voor graad 1&2 neuroendocriene tumoren 'complete or partial response for symptoms, tumor markers and imaging' oplevert. In de richtlijn van Spaanse vereniging van oncologie (SEOM) is TACE als behandelingsoptie voor 'palliative purposes in patients with slow growing functional tumours, refractory to medical therapy' vermeld (zie ook bijlage 3 overzicht richtlijnen).

TACE maakt deel uit van een uitgebreid behandelarsenaal voor patiënten met NELM. Zelfs voor de TACE behandeling zijn er variërende gebruiks- en toedieningprotocollen in verschillende centra. Zorgvuldige selectie van patiënten is van belang voor het optimaal benutten van deze behandeling. De juiste indicatiestelling is een onlosmakelijk onderdeel van de effectiviteitsvraag en daarom

een voorwaarde om de zorg in aanmerking te brengen voor vergoeding. De verschillende richtlijnen schetsen vrij eenduidig de voorwaarden voor de behandeling van patiënten met TACE als palliatieve behandeling in salvagesetting. TACE is alleen van toepassing indien:

- de fysieke aanwezigheid van de tumor in de lever en/of de verhoogde bloedwaarde van hormonen heeft geleid tot klinische symptomen/klachten en de kwaliteit van leven van de patiënt is hierdoor negatief beïnvloed.
- de klachten zijn gebleven/teruggekomen na chirurgische verwijdering; of de chirurgische verwijdering is niet mogelijk.
- best supportieve care en medicamenteuze behandeling zoals somatostatine-analogen geneesmiddelen hebben niet geleid tot verbetering van symptomen (bijvoorbeeld door het terugkomen van symptomen: het refractoreffect); of het gebruik van deze geneesmiddelen is medisch gezien niet mogelijk.
- er is geen sprake van hepatische dysfunctie.

5 Inhoudelijke consultatie

Het CVZ heeft in mei 2013 het eerste concept achtergrond rapportage voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan de wetenschappelijke verenigingen van de radiologen (NVvR), de chirurgen (NvVH) en de medisch-oncologen (NVMO). De NvVH heeft gereageerd dat ze het rapport bekeken hebben en geen verdere inhoudelijke aanvulling hebben. De NVvR en de NVMO hebben niet gereageerd.

6 Standpunt stand van de wetenschap & praktijk

Het CVZ concludeert dat op dit moment de TACE voor palliatieve behandeling in salvagesetting van niet-reseceerbare functionerende neuroendocriene levermetastasen voldoet aan het Zvw criterium van de (internationale) stand van de wetenschap en praktijk.

7 Literatuurlijst

- 1 CVZ standpunt 19 mei 2009. Verschillende niet-chirurgische locoregionale interventies bij levertumoren zijn een te verzekeren prestatie; RFA nog niet. Geraadpleegd op september 2013 via www.cvz.nl.
- 2 Demirkan B, Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk J Gastroenterol* (2012); 23 (5): 427-437.
- 3 Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61(1): 6-32.
- 4 Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases - a systematic review. *Surg Oncol* 2012; 21: 299-308.
- 5 Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, et al. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer*; 2013; 49(8): 1975-83.
- 6 Smit JWA, Lips CJ, Links Th, et al. Endocriene tumoren. in *Oncologie*. Van de Velde CJH, Van der Graaf WTA, Van Krieken JHJM et al eds. BSL 2011.
- 7 IKNL concept richtlijn neuroendocriene tumoren (NET) van de tractus digestivus en pancreas. 16 juli 2013. Geraadpleegd in september 2013 via <http://www.oncoline.nl/uploaded/docs/net/20130716%20Concept%20RL%20NET%20voor%20autorisatie.pdf>
- 8 Arrese D, McNally ME, Chokshi R, et al. Extrahepatic disease should not preclude transarterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1114-20.
- 9 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2013 Neuroendocrine Tumors. Geraadpleegd in september 2013 via http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
- 10 Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7, vii124-vii130.
- 11 Clinical Oncology Society of Australia. NET's guideline. Treatment approaches to NET liver metastases. 2012. Geraadpleegd in Sept. 2013 via http://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:NETs_guidelines/Liver_directed_therapies#Treatment_approaches_to_NET_liver_metastases.
- 12 ACR. American College of Radiology Appropriateness Criteria: Radiologic Management of Hepatic Malignancy. 2011. Geraadpleegd in Apr. 2013 via <http://www.acr.org/Quality-Safety/Appropriateness-Criteria/~media/68FFA493F4994FAF88191F8CD36D6834.pdf>
- 13 Garcia-Carbonero R, Salazar R, Sevilla I, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP NETS). *Clin Transl Oncol* 2011; 13(8): 545-51.
- 14 Liver and Other Neoplasms - Treatment Approaches. 2013. Geraadpleegd in april 2013 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0268.html.
- 15 Chemoembolization of the Hepatic Artery, Transcatheter Approach. 2012. Geraadpleegd in April 2013 via http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/chemoembolization_of_the_hepatic_artery_transcatheter_approach.pdf.
- 16 Transarterial Chemoembolization. 2013. Geraadpleegd in april 2013 via https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0282_coveragepositioncriteria_transcath_arterial_chemoembol_tace.pdf.
Rossi RE, Massironi S, Conte D, et al. Therapy for metastatic pancreatic

- neuroendocrine tumors. *Annals of Translational Medicine* (2013) ahead of print.
- 17 John BJ and Davidson BR. Treatment options for unresectable neuroendocrine liver metastases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6(3): 357-69.
 - 18 Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, et al. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol* 2012; 7(2): 107-16.

Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Bewijs-klasse ²
Yang 2012	Systematische review van case series	1575 patiënten in 37 studies	Case series van TACE, chirurgische en andere locoregionale behandelingen voor NELM	Niet-reseceerbare NELM	Klinisch (symptomatisch) en biochemisch response	Klinisch response in de chemoembolisatie groep 0-100% (mediaan 88.5%) in 18 uit 25 studies; Biochemisch respons 13,3 – 100% (mediaan 73%) in 11 studies in de chemoembolisatie groep	Systematische review van goede kwaliteit; Geen onderscheid is gemaakt tussen TACE als eerstelijns behandeling en TACE in salvagesetting.	C
Arrese 2013	Vergelijkende studie o.b.v. retrospectieve review van case series	192	Palliatieve TACE bij twee groep patiënten met en zonder extrahepatisch tumor	NELM	Symptomatisch, biochemisch, en radiografisch respons	Klinische response 72% (verbetering van symptomen van carcinoïd syndroom na TACE); Biochemisch response 87% (geen verhoging van pancreastatin gedurende [mediaan] 7.8 maanden na behandeling); Radiografisch response in driekwart van patiënten (stabilisatie of	Gebruikt als case serie: de vergelijking is niet relevant voor de vraag van dit standpunt.	C

¹ Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

² Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 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.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar ¹	Bewijs-klasse ²
						verbetering volgens RECIST criteria). Vergelijkbare palliatieve response tussen de patiënten met en zonder extrahepatisch tumor.		
John 2012	Review van gepubliceerde case series	nvt	Vershillende therapeutische opties voor NELM inclusief TACE; geen vergelijking	Niet-reseceerbare NELM	Symptomenvermindering	75-100% symptomenvermindering	Geen systematisch review	C
Zappa 2012	Review van gepubliceerde case series	nvt	TACE; geen vergelijking	NELM	Symptomatisch, biochemisch, en radiografisch response	Gedeeltelijk or compleet symptomatisch response 42-100% voor een periode van 9-12 maanden; significante hormonenverlaging 13-100%; compleet of gedeeltelijk morfologisch response 8-94 %.	Geen systematisch review	C

Bijlage 2: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
AETNA	Liver and Other Neoplasms - Treatment Approaches.	Aetna considers chemoembolization (CE) medically necessary for any of the following: ... For treatment of neuroendocrine cancers (i.e., carcinoid tumors and pancreatic endocrine tumors) involving the liver. Chemoembolization has been successfully used as a palliative treatment of symptoms associated with functioning neuroendocrine tumors involving the liver. According to available literature, TACE may be indicated for symptomatic treatment of functional neuroendocrine cancers (i.e., carcinoid tumors and pancreatic endocrine tumors) involving the liver, in persons with adequate hepatic function (bilirubin less than 2 mg/dL, absence of ascites; no portal vein occlusion; and tumor involvement of less than 65 % of liver). For carcinoid tumors, TACE is indicated only in persons who have failed systemic therapy with octreotide to control carcinoid syndrome (e.g., debilitating flushing, wheezing and diarrhea). The safety and effectiveness of more than 4 TACE procedures is unknown.	2013
BlueCross BlueShield	Chemoembolization of the Hepatic Artery, Transcatheter Approach	Liver metastasis in symptomatic patients with metastatic neuroendocrine tumors whose symptoms persist despite systemic treatment and who are not candidates for surgical resection; Metastatic neuroendocrine tumors: Studies have included heterogeneous patient populations, and interpretation of survival data using TACE is difficult. Several studies have shown reduced tumor burden, reduced hormone levels, and palliation of symptoms with TACE.	2012
Cigna	Transarterial Chemoembolization.	Cigna covers transarterial chemoembolization as medically necessary for EITHER of the following indications: ...palliative treatment of liver-dominant metastatic disease when previous therapy has failed to control symptoms. Neuroendocrine tumors (NETs) with hepatic metastasis are uncommon in the general population, yet are a common indication for chemoembolization. Studies also support the use of TACE as a palliative treatment of liver-dominant metastatic disease when previous therapy has failed.	2013
Premera	Transcatheter Arterial Chemoembolization as a Treatment for Primary or Metastatic Liver Malignancies	Transcatheter hepatic arterial chemoembolization may be considered medically necessary to treat liver metastasis in symptomatic patients with metastatic neuroendocrine tumor whose symptoms persist despite systemic therapy and who are not candidates for surgical resection.	2013

Bijlage 3: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
IKNL concept Richtlijn neuroendocriene tumoren (NET)	Chirurgie kan ook tot doel hebben om symptomen van een functionele NET te verminderen. Indien geen curatie nagestreefd kan worden moet de behandeling gericht zijn op langdurig behoud van kwaliteit van leven. Dit kan per patiënt variëren, de keuze van de therapie moet hierop aansluiten. Data voor een strikte volgorde van de behandelingsmogelijkheden in deze setting ontbreken... Ad 5. Trans-Arteriële-Chemo-Embolisatie (TACE), Trans-Arteriële-Embolisatie (TAE) en Radiofrequente ablatie (RFA): Er zijn weinig gerandomiseerde trials voor deze technieken. Response rates die met deze techniek geassocieerd worden, lijken in het algemeen rond de 50% (verminderde hormoonproductie, radiologische respons). Behandelingsopties zijn gebaseerd op case reports en kleine series. Er lijkt een plaats voor een geselecteerde patiënt met niet reseceerbare lever only disease.	2013
The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2013 Neuroendocrine Tumors	For patients with unresectable hepatic-predominant progressive disease, hepatic directed therapies may be considered mainly with the palliative goals of extending life and relieving hormonal symptoms... For unresectable liver metastases, hepatic regional therapy (arterial embolization, chemoembolization or radioembolization) are recommended.	2013
European Society of Medical Oncology (ESMO)	Bij levermetastasen van graad 1&2 neuroendocriene tumoren levert TACE gedeeltelijke tot complete respons op voor symptomen (70-100%), tumor markers (50-90%) and 'imaging' (30-50%).	2012
Update Britse richtlijn met endorsement van betreffende wetenschappelijke verenigingen (Ramage et al.)	It is primarily used for palliation of symptoms...The predominant benefit of transhepatic artery embolisation/chemoembolisation is palliation of symptoms, with 70-90% of patients achieving benefit.	2012
Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update (Burns & Edil)	Regional adjuvants such as radiofrequency ablation (RFA), transarterial chemoembolization (TACE), and others are often employed in an attempt to palliate symptoms and prolong survival.	2012
Clinical Oncology Society of Australia NET's guideline (30)	TACE is effective in controlling symptoms and tumour growth and results in significant decrease in biochemical markers with objective tumour responses in about 50% of patients.	2012
ACR (American College of Radiology)	ACR Appropriateness Criteria: Radiologic Management of Hepatic Malignancy: Metastatic liver disease: Multifocal metastatic neuroendocrine tumor (includes carcinoid tumors as well as islet cell tumors of the pancreas): If patient is symptomatic and control with medication fails.	2011
SEOM (de Spaanse vereniging van oncologie) Richtlijn voor de behandeling van neuro/endocriene pancreas tumoren (Garcia-Carbonero et al.)	TACE is opgenomen als behandelingsoptie voor palliatieve doeleinden bij patiënten met langzaam groeiende, actieve, tumoren, die niet reageren op behandeling met geneesmiddelen.	2011

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
Richtlijn voor de behandeling van neuro/endocriene pancreas tumoren (Garcia-Carbonero et al.)	TACE wordt genoemd als mogelijkheid om symptomen te verlichten.	2011
North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) treatment guidelines	Hepatic arterial embolization is recommended as a palliative option in patients with PNETs with hepatic metastases who are not candidates for surgical resection, have an otherwise preserved performance status, have disease primarily confined to the liver, and have a patent portal vein.	2010
Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours	Debulking surgery and surgery for liver metastasis are generally not recommended, leaving palliative chemotherapy as the only option. Surgery of liver metastases should always be considered. If not possible, RF ablation in cases with few liver metastases < 5 cm may be used. In cases of multiple liver metastases arterial embolisation may be useful especially in patients with the carcinoid syndrome and limited extra hepatic tumour burden.	2010

Bijlage 4: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

A. Zoektocht TACE voor palliatieve behandeling van neuroendocriene levermetastasen

Search datum: 04-09-2013

Volgnummer: 2013105677

Zaaknummer: 2013023813

Medline (Pubmed)

(DEBIRI OR DEB-TACE OR bead[tiab] OR chemoembolization[tiab] OR chemoembolisation[tiab] OR emboli*[tiab] OR "Chemoembolization, Therapeutic"[MeSH Terms] OR TACE[tiab] OR TAE[tiab])*

AND

("Carcinoma, Neuroendocrine"[Mesh] OR neuroendocr[tiab] OR NET[tiab])*

AND

("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Liver Neoplasms/secondary"[Mesh] OR (metasta[tiab] AND (liver[tiab] OR hepati*[tiab])))*

Systematic reviews

1. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases - a systematic review. *Surg Oncol* 2012; 21(4): 299-308.
ISSN: 1879-3320 PM:22846894

2. Carter S and Martin Ii RCG. Drug-eluting bead therapy in primary and metastatic disease of the liver. *HPB (Oxford)* 2009; 11(7): 541-50.
ISSN: 1477-2574 PM:20495705

Clinical Trials

1. Bhagat N, Reyes DK, Lin M, et al. Phase II study of chemoembolization with drug-eluting beads in patients with hepatic neuroendocrine metastases: high incidence of biliary injury. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(2): 449-59.
ISSN: 1432-086X PM:22722717

2. Strosberg JR, Weber JM, Choi J, et al. A phase II clinical trial of sunitinib following hepatic transarterial embolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2012; 23(9): 2335-41.
ISSN: 1569-8041 PM:22317769

3. Pitt SC, Knuth J, Keily JM, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg* 2008; 12(11): 1951-60.
ISSN: 1873-4626 PM:18709512

4. Lorenz K, Brauckhoff M, Behrmann C, et al. Selective arterial chemoembolization for hepatic metastases from medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005; 138(6): 986-93.
ISSN: 0039-6060 PM:16360382
5. Fiorentini G, Rossi S, Bonechi F, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization in liver metastases from neuroendocrine tumors: a phase II study. *J Chemother* 2004; 16(3): 293-7.
ISSN: 1120-009X PM:15330328
6. Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol* 2003; 13(1): 136-40.
ISSN: 0938-7994 PM:12541121

Treatment outcome

1. Akahori T, Sho M, Tanaka T, et al. Significant efficacy of new transcatheter arterial chemoembolization technique for hepatic metastases of pancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res* 2013; 33(8): 3355-8.
ISSN: 1791-7530 PM:23898103
2. Hur S, Chung JW, Kim HC, et al. Survival outcomes and prognostic factors of transcatheter arterial chemoembolization for hepatic neuroendocrine metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(7): 947-56.
ISSN: 1535-7732 PM:23602421
3. Mayo SC, Herman JM, Cosgrove D, et al. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: role of liver-directed and systemic therapies. *J Am Coll Surg* 2013; 216(1): 123-34.
ISSN: 1879-1190 PM:23063263
4. John BJ and Davidson BR. Treatment options for unresectable neuroendocrine liver metastases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6(3): 357-69.
ISSN: 1747-4132 PM:22646257
5. Dong XD and Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: a long-term follow-up in 123 patients. *Med Oncol* 2011; 28 Suppl 1, S286-S290.
ISSN: 1559-131X PM:21107755
6. Gaur SK, Friese JL, Sadow CA, et al. Hepatic arterial chemoembolization using drug-eluting beads in gastrointestinal neuroendocrine tumor metastatic to the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34(3): 566-72.
ISSN: 1432-086X PM:21431978
7. Whitney R, Valek V, Fages JF, et al. Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: a comparison of efficacy and cost. *Oncologist* 2011; 16(5): 594-601.

ISSN: 1549-490X PM:21508068

8. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, et al. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)* 2010; 12(6): 361-79.
ISSN: 1477-2574 PM:20662787
9. Reddy SK and Clary BM. Neuroendocrine liver metastases. *Surg Clin North Am* 2010; 90(4): 853-61.
ISSN: 1558-3171 PM:20637952
10. Khasraw M, Gill A, Harrington T, et al. Management of advanced neuroendocrine tumors with hepatic metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(9): 838-47.
ISSN: 1539-2031 PM:19654558
11. Libicher M and Bovenschulte H. [Arterial embolization of hepatic metastases from neuroendocrine tumors]
Arterielle Embolisation von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren. *Radiologe* 2009; 49(3): 233-41.
ISSN: 1432-2102 PM:19183927
12. Vogl TJ, Gruber T, Naguib NNN, et al. Liver metastases of neuroendocrine tumors: treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(4): 941-7.
ISSN: 1546-3141 PM:19770314
13. Artinyan A, Nelson R, Soriano P, et al. Treatment response to transcatheter arterial embolization and chemoembolization in primary and metastatic tumors of the liver. *HPB (Oxford)* 2008; 10(6): 396-404.
ISSN: 1365-182X PM:19088924
14. Kamat PP, Gupta S, Ensor JE, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization in the management of patients with large-volume liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31(2): 299-307.
ISSN: 1432-086X PM:17922160
15. Knigge U, Hansen CP, Stadil F. Interventional treatment of neuroendocrine liver metastases. *Surgeon* 2008; 6(4): 232-9.
ISSN: 1479-666X PM:18697366
16. Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM, et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18(7): 847-55.
ISSN: 1051-0443 PM:17609443
17. Fromigue J, De Baere T, Baudin E, et al. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2496-9.
ISSN: 0021-972X PM:16608897
18. Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, et al. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17(8): 1235-49.

ISSN: 1051-0443 PM:16923972

19. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(4): 572-81.

ISSN: 1068-9265 PM:16511671

20. Kress O, Wagner HJ, Wied M, et al. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors--a retrospective single-center analysis. *Digestion* 2003; 68(2-3): 94-101.

ISSN: 0012-2823 PM:14593235

21. Schmidbauer S, Ladurner R, Juckstock H, et al. [Surgical and adjuvant therapy of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and their metastases. A retrospective analysis of personal patient group]

Die operative und adjuvante Therapie neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts und ihrer Metastasen. Eine retrospektive Analyse des eigenen Patientenguts. *Chirurg* 2001; 72(8): 945-52.

ISSN: 0009-4722 PM:11554141

22. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190(4): 432-45.

ISSN: 1072-7515 PM:10757381

23. Dominguez S, Denys A, Menu Y, et al. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 Suppl 2, S213-S215.

ISSN: 1125-8055 PM:10604133

Reviews

1. Memon K, Lewandowski RJ, Riaz A, et al. Chemoembolization and radioembolization for metastatic disease to the liver: available data and future studies. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13(3): 403-15.

ISSN: 1534-6277 PM:22773276

2. Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, et al. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol* 2012; 7(2): 107-16.

ISSN: 1776-260X PM:22707276

3. Hoffmann RT, Paprottka P, Jakobs TF, et al. Arterial therapies of non-colorectal cancer metastases to the liver (from chemoembolization to radioembolization). *Abdom Imaging* 2011; 36(6): 671-6.

ISSN: 1432-0509 PM:21584635

4. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK. A review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer Control* 2011; 18(2): 127-37.

ISSN: 1526-2359 PM:21451455

5. Vogl TJ, Naguib NNN, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009; 72(3): 517-28.
ISSN: 1872-7727 PM:18829195
6. Auernhammer CJ, Jauch KW, Hoffmann JN. [Liver metastases from neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system--therapeutic strategies] *Lebermetastasierung bei neuroendokrinen Karzinomen des gastro-entero-pankreatischen Systems--Therapiestrategien. Zentralbl Chir* 2009; 134(5): 410-7.
ISSN: 1438-9592 PM:19757340
7. Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, et al. Neuroendocrine tumors: role of interventional radiology in therapy. *Radiographics* 2008; 28(4): 1131-45.
ISSN: 1527-1323 PM:18635633
8. Garrot C and Stuart K. Liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(3): 545-60.
ISSN: 0889-8588 PM:17548039
9. O'Toole D and Ruzniewski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(4): 585-94.
ISSN: 1521-6918 PM:16183529
10. Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, et al. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg* 2004; 187(1): 39-46.
ISSN: 0002-9610 PM:14706584
11. Gee M and Soulen MC. Chemoembolization for hepatic metastases. *Tech Vasc Interv Radiol* 2002; 5(3): 132-40.
ISSN: 1089-2516 PM:12524644
12. Venook AP. Embolization and chemoembolization therapy for neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(1): 38-41.
ISSN: 1040-8746 PM:9914876

Overige

1. Guiu B, Deschamps F, Aho S, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *J Hepatol* 2012; 56(3): 609-17.
ISSN: 1600-0641 PM:22027582
2. Lee E, Leon Pachter H, Sarpel U. Hepatic arterial embolization for the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Int J Hepatol* 2012; 2012, 471203.
ISSN: 2090-3456 PM:22319651

3. Karabulut K, Akyildiz HY, Lance C, et al. Multimodality treatment of neuroendocrine liver metastases. *Surgery* 2011; 150(2): 316-25.
ISSN: 1532-7361 PM:21801968
4. Nazario J and Gupta S. Transarterial liver-directed therapies of neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Oncol* 2010; 37(2): 118-26.
ISSN: 1532-8708 PM:20494704
5. Sward C, Johanson V, Nieveen van Dijkum E, et al. Prolonged survival after hepatic artery embolization in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br J Surg* 2009; 96(5): 517-21.
ISSN: 1365-2168 PM:19358175
6. Christante D, Pommier S, Givi B, et al. Hepatic artery chemoinfusion with chemoembolization for neuroendocrine cancer with progressive hepatic metastases despite octreotide therapy. *Surgery* 2008; 144(6): 885-93.
Comment in: *Surgery*. 2008 Dec;144(6):895-8. PMID: 19040994
ISSN: 1532-7361 PM:19040993
7. Ho AS, Picus J, Darcy MD, et al. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(5): 1201-7.
ISSN: 1546-3141 PM:17449759
8. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005; 104(8): 1590-602.
ISSN: 0008-543X PM:16134179
9. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241(5): 776-83.
ISSN: 0003-4932 PM:15849513
10. Loewe C, Schindl M, Cejna M, et al. Permanent transarterial embolization of neuroendocrine metastases of the liver using cyanoacrylate and lipiodol: assessment of mid- and long-term results. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(5): 1379-84.
ISSN: 0361-803X PM:12704055
11. Dejong CHC, Parks RW, Currie E, et al. Treatment of hepatic metastases of neuroendocrine malignancies: a 10-year experience. *J R Coll Surg Edinb* 2002; 47(2): 495-9.
ISSN: 0035-8835 PM:12018694
12. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001; 130(4): 677-82.
ISSN: 0039-6060 PM:11602899
13. Machens A, Behrmann C, Dralle H. Chemoembolization of liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 2000;

132(7): 596-7.

ISSN: 0003-4819 PM:10744609

14. Kirchhoff T, Chavan A, Galanski M. Chemoembolization of hepatic metastases from intestinal neuroendocrine tumours. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12(2): 141-3.

ISSN: 0954-691X PM:10741925

15. Perry LJ, Stuart K, Stokes KR, et al. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. Surgery 1994; 116(6): 1111-6.

PM:7985095

16. Clouse ME, Perry L, Stuart K, et al. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. Digestion 1994; 55 Suppl 3, 92-7.

ISSN: 0012-2823 PM:7698544

Overige bronnen : PM

1. Rossi RE, Massironi S, Conte D, et al. Therapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Annals of Translational Medicine; 2013; Publish Ahead of Print. Geraadpleegd in 2013 via <http://www.atmjournals.org/article/view/1730>.

2. Dhanasekaran R, Kooby D, Staley C, et al. Radioembolization vs. chemoembolization for unresectable neuroendocrine tumor hepatic metastases. J NUCL MED MEETING ABSTRACTS 2009; 50(2_MeetingAbstracts): 159. via <http://jnumedmtg.snmjournals.org>.<http://jnumedmtg.snmjournals.org>

3. Long-term outcome after transarterial chemoembolization of hepatic metastases from neuroendocrine tumors. 2013. Geraadpleegd in Sept. 2013 via <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0032/ea0032p531.htm>. ABSTRACT. 15th European Congress of Endocrinology

B. Literatuursearch specifiek gezocht naar de TACE bij VIPoom

Searchdatum: 05-04-2013

Volgnummer: 2013047401

Zaaknummer: 2013023813

(Vipomas[tiab] OR vipoma[tiab] OR "Vipoma"[Mesh] OR (Diarrheogenic[tiab] AND (tumors[tiab] OR tumor[tiab] OR neoplasm[tiab]))) OR (Vasoactive[tiab] AND Intestinal[tiab] AND Peptide[tiab] AND (tumors[tiab] OR tumor[tiab] OR neoplasm*[tiab]))) AND (transcatheter arterial chemoembolization OR TACE OR chemoembolization OR chemoembolisation)*

1. Matsukawa H, Fujiwara Y, Shiozaki S, et al. [A long-term survival case of recurrent pancreatic vipoma with liver metastases treated by a combination of surgical resection and loco-regional therapies]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 2158-60.
2. Shaib W, Mitchell K, Saif MW. Amelioration of symptoms and reduction of VIP levels after hepatic artery chemoembolization in a patient with sandostatin resistant VIPoma. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 27-33.
3. Davies K and Conlon KC. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 119-27.
4. Abood GJ, Go A, Malhotra D, et al. The surgical and systemic management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 249-66, x.
5. Lecorguille M, Hammel P, Couvelard A, et al. [Jejunal vipoma] Localisation jejunale d'un vipome. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 797-800.
6. Brentjens R and Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 527-42.
7. Nguyen HN, Backes B, Lammert F, et al. Long-term survival after diagnosis of hepatic metastatic VIPoma: report of two cases with disparate courses and review of therapeutic options. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1148-55.
8. Huang YH, Lee CH, Wu JC, et al. Functional pancreatic islet cell tumors with liver metastasis: the role of cytoreductive surgery and transcatheter arterial chemoembolization: a report of five cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 748-54.